

Prace poglądowe

Bogusław Habrat

Zespół Profilaktyki i Leczenia Uzależnień
Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

AKAMPROZAT W ZAPOBIEGANIU NAWROTOM PICIA I ZMNIEJSZANIU ILOŚCI WYPIJANEGO ALKOHOLU PRZEZ OSOBY UZALEŻNIONE

Przegląd badań klinicznych

Mimo, że psychoterapia i oddziaływania środowiskowe uważane są za metody z wyboru w leczeniu osób uzależnionych od etanolu, coraz więcej uwagi poświęca się lekom, które mogłyby być pomocne w zapobieganiu nawrotom picia i zmniejszaniu ilości wypijanego alkoholu. Zidentyfikowano ponad 100 substancji, które wpływają na intensywność picia alkoholu przez zwierzęta doświadczalne, ale tylko ok. dziesięciu leków ma prawdopodobny wpływ na zmniejszenie picia przez ludzi. Schuckit w 1996 r. (29) podsumował w następujący sposób aktualny stan wiedzy o użyteczności klinicznej leków „przeciwalkoholowych”: do grupy leków stosowanych rutynowo nie zaliczył żadnej substancji, do grupy leków o bardzo zachęcających właściwościach, wynikających z dotychczasowych prób klinicznych, zaliczył: naltrekson, buspiron i akamprozat, do grupy leków stwarzających interesujące perspektywy badawcze: inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, leki wzmagające przekąźniczo dopaminergiczne i disulfiram, a do grupy leków prawdopodobnie zupełnie nieskutecznych: sole litu, większość leków przeciwdepresyjnych, leki przeciwpowieteczne i benzodiazepinowe leki przeciwłękowe. Z powyższych leków jedynie dwa (oprócz od dawna występującego na rynku disulfiramu) zostały zarejestrowane jako leki „przeciwalkoholowe”: akamprozat we Francji w 1993 r., a później w innych krajach Europy Zachodniej, oraz naltrekson w USA w 1994 r., a później w Zachodniej Europie.

Artykuł sponsorowany przez Dział Farmaceutyczny Merck Sp. z o.o.

Farmakologia

Akamprozat został zsyntezowany z myślą o wpływie na przewodność GABA-ergiczne. Jest on bowiem N-acylowanym analogiem homotauryny, który ma budowę podobną do kwasu γ -aminomasłowego (neuroprzekaźnika o silnym wpływie hamującym na większość głównych układów neuroprzekaźnikowych), tauryny i glutaminianu. Obecnie wiadomo, że akamprozat ma o wiele bardziej skomplikowane działanie farmakologiczne: oprócz wpływu na receptory GABA_A-ergiczne, zmniejsza działanie większości aminokwasów pobudzających m.in. N-metyl-D-asparginianu (NMDA) i glutaminianów. Przypuszcza się, że wpływa też na układ opiodowy (tzw. „działanie naloksonopodobne”) i aktywność niektórych kanałów jonowych, a także na błony komórkowe w innych układach neuroprzekaźnikowych. Stwierdzany wpływ na przewodność noradrenergiczne i serotonergiczne wynika prawdopodobnie z działania pośredniego przez układ GABA-ergiczny (34).

Akamprozatu nie można zakwalifikować do żadnej z głównych klas leków psychotropowych: nie ma on działania przeciwpsychotycznego, przeciwdepresyjnego, przeciwłękowego, sedatywnego lub nasennego ani prokognitywnego. Praktycznie jego głównym działaniem jest zmniejszanie głodu alkoholowego. Obecnie uważa się, że głód alkoholowy jest pojęciem zawierającym heterogeny zbiór różnego rodzaju objawów i mechanizmów, których efektem końcowym jest silna potrzeba picia alkoholu i doznania skutków jego działania. Nie jest do końca jasne, na czym polega wpływ akamprozatu na zmniejszanie głodu alkoholu. W przeciwieństwie do innych leków stosowanych w leczeniu uzależnienia od alkoholu, akamprozat nie powoduje reakcji awersyjnych (jak disulfiram), nie zmniejsza warunkującego działania alkoholu (jak naltrekson), nie podstawia się zamiast alkoholu (jak benzodiazepiny lub kwas γ -hydroksymasłowy), nie leczy współwystępujących zaburzeń (jak leki przeciwdepresyjne lub bupiron). Najbardziej prawdopodobnym mechanizmem „przeciwalkoholowego” działania akamprozatu jest jego normalizujące działanie na stan pobudzenia o.u.n. spowodowany wpływem aminokwasów pobudzających na receptory NMDA (32).

Badania przedkliniczne wykazały, że akamprozat zmniejsza spożycie alkoholu przez zwierzęta, u których stworzono modelowe „uzależnienie”, a poza tym wpływa łagodząco na niektóre objawy zespołu abstynencyjnego.

Parametry opisujące wpływ akamprozatu na zapobieganie nawrotom picia i zmniejszanie ilości wypijanego alkoholu

Najczęstszym celem leczenia osób uzależnionych od alkoholu jest zachowanie całkowitej abstynencji. Badanymi parametrami są zwykle: odsetek osób utrzymujących całkowitą abstynencję w badanym okresie, liczba dni od początku leczenia do pierwszego nawrotu, i – rzadziej – odsetek osób pozostających w ocenie w stosunku do wyjściowej liczby osób. Wyniki badań dotyczących zapobiegania przez akamprozat nawrotom picia przedstawiono w piątej i częściowo w trzeciej kolumnie tabeli 1.

Drugim celem, czasami uważanym nawet za bardziej istotny, bo dotyczący większej liczby pacjentów (33), jest zmniejszenie ilości wypijanego alkoholu. W tym celu najczęściej oblicza się sumaryczną liczbę dni, w których pacjent nie pił alkoholu, czasami wyrażoną procentowo (ang.: *cumulative abstinence duration, CAD*) i średnią ilość alkoholu wypijaną w dniach niezachowywania abstynencji. Innymi parametrami, które pośrednio świadczą o ew. zmniejszeniu spożycia alkoholu są: zmniejszenie aktywności enzymów wątrobowych, poprawa niektórych wyników testów psychometrycznych i w skalach psychopatologicznych (mierzących np. nasilenie głodu alkoholu, depresji lub lęku) oraz poprawa funkcjonowania społecznego. Dane z prac badawczych dotyczących wpływu akamprozatu na zmniejszenie spożycia alkoholu zawarto w kolumnie 6 tabeli 1.

BADANIA KLINICZNE

W połowie lat 80. przystąpiono do pierwszych badań klinicznych. W 1984 r. Lhuintrie i wsp. (17) na Kongresie ISBRA w Santa Fe przedstawili pierwsze doniesienie kliniczne o użyteczności akamprozatu w zapobieganiu nawrotom picia i zmniejszeniu ilości wypijanego alkoholu przez osoby uzależnione. W następnym roku opublikowali pełne wyniki badań nad zastosowaniem akamprozatu u 85 „ciężkich alkoholików” (wypijających ponad 200 g etanolu dziennie) (18). Pacjenci uczestniczyli w psychoterapii, a przez pierwszy z trzech miesięcy obserwacji otrzymywali dodatkowo meprobamat. Badania ukończyło 70 osób. U 20 z 33 pacjentów otrzymujących akamprozat nie doszło do nawrotów picia, podczas gdy w grupie placebo udało się to tylko 12 z 37 osób ($p < 0,02$).

Wyniki te były na tyle zachęcające, że we Francji nadal kontynuowano kliniczne badania akamprozatu. W drugiej połowie lat 80. opublikowano kilka prac wykazujących wpływ akamprozatu na wydłużenie abstynencji (6,7,23,24) i szybszą normalizację parametrów wątrobowych u osób przyjmujących akamprozat (23,24), jednak wartość tych prac miała ograniczone znaczenie ze względu na niedociągnięcia metodologiczne (brak lub niepoprawnie dobrane grupy kontrolne) (6, 7,23,24), publikacje w formie abstraktów wystąpień (6) lub w pismach fachowych o ograniczonym zasięgu (7,23).

W wieloośrodkowych badaniach (10) 569 uzależnionych osób (3 miesięczny okres próby ukończyło 63% pacjentów) skupiono się na ocenie skutków picia alkoholu i jego zaprzestania lub zmniejszenia. Wykazano, że u osób przyjmujących akamprozat, w porównaniu z przyjmującymi placebo, dochodzi do szybszej normalizacji w zakresie drżenia ust i języka, odruchów ze ścięgna skokowego oraz aktywności GGT. Stwierdzono też szybsze, choć nieznamienne statystycznie poprawy: aktywności aminotransferaz, ustępowanie lęku, wyniki w skali CGI (ogólnego wrażenia klinicznego). Tolerancja leku była dobra, a najczęstszym objawem niepożądanym były biegunki występujące u 13,1% osób leczonych akamprozatem i u 7% otrzymujących placebo. Na tej samej grupie chorych wykonano badania (19) GGT – enzymu, którego wzmożona aktywność świadczy m.in. o alkoholowym uszkodzeniu wątroby. Wy-

kazano, że u osób przyjmujących akamprozat szybciej dochodzi do normalizacji aktywności GGT w porównaniu z osobami otrzymującymi placebo. Mimo imponującej liczby ocenianych osób, badaniom zarzucano koncentrowanie się na parametrach tylko pośrednio świadczących o poziomie spożycia alkoholu, rutynowe stosowanie meprobamatu przez pierwszy miesiąc (mogło to istotnie wpływać na wyniki), a także krótki, bo 3-miesięczny okres obserwacji.

Na jeszcze większej grupie osób oceniano wpływ akamprozatu w badaniach Adesa i wsp. (1). Niestety były to badania bez grupy kontrolnej. Po 3 miesiącach abstynencję utrzymywało 71% osób, które dotrwały do końca próby, a 53% osób rozpoczynających badania. Zaobserwowano u nich zmniejszenie głodu alkoholu (mierzonego skalą analogową), normalizację aktywności GGT i poprawę wyników w skali jakości życia. Po raz pierwszy zastosowano akamprozat nie tylko u osób uzależnionych, ale i u nadużywających alkoholu. W badaniach tych stwierdzono powszechność występowania (u 80% badanych) objawów niepożądanych, głównie ze strony przewodu pokarmowego. Objawy te były słabo nasilone i przemijające: tylko u 1,6% stały się przyczyną przerwania leczenia.

W 1992 r. opublikowano wyniki badań belgijskich (21). Przeprowadzono je na 102 osobach uzależnionych, a okres obserwacji wynosił już pół roku. Wydłużenie okresu obserwacji zaowocowało wyjątkowo dużym odsetkiem osób, które nie ukończyły badań (ok. 80% w grupie placebo i ok. 55% osób w grupie przyjmującej akamprozat, $p < 0,05$). Po 6-miesięcznym leczeniu abstynencję utrzymywało ok. 1/4 leczonych akamprozatem i zaledwie ok. 3% otrzymujących placebo ($p < 0,01$).

W następnych latach akamprozat był badany w Niemczech (26, 28, 32), Szwajcarii (12), Francji (20), Włoszech (25), Austrii (36,37), krajach Beneluxu (8) i Belgii (22). Większość tych badań obejmowała duże, kilkusetosobowe grupy osób uzależnionych, okres obserwacji wynosił co najmniej 6, a najczęściej 12 miesięcy, na ogół przestrzegano standardów metodologicznych Plinius Major Society (33). W większości ww. badań (prócz wyników Paille i wsp. po 12 mies.) stwierdzono znamienne statystycznie większy odsetek osób utrzymujących abstynencję wśród osób przyjmujących akamprozat w porównaniu z przyjmującymi placebo: 48% vs 32% po 6 mies. (25), 18% vs 7% po 12 mies. (35,36), 67% vs 50% po 2 mies., 43% vs 21% po roku i 39% vs 17% po 2 latach (27,28), 20% vs 10% po 6 mies. (8).

Większość tych badań była wykonywana wg tych samych standardów (badania kontrolowane z placebo, próba podwójnie ślepa, losowy dobór pacjentów, te same narzędzia badawcze), co umożliwiło ich podsumowanie (11, 27, 30). W 11 ośrodkach w 9 krajach zachodnioeuropejskich zbadano 3338 osób uzależnionych od alkoholu, dla których głównym kryterium włączającym (prócz rozpoznania) była chęć uczestniczenia w badaniach. Po pół roku osoby otrzymujące akamprozat w porównaniu z osobami przyjmującymi placebo częściej utrzymywały się w badaniach przez całe 6 miesięcy (50% vs 40%). Wśród osób, które ukończyły badania, odsetek utrzymujących abstynencję był większy w grupie przyjmującej akamprozat (67% vs 54%). Stwierdzono także, że w grupie przyjmującej akamprozat odsetek dni bez alkoholu w stosunku do całego badanego okresu był również większy (49% vs 40%). Wszystkie

te różnice były wysoko znamienne statystycznie. Zauważono, że lepsze efekty leczenia występowały u osób starszych, natomiast większe zaawansowanie uzależnienia, mierzone skalami MAST i CAGE, wiązało się z gorszym rokowaniem.

Trudności w interpretowaniu wyników badań leków „przeciwalkoholowych”

Interpretacja wyników badań nad zastosowaniem leków wydłużających abstynencję i zmniejszających spożycie alkoholu jest jednak o wiele trudniejsza niż podaje to większość autorów (5, 13, 14).

Cechą charakterystyczną dla badań lekowych w alkoholizmie jest znaczny, bo sięgający nierzadko 60% a nawet 80% (21), odsetek osób nie kończących próby (p. tabela 1), które prawdopodobnie wróciły do picia alkoholu, ale nie jest to pewne. Większość autorów podaje odsetek pacjentów pozostających w abstynencji oraz inne parametry w stosunku do tych, którzy ukończyli badania, a nie w stosunku do wszystkich, którzy je zaczęli. Zabieg ten „poprawia” wyniki, ale nie daje to całościowego oglądu skuteczności leczenia. Aby mieć lepsze rozeznanie w tej sprawie, Leherth i Potgieter (14) zastosowali analizę Markova, która pozwala na przybliżoną ocenę losów pacjentów, którzy nie ukończyli badań. Robiona tym sposobem analiza 12 publikacji dotyczących leczenia akamprozatem wykazała, że lek ten w porównaniu z placebo znacząco pozytywnie wpływa na przebieg alkoholizmu ($p < 0,00001$).

Innym problemem jest wpływ leków stosowanych równoległe z akamprozatem. W szczególności dotyczy to pierwszych badań francuskich, gdzie stosowano przez co najmniej miesiąc meprobamat, tetrabamat lub oksazepam (2, 17, 18).

Pełną ocenę skuteczności akamprozatu (ale dotyczy to ocen i innych leków „przeciwalkoholowych”) utrudnia fakt nie do końca losowego doboru pacjentów. Szczególnie w alkoholizmie dochodzi do swoistej selekcji: w badaniach pozostają tylko pacjenci zmotywowani do leczenia, często – w związku z wymogiem udziału w psychoterapii – bardzo zmotywowani.

Skuteczność akamprozatu w podtypach alkoholizmu

Powszechnie uważa się, że alkoholizm jest zjawiskiem heterogennym, a część niepowodzeń terapeutycznych bierze się z nieuwzględniania tego faktu.

Gerra i wsp. (9) porównywali skuteczność akamprozatu i fluoksetyny w dwóch typach alkoholizmu: występującym rodzinnie („genetycznym”) i występującym w rodzinach sporadycznie („niegenetycznym”). Stwierdzili oni zróżnicowaną reakcję na ww leki: akamprozat wpływał na zmniejszenie spożycia alkoholu w alkoholizmie „niegenetycznym”, natomiast fluoksetyna w „genetycznym”. Wyniki tych badań należy traktować z ostrożnością, ponieważ grupy badane składały się z małej liczby osób.

Natomiast Lesch i wsp. (16) stwierdzili nieskuteczność akamprozatu w tzw. IV typie alkoholizmu wg Lescha (tzw. „organicznym”), natomiast u osób z pozostałymi

trzema typami: I, II i III akamprozat znacząco lepiej niż placebo wydłużał abstynencję lub zwiększał liczbę dni bez alkoholu.

Akamprozat zarejestrowany jest do leczenia alkoholizmu, na który wg nomenklatury amerykańskiej składają się: uzależnienie oraz nadużywanie alkoholu (picie szkodliwe). Większość badań dotyczyła osób spełniających kryteria uzależnienia, ale w kilku badaniach brały udział również osoby nadużywające alkoholu (1). Choć obecnie akamprozat stosowany jest głównie dla zapobiegania nawrotom lub zmniejszania ilości wypijanego alkoholu przez osoby uzależnione, nietrudno przypuszczać, że może on okazać się cennym lekiem zmniejszającym spożycie alkoholu przez osoby nieuzależnione, ale pijące szkodliwie.

Interakcje z innymi lekami

Badania dotyczące interakcji akamprozatu z innymi lekami są nieliczne.

Aubin i wsp. (3) przeprowadzili wielośrodkowe otwarte badania z nielosowym doбором 591 pacjentów, którzy trafili do ośrodków detoksykacyjnych. Pacjentów leczono bądź samym akamprozatem, bądź akamprozatem z oksazepamem lub z tetrabamatem i meprobamatem (lekami chętnie stosowanymi we Francji do leczenia alkoholowych zespołów abstynencyjnych). Nie stwierdzili żadnych niekorzystnych interakcji między akamprozatem a tymi lekami, wprost przeciwnie: u osób przyjmujących leczenie skojarzone obserwowano mniej objawów niepożądanych niż u tych, którzy przyjmowali sam akamprozat.

Besson i wsp. (4) obserwowali natomiast efekty skojarzonego leczenia osób uzależnionych za pomocą akamprozatu i disulfiramu. Nie stwierdzili żadnych niekorzystnych interakcji tych dwóch leków, natomiast wyniki leczenia najlepsze były w grupie otrzymującej leczenie skojarzone (p. tabela 1).

Firmowe materiały informacyjne zawierają też dane o braku interakcji akamprozatu z diazepamem i imipraminą.

Chociaż picie alkoholu w czasie przyjmowania akamprozatu jest przeciwwskazane, nie ma dowodów na potencjalizację działania tych dwóch substancji. W badaniach na zwierzętach doświadczalnych wykazano, że akamprozat nie ma wpływu na skutki zarówno jednorazowego, jak i przewlekłego picia alkoholu (15).

Objawy niepożądane i powikłania

W większości prac podkreśla się bardzo dobrą tolerancję akamprozatu. Wyniki badań są nieporównywalne, gdyż nie stosowano standardowych narzędzi do oceny objawów ubocznych. Po części wynika to z faktu, że w przeciwieństwie do innych leków psychotropowych akamprozat może powodować dolegliwości głównie ze strony przewodu pokarmowego.

Najwyższy odsetek pacjentów, u których stwierdzono objawy niepożądane, odnotowano w badaniach Adesa i wsp. (1): aż 80%. Jednak autorzy podkreślają, że objawy te występowały tylko na początku kuracji, były słabo nasilone i szyb-

TABELA 1

Wyniki badań klinicznych nad zastosowaniem akamprozatu w zapobieganiu nawrotom picia i zmniejszaniu ilości wypijanego alkoholu

Autorzy	Rodzaj badań Dawki Ew. leczenie dodatkowe	Grupy badane Procent koń- czących próbę	Okres obserwacji	Wyniki w zapobieganiu nawrotom picia (akamprozat vs placebo)	Wyniki w zmniejszaniu ilości wypijanego alkoholu (akamprozat vs placebo)	Tolerancja (akamprozat vs placebo)
Lhuintre i wsp. 1984 [17]	K-pl, DB, L 25mg/kg. + meprobamat przez 1 mies. i psychoterapia	80 osób 87,5%	3 mies.	60,6% vs 32,4% p<0,05		4:1 nudności i wymioty w pierwszym miesiącu,
Lhuintre i wsp. 1985 [18]	K-pl, DB, L 25mg/kg. + meprobamat przez 1 mies. i psychoterapia	85 osób 82,3%	3 mies.	60,6% vs 32,4% p<0,05		
Hillemand i wsp. 1988 [10]	K-pl, DB, Wo	569 osób 62,6%	3 mies.		Większa poprawa w zakresie drżenia ust i języka, odru- chów ze ściegna skokowego i aktywności GGT. Nasilenie lęku, aktywność transaminaz, CGI – tendencja do poprawy	Biegunki: 13,1%:7%. Inne częstsze objawy: świąd skóry i zabu- rzenia świadomości (4,3%)
Poinso i Arti- gues 1989 [24]	NK	63 osoby	3 mies.	68%	Poprawa aktywności GGT	
Duburg i Favre 1989 [7]	Badania z quasi grupą kontrolną 1,33-2 g/d	191 osób	3 i 6 mies.	3 mies.: 90% vs 62% 6 mies.: 46%		
Lhuintre i wsp. 1990 [19]	K-pl, DB, L, Wo . Dodatkowo meprobamat i leki nasenne	561 osób 62,6%	3 mies.		Poprawa parametrów (GGT) większa niż w gr. placebo p<0,05	Biegunki 13% vs 7%
Dubourg i wsp. 1990 [8]			3 i 6 mies.	3 mies. 88% vs 61%, 6 mies. 77% vs 45%		
Pierrot 1991 [23]	Badania z quasi grupą kontrolną 1,33 g/d	100 osób Gr. kontrolna: „podobna gru- pa pacjentów”	3 mies.	1 mies. różnica n.z. 2 i 3 mies.: większy odse- tek abstynentów wśród przyjmujących akamprozat	Poprawa wyników prób wątrobowych	

TABELA 1 cd.

Autorzy	Rodzaj badań Dawki Ew. leczenie dodatkowe	Grupy badane Procent koń- czących próbę	Okres obserwacji	Wyniki w zapobieganiu nawrotom picia (akamprozat vs placebo)	Wyniki w zmniejszaniu ilości wypijanego alkoholu (akamprozat vs placebo)	Tolerancja (akamprozat vs placebo)
Gerra i wsp. 1992 [9]	K (fluoksetyna), 1,33 g/d	28 osób (12 aka, 16 flu.)	1 mies. lek, 3 mies. obserwacji		Brak wpływu akamprozatu na spożycie w alkoholizmie „dziedzicznym”. Wpływ akamprozatu na spożycie alkoholu w alkoholizmie „niegenetycznym” $p < 0,05$	Nie stwierdzono objawów niepożądanych
Ades i wsp. 1992 [1]	NK, Wo 1,33 g/d Ok. połowa korzystała z psychoterapii	860 osób (w tym 16% nadużywających alk.) 65,7%	3 mies.	71% badanych, 53% wszystkich utrzymywało abstynencję	Zmniejszenie głodu alkoholu, zmniejszenie aktywności GGT, poprawa w skali jakości życia	U 80% słabe objawy niepożądane, u 1,6% powikłania ze str. przewodu pokarmowego i alergii
Pelc i wsp. 1992 [21]	K-pl, DB, Wo 2 g/d	102 osoby 45% vs 20% $p < 0,05$	6 mies.	Ok. 25% vs ok. 3% $p < 0,01$		Bóle brzucha, biegun- ki, bóle głowy, prze- czulica, kołatanie serca
Sass 1993 [26]	K-pl 1,33 lub 2g	538 osób	6 mies.	Wstępna ocena: wpływ akamprozatu na wydłużenie abstynencji	Wpływ akamprozatu na wzrost liczby dni bez alko- holu, poprawa w skali CGI. Poprawa wyników prób wą- trobowych.	
Ladewig i wsp. 1994 [12]	K-pl, DB, L Pierwsze pół roku: 1,3g/d lub 2g/d, III place- bo, następne pół roku wszyscy placebo	671 osób	6 mies.	Liczba nawrotów niższa po miesiącu, trend ten utrzymywał się przez następne 15 miesięcy		
Poldrugo i wsp. 1994 [25]	K-pl, DB, L Część osób leczona psychoterapią	246 osób 49,3%	6 mies.	1 mies. 75% vs 59%, $p < 0,006$ 3 mies. 55% vs 39%, $p < 0,016$ 6 mies. 48% vs 32%, $p < 0,010$ 1 rok 43% vs 30%, $p < 0,027$	6 mies. 99 vs 74 dni, $p < 0,004$ 12mies. 168 vs 120 dni, $p < 0,014$ Osoby psychoterapeutycz- wane – lepsze wyniki	M mało objawów ubocznych (nudności i biegunka)

Aubin i wsp. 1994 [2]	Nk, NL, Wo, 2g/d + meprobamat, tertarbat, oksazepam,	591 osób				Nie stwierdzono szkodliwych interakcji z lekami
Besson i wsp. 1994 [4]	K-pl, DB, + disulfiram	118 osób	12 mies.	25% vs 5%	137dni vs 75 dni bez alkoholu A + disulfiram – 185 dni Poprawa w skalach Hamiltona i próbach wątrobowych	
Paille i wsp. 1995 [20]	K-pl, DB, L. Wo 1,33 g/d i 2g/d Leki nasenne i anksjolityki	538 osób (drop-outy liczone jako nawroty)	12 mies.	6 mies. p<0,02, 12 mies. n.z.	173 vs 198 vs 223 dni p<0,0005	Częstsze biegunki
Whitworth i wsp. 1996 [35]	K-pl, DB, L, Wo 2g, 1,33g,	455 osób 42% vs 38%	12 mies.	12 mies. 18% vs 7%, p<0,007 27 mies. 12% vs 5%	139 dni vs 104 dni p<0,012	Częstsze biegunki
Sass i wsp. 1996 [28]	K-pl, DB, L, Wo	272 osoby 59% vs, 40%	48 tyg. leczenia, + 48 tyg. obserwacji	2 mies. 67% vs 50% (p<0,05), 48 tyg. 43% vs 21% 96 tyg. 39% vs 17% (p<0,003)	224 vs 163 dni (62% vs 45%) p<0,001	Dobra tolerancja Biegunki, bóle głowy
Sass i wsp. 1996 [27]	K-pl, DB, L, Wo	3338 osób 50% vs 40%	6 mies.	67% vs 54%	49% vs 40%	Objawy ze str. ukl. pokarmowego i odczynu skórne
Geerlings i wsp. 1997 [8]	K-pl, DB, L, Wo Wszyscy brali udział w psychoterapii	262 osoby 41% vs 31%	6 mies.	41% vs 31% pozostało w leczeniu, 20% vs 10% 102 vs 88 dni leczenia, nawroty po 45 vs 15 dniach dłuższa abstynencja 61 vs 43 dni, 11% vs 5% nie piło alkoholu	61 dni vs 43 dni	Powikłania 5,5% vs 3,0%
Pelc i wsp. 1997 [22]	K-pl, DB 1,33 i 2 g/d	188 osób 69% vs 52%, p<0,05	3 mies.	44% vs 51% vs 26%, p<0,05	52% vs 576% vs 34dni Szybsza normalizacja GGT i AspAT	Powikłania: 1,6% vs 3,2% vs 1,6% Objawy niepożądane: biegunki 43% vs 48% vs 39% (n.z.) Wzrost libido

K – badania z grupą kontrolną; K-pl – badania z grupą kontrolną przyjmującą placebo; DB – próba podwójnie ślepa; L – losowy dobór do badanych grup; Wo – badania wielośrodkowe w rubrykach zawierających 3 wartości: akamprozat w mniejszej dawce vs akamprozat w większej dawce vs placebo

ko ustępowały. Jedyne u 1,6% pacjentów ich nasilenie zmusiło badaczy do przerwania leczenia. Większość badań podaje, że objawy niepożądane wystąpiły u mniej niż połowy badanych (22), a liczba powikłań (nasilenie objawów skłaniające do zaprzestania leczenia) była wyższa jedynie w badaniach Pelca i wsp. (22) (3,2% wśród osób przyjmujących dawkę 2g akamprozatu) i w badaniach Geerlingsa i wsp. (8) (5,5%, ale u osób otrzymujących placebo odsetek ten też był duży – 3%).

Do najczęściej obserwowanych objawów niepożądanych należą objawy ze strony układu pokarmowego: biegunki, nudności i wymioty, bóle brzucha. Następne w kolejności to skórne odczyny alergiczne. Pelc i wsp. (21) donoszą też o bólach głowy, przeczulicy, kołataniu serca oraz jako jedyni (22) o wzroście libido. Hillemand i wsp. (10) donosili, że u 4,3% pacjentów leczonych akamprozatem wystąpiły bliżej nieokreślone zaburzenia świadomości (ang.: „confusion”). W innych doniesieniach nie stwierdzano wpływu akamprozatu na powstawanie zaburzeń świadomości.

Inne obserwacje kliniczne

Większość badań, szczególnie ostatnich, poprawnych metodologicznie, dotyczy pacjentów, którzy oprócz przyjmowania akamprozatu, brali udział w różnych formach oddziaływań psychoterapeutycznych. Wynika to z dość powszechnie akceptowanego faktu, że obecnie psychoterapia jest podstawową metodą leczenia osób uzależnionych i pacjentom nie można uniemożliwić tej formy terapii wyłącznie w imię czystości metodologicznej badań. Wykazano (25), że osoby, które biorą udział w terapii kombinowanej (psychoterapia + akamprozat) osiągają lepsze wyniki niż osoby przyjmujące wyłącznie lek.

Najczęściej stosowanymi dawkami było 1,33 g (4 tabl. po 0,333 g) lub 2 g (6 tabl.) akamprozatu. Producent zaleca stosowanie mniejszej dawki dla osób o wadze do 60 kg, a większej u osób o wadze powyżej 60 kg. Badania Pelca i wsp. (22) dowiodły większej skuteczności większej dawki akamprozatu, ale wiązało to się też z większą liczbą objawów niepożądanych i powikłań.

Choć akamprozat łagodził niektóre objawy zespołu abstynencyjnego u zwierząt i nie wchodzi w interakcje z benzodiazepinami, producent nie zaleca stosowania akamprozatu w okresie występowania objawów abstynencyjnych.

PODSUMOWANIE

Na podstawie przeglądu piśmiennictwa dotyczącego klinicznego stosowania akamprozatu do leczenia osób uzależnionych można stwierdzić, że:

1. Akamprozat jest cennym lekiem uzupełniającym oddziaływania psychospołeczne w stosunku do osób uzależnionych od alkoholu. Jego stosowanie przyczynia się do: zwiększenia odsetka osób systematycznie korzystających z leczenia „przeciwalkoholowego”, zapobiegania nawrotom lub wydłużania okresu abstynencji oraz zmniejszenia spożycia alkoholu przez osoby łamiące abstynencję.

2. Akamprozat jest lekiem na ogół bardzo dobrze tolerowanym, objawy niepożądane (głównie ze strony przewodu pokarmowego i skórne odczyny alergiczne) są zazwyczaj słabo nasilone, występują najczęściej jedynie na początku kuracji i szybko ustępują.

3. Mechanizm działania akamprozatu jest niejasny. Prawdopodobnie wpływa on na niektóre zjawiska i mechanizmy biochemiczne, których efektem jest tzw. „głód alkoholu”.

STRESZCZENIE

Artykuł jest przeglądem badań klinicznych nad zastosowaniem akamprozatu w leczeniu osób uzależnionych od alkoholu. Przegląd wykazał, że akamprozat, szczególnie w połączeniu z metodami psychoterapeutycznymi, jest skutecznym lekiem wydłużającym abstynencję, a u tych, którzy ją przegrali – zmniejsza spożycie alkoholu. Jest przy tym lekiem powodującym mało objawów niepożądanych.

Bogusław Habrat

Efficacy of acamprosate in relapse prevention of drinking and diminishing the amount of alcohol consumption. Review of clinical studies.

SUMMARY

That paper reviews clinical investigation of acamprosate treatment of alcoholism. Acamprosate, especially with combination with psychotherapy, is an useful tool for relapse prevention and for decrease of alcohol consumption. Acamprosate produces few adverse effects.

Key words: acamprosate / alcoholism

PIŚMIENNICTWO

1. Ades J., Granger B., Parot P.: *Acamprosate in the treatment of alcoholics in general medical practice. A multicentre trial including 860 patients.* L'Information Psychiatrique, 1992, 68, 516-520.
2. Aubin H.-J., Lehert P., Beaupere B., Jacquemin F., Barrucand D.: *Acamprosate tolerance in association with other medications taken during alcohol withdrawal. Multicentre trial involving 591 alcoholic patients undergoing withdrawal.* Alcoholologie. 1994, 16, 32-41.
3. Aubin H.-J., Lehert P., Beaupere B., Parot P., Barrucand D.: *Tolerability of the combination of acamprosate with drugs used to prevent alcohol withdrawal syndrome.* Alcoholism. 1995, 31, 25-38.
4. Besson J., Aeby F., Kasas A., Fendl A., Lehert P.: *Combined efficacy of acamprosate and disulfiram for enhancing abstinence of chronic alcoholic patients during a one year post detoxication period.* Neuropsychopharmacology, 1994, 10, suppl. 3 p.2. 74S-74S.
5. Chick J.: *Acamprosate as an aid in the treatment of alcoholism.* Alcohol & Alcoholism. 1995, 30, 785-787.

6. Duburg C., Favre J.D.: *Clinical trial of acamprosate (acamprostaè indicated to prevent relapse in weaned alcoholics), in a multicentric structure of occupational medicine, with historical comparison.* Alcohol & Alcoholism, 1989, 24, 371-371.
7. Duburg C., Favre J.D. Parot P.: *Controlled trial on acamprosate in maintaining alcohol abstinence during one year in a multicentric occupational health organisation. Definitive results of 90 days and preliminary results of 180 days.* Alcoologie, 1990, 12, nr 2, 1-8.
8. Geerlings P.J., Ansoms C., van den Brink W.: *Acamprosate and prevention of relapse in alcoholics. Results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study in out-patient alcoholic in the Netherlands, Belgium and Luxemburg.* Eur. Addict. Res. 1997, 3, 129-137.
9. Gerra G., Caccavari R., Delsignore R., Bocchi R., Fertoni G., Passeri M.: *Effects of fluoxetine and Ca-acetyl-homotaurinate on alcohol intake in familial and nonfamilial alcoholic patients.* Curr. Therap. Res. 1992, 52, 291-295.
10. Hillemand B., Lhuintre J.P., Boismare F., Daoust M., Moore N.D.: *First positive study of calcium N bis acetyl homotaurinate in the treatment of alcohol dependence.* Rev. Alcool, 1988, 30, 204-212.
11. Jacobs H., Pickup A.J.: *A new pharmacological approach to the treatment of alcohol dependency.* XXI CINP Congress, Glasgow, Scotland, July 12-17, 1996.
12. Ladewig D., Lehert Ph., Fendl A.: *Acamprosate – is there a relapse preventive effect in long term treatment of alcohol dependence.* Neuropsychopharmacology. 1994, 10, suppl. 3S, part 2, 26S-26S.
13. Lehert Ph.: *Review and discussion of statistical analysis of controlled clinical trials in alcoholism.* Alcohol & Alcoholism. 1993, suppl. 2, 157-163.
14. Lehert Ph., Potgieter A.S.: *Markov process applied to assess alcohol abstinence. Meta-analysis on 12 acamprosate vs placebo trials.* Abstracts of the 6th World Congress of Biological Psychiatry. Nice, June 22-27, 1997, Biological Psychiatry.
15. Le Magnen J., Tran G., Durlach J., Martin C.: *Dose-dependent suppression of the high alcohol intake of chronically intoxicated rats by Ca-acetyl-homotaurinate.* Alcohol, 1987, 4, 97-102.
16. Lesch O.M., Walter W., Fischer P., Fleischhacker T., Platz T.: *Treatment of alcohol dependent patients in Austria. Is acamprosate an effective drug to reduce craving in chronic alcoholism?* Alcohol. Clin. Exp. Res. 1994, suppl. 1, 43-43.
17. Lhuintre J.P., Daoust M., Tran G., Moore N., Chretien P., Hillemand B., Boismare F.: *Calcium acetylhomotaurinate (acamprosate) reduces alcohol consumption by alcoholic patients.* Alc. Clin. Exp. Res. 1984, 8, suppl. 1, 103-103.
18. Lhuintre J.P., Moore N., Saligaut C.: *Ability of calcium bis acetylhomotaurine, a GABA agonist, to prevent relapse in weaned alcoholics.* Lancet, 1985, 8436, 1014-1016.
19. Lhuintre J.P., Moore N., Tran G., Steru L., Langrenon S., Daoust M., Parot Ph., Ladure Ph., Libert C., Boismare F., Hillemand B.: *Acamprosate appears to decrease alcohol intake in weaned alcoholics.* Alcohol & Alcoholism. 1990, 25, 613-622.
20. Paille F.M., Guelfi J.D., Perkins A.C., Royer R.J., Steru L., Parot P.: *Double-blind randomized multicentre trial of acamprosate in maintaining abstinence from alcohol.* Alcohol & Alcoholism. 1995, 30, 239-247.
21. Pelc I., Le Bon O., Verbanck P., Lehert Ph., Opsomer L.: *Calcium-acetylhomotaurinate for maintaining abstinence in weaned alcoholic patients: a placebo controlled double-blind*

- multicenter study*. w: Naranjo C.A., Sellers E.M. (red.): *Novel Pharmacological Interventions for Alcoholism*. Springer Verlag, New York 1992, 348-352.
22. Pelc I., Verbanck P., Le Bon O., Gavrilovic M., Lion K., Leheret P.: *Efficacy and safety of acamprosate in the treatment of detoxified alcohol-dependent patients*. *Brit. J. Psychiatry*, 1997, 171, 73-77.
 23. Pierrot G.: *Therapeutic benefit of acamprosate in alcoholism*. *Neuro. Psych.* 1991, 67, 1-3.
 24. Poinso Y., Viala-Artigues J.: *Interet de l'acamprosate (Aotal-R) dans l'accompagnement de l'alcoolique apres sevrage*. *Psychol. Med.* 1989, 21, 1389-1396.
 25. Poldrugo F., Chabac S., Leheret P., Bignamini A.: *Acamprosate in the long-term treatment of alcoholism: is its use recommended within the psycho-social approach?* *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 1994, supl. 1, 43-43.
 26. Sass H.: *Calcium acetyl-homotaurinate: Results of a multicentre studies*. *Pharmacopsychiatry*, 1993, 26, 194-194.
 27. Sass H., Potgieter A.S., Leheret Ph.: *Acamprosate and relapse prevention: results from apooled analysis of 11 randomized placebo controlled trials in 3338 alcohol dependent patients*. 9th ECNP Congress, Amsterdam, The Netherlands, 1996.
 28. Sass H., Soyka M., Mann K., Zieglgansberger W.: *Relapse prevention by acamprosate. Results from a placebo-controlled study on alcohol dependence*. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1996, 53, 673-680.
 29. Schuckit M.A.: *Recent developments in the pharmacotherapy of alcohol dependence*. *J. Consult. Clin. Psychology*. 1996, 64, 669-676.
 30. Soyka M., Potgieter A.S., Leheret P.: *Multinational clinical trials on acamprosate: methodology and clinical efficacy*. First Campral Symposium. ESBRA, Stuttgart, September 6th, 1995, Groupe Liphia, 10-10.
 31. Soyka M., Sass H., Mann K.: *Acamprosate (calcium acetyl-homotaurinate) increases abstinence rate in weaned alcoholics. Results from a double-blind placebo controlled study: preliminary data*. 7th ISBRA Congress, Queensland, Australia, 26May-1July, 1994.
 32. Spanagel R., Zieglgansberger W.: *Anti-craving compounds for ethanol: new pharmacological tools to study addictive processes*. *TiPS*, 1997, 18, 54-65.
 33. The Plinius Major Society: *Guidelines on evaluation of treatment of alcohol dependence*. *Alcoholism*. 1994, 30, supl. 1.
 34. Wilde M.I., Wagstaff A.J.: *Acamprosate. A review of its pharmacology and clinical potential in the management of alcohol dependence after detoxification*. *Drugs*. 1997, 53, 1038-1053.
 35. Whitworth A.B., Fischer F., Lesch O.M., Nimmerrichter A., Oberbauer H., Oplatz T., Potgieter A., Walter H., Fleischhacker W.W.: *Comparison of acamprosate and placebo in long-term treatment of alcohol dependence*. *Lancet*, 1996, 347, 1438-1442.
 36. Withworth A.B., Fleischhacker W.W.: *Acamprosate in the relapse prevention of alcohol dependence*. Abstracts of the XXth Congress of CINP, Melbourne, June 23-27, 1996.