

Prace poglądowe

Marcin Ziółkowski¹, Janusz Rybakowski²

¹Katedra i Klinika Psychiatrii Akademii Medycznej w Bydgoszczy

²Klinika Psychiatrii Dorosłych Akademii Medycznej w Poznaniu

FARMAKOTERAPIA UZALEŻNIENIA OD ALKOHOLU

WSTĘP

W minionym półwieczu postępy psychofarmakologii umożliwiły skuteczne leczenie zaburzeń psychicznych niegdyś uważanych za nieuleczalne. Jedną z niewielu dziedzin psychiatrii, w której do takich przemian nie doszło, jest terapia uzależnienia od alkoholu.

LEKI ZAREJESTROWANE DO LECZENIA UZALEŻNIENIA OD ALKOHOLU

W chwili obecnej do leczenia osób uzależnionych od alkoholu powszechnie używany jest tylko jeden lek – disulfiram. Disulfiram hamuje aktywność enzymatyczną dehydrogenazy aldehydowej, a co za tym idzie, w przypadku wypicia alkoholu w organizmie osoby zażywającej disulfiram dochodzi do kumulacji najważniejszego ustrojowego metabolitu etanolu – aldehydu octowego (19). Aldehyd octowy jest 30-krotnie bardziej toksyczny od alkoholu, a wzrost jego stężenia prowadzi do wystąpienia wielu nieprzyjemnych dolegliwości, takich jak m.in.: zaczerwienienie skóry, bóle głowy, nudności, zawroty głowy, tachykardia, duszności, lęk (19). Objawy te mają działać odstrasżająco, powstrzymując osoby zażywające disulfiram od picia alkoholu (19). U osób z uszkodzoną wątrobą, po podaniu disulfiramu i wypiciu alkoholu obserwuje się mniejszy wzrost stężenia aldehydu octowego (59).

Pierwsze doniesienia o disulfiramic jako leku mogącym być stosowanym w leczeniu alkoholizmu pojawiły się pod koniec 1948 r. (40). W największym badaniu dotyczącym disulfiramu przeprowadzonym w USA przez Fullera i wsp. (14), w połowie lat 80., nie stwierdzono, aby disulfiram różnił się skutecznością od placebo w zapo-

bieganiu nawrotom picia u chorych uzależnionych od alkoholu. Okazało się jednak, że długość ciągów picia u osób otrzymujących disulfiram była krótsza, w porównaniu z osobami otrzymującymi placebo. Ponadto zaobserwowano w okresie prowadzenia badań, że tylko 20% badanych zażywało lek regularnie. Rybakowski i wsp. (49) stwierdzili poprawę u 50% chorych leczonych odwykowo ambulatoryjnie przy użyciu disulfiramu, przy czym wyniki leczenia były lepsze u chorych zmotywowanych do leczenia odwykowego i posiadających większe wsparcie społeczne do utrzymywania abstynencji. Od połowy lat 50. zaczęto stosować disulfiram także w postaci tabletek do implantacji. Badania Johnsen i Morland (22) przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby nie wykazały po 300 dniach obserwacji żadnych różnic w spożyciu alkoholu między osobami, którym wszczepiono disulfiram, a osobami, którym wszczepiono placebo. Ze zbiorczej analizy badań przeprowadzonych w latach 1967-95 wynika, że leczenie disulfiramiem u osób uzależnionych od alkoholu zmniejsza zarówno ilość spożywanego alkoholu, jak i częstość jego spożywania (21). Nie ma natomiast dowodów, które jednoznacznie wskazywałyby, że leczenie disulfiramiem powoduje zwiększenie odsetka chorych utrzymujących pełną abstynencję od alkoholu, nie stwierdzono też, aby implantacja disulfiramu przynosiła jakąkolwiek korzyść leczniczą (21). W przypadku prowadzenia terapii disulfiramiem u osób uzależnionych od alkoholu uzyskuje się istotnie lepsze wyniki wtedy, gdy istnieje dobra motywacja do zażywania leku, podawanie leku skojarzone jest z oddziaływaniami psychoterapeutycznymi, lek brany jest pod kontrolą (zwykle – 3 razy w tygodniu) jak również dostępna jest możliwość odtrucia w przypadku wystąpienia przykrych objawów po spożyciu alkoholu (29).

Najczęściej spotykane objawy uboczne w czasie leczenia disulfiramiem to: osłabienie, bóle głowy, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, niekiedy spadek libido, nieprzyjemny smak w ustach (29).

Podsumowując można stwierdzić, że po upływie półwiecza doświadczeń związanych ze stosowaniem disulfiramu do leczenia uzależnienia od alkoholu brak jest danych wskazujących, że terapia disulfiramiem wpływa zapobiegawczo na nawroty picia. Natomiast podawanie disulfiramu może doprowadzać do zmniejszenia spożycia alkoholu przez osoby leczone. Brak dowodów na celowość implantacji disulfiramu.

Od końca lat 80. obserwuje się znaczny wzrost ilości badań oceniających rezultaty leczenia farmakologicznego zapobiegającego wystąpieniu nawrotów picia. Badania te doprowadziły do zarejestrowania akamprozatu w 1993 roku we Francji, a później w innych krajach Europy Zachodniej jako leku, który można stosować w leczeniu osób uzależnionych od alkoholu. Rok później w USA, w 1994 roku Food and Drug Administration zezwoliła na leczenie uzależnienia od alkoholu przy użyciu naltreksonu. Obecnie zarówno akamprozat, jak i naltrekson stosowane są w leczeniu uzależnienia alkoholowego.

Akamprozat jest pochodną homotauryny o budowie podobnej do kwasu γ -aminomasłowego (GABA) (19). Lek ten oddziałuje na receptory NMDA oraz $GABA_{A}$, a prawdopodobnie wpływa także na układ opioidowy i na błony komórkowe (19, 47).

W jednym z pierwszych badań wykonanych we Francji akamprozat podawano w warunkach podwójnie ślepej próby przez 3 miesiące chorym uzależnionym od alkoholu i stwierdzono, że osoby zażywające akamprozat miały mniejszą ilość nawrotów picia niż osoby otrzymujące placebo (33). W badaniach Sassa i wsp. (52) osoby uzależnione od alkoholu otrzymywały akamprozat lub placebo przez 48 tygodni i okazało się, że chorzy leczeni akamprozatem dłużej utrzymywali abstynencję oraz mieli mniejszą ilość nawrotów picia niż badani otrzymujący placebo (nawrót picia u 57% chorych otrzymujących akamprozat i 79% badanych otrzymujących placebo). W pracy Whitwortha i wsp. (58) u chorych uzależnionych od alkoholu porównywano podawanie akamprozatu i placebo przez okres jednego roku i wykazano, że abstynencję od napoi alkoholowych utrzymało 18% badanych leczonych akamprozatem i 7% otrzymujących placebo. Soyka (54) na podstawie przeprowadzonych badań uważa, że rezultaty leczenia akamprozatem są lepsze, gdy towarzyszą mu oddziaływania psychoterapeutyczne. Na podstawie zbiorczej analizy danych dotyczących ogółem 3338 chorych uczestniczących w 11 próbach klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, Wilde i Wagstaff (60) stwierdzili, że akamprozat jest bardziej skuteczny od placebo w zapobieganiu nawrotom picia alkoholu. Wysunięto również hipotezę, że można zwiększyć efektywność leczenia akamprozatem przez łączne jego stosowanie z disulfiramem (60).

Przypuszcza się, że akamprozat ułatwia utrzymywanie abstynencji od alkoholu na skutek hamowania przez lek zwiększonej aktywności neuronalnej występującej u chorych w czasie trwania alkoholowego zespołu abstynencyjnego oraz hamowania reakcji na bodźce związane z alkoholowym zespołem abstynencyjnym (55).

Objawy uboczne najczęściej zgłaszane przez osoby leczone akamprozatem to zaburzenia żołądkowo-jelitowe, biegunki oraz bóle głowy (33, 46, 52, 60).

Wydaje się, że terapia akamprozatem zmniejsza odsetek osób, u których dochodzi do nawrotu picia, zmniejsza spożycie alkoholu oraz wydłuża okres utrzymywania abstynencji. Należy sądzić, że leczeniu akamprozatem powinny towarzyszyć jednocześnie psychoterapeutyczne oddziaływania odwykowe.

Drugim obok akamprozatu lekiem stwarzającym nadzieję na poprawę rezultatów leczenia odwykowego jest naltrekson. Lek jest kompetycyjnym antagonistą receptorów opioidowych. Badania u osób nieuzależnionych od alkoholu wykazały, że po zażyciu naltreksonu i wypiciu alkoholu odczuwają one osłabienie stymulującego działania alkoholu a zwiększenie nieprzyjemnych efektów jego działania (56). Stwierdzono również, że osoby nieuzależnione od alkoholu zażywające naltrekson w sytuacji eksperymentalnej, podczas której stworzono im swobodny dostęp do napoi alkoholowych, piły rzadziej alkohol, w porównaniu z osobami zażywającymi placebo, a stężenie etanolu we krwi było u nich niższe (10).

Erę zainteresowania stosowaniem naltreksonu w terapii uzależnienia alkoholowego otworzyły dwa artykuły opublikowane w 1992 r. W pierwszym z nich Volpicelli i wsp. (61) przedstawili wyniki porównania 12 tygodniowej terapii naltreksonem (50 mg/dobę) lub placebo 70 mężczyzn uzależnionych od alkoholu

przeprowadzonej metodą podwójnie ślepej próby. Autorzy stwierdzili, że osoby otrzymujące naltrekson w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo miały mniej nawrotów picia, przez mniejszą ilość dni piły alkohol i odczuwały mniejsze nasilenie głodu alkoholowego. W drugim artykule O'Malley i wsp. (43) przedstawili wyniki badań przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby u 97 osób uzależnionych od alkoholu. Stwierdzono, że osoby leczone naltreksonem i psychoterapią wspierającą dłużej utrzymywały abstynencję niż badani leczeni placebo i psychoterapią wspierającą, zaś u badanych leczonych naltreksonem i treningiem „radzenia sobie” po wypiciu niewielkiej ilości alkoholu rzadziej dochodziło do nawrotu picia niż u badanych zażywających placebo i leczonych tym samym rodzajem psychoterapii. W artykule będącym zbiorczą analizą wyników uzyskanych w przedstawianych poprzednio dwóch badaniach stwierdzono, że osoby zażywające naltrekson słabiej odczuwały głód alkoholu oraz piły alkohol przez mniejszą ilość dni niż badani zażywający placebo; abstynencję utrzymała ponad połowa osób zażywających naltrekson i 31% badanych otrzymujących placebo, w ciągu 12 tygodni leczenia (44). Prawdopodobieństwo wypicia alkoholu było w grupie osób zażywających placebo ponad półtora raza większe niż w grupie badanych leczonych naltreksonem, osoby zażywające placebo miały dwa i pół raza większe ryzyko wystąpienia u nich epizodu ciężkiego picia niż zażywające naltrekson, a po skosztowaniu alkoholu ryzyko wystąpienia nawrotu picia było niemal 2 razy większe w grupie badanych otrzymujących placebo niż w grupie osób leczonych naltreksonem (44). W kolejnym badaniu Volpicelli i wsp. (62) stwierdzili, że osoby uzależnione od alkoholu leczone naltreksonem po skosztowaniu alkoholu słabiej odczuwają „przyjemność” z jego picia, a O'Malley i wsp. (45) wykazali, że po skosztowaniu alkoholu rzadziej dochodzi u nich do pełnego nawrotu picia niż u badanych zażywających placebo. W artykule opublikowanym w 1997 roku Volpicelli i wsp. (63) zwracają uwagę, że naltrekson jest bardziej skuteczny u tych chorych, którzy biorą lek regularnie, a więc skuteczność leczenia naltreksonem może być zwiększona przez polepszenie współpracy chorego. W Wielkiej Brytanii badania nad skutecznością naltreksonu w terapii uzależnienia od alkoholu prowadzili Chick i wsp. (7), którzy stwierdzili korzystne efekty leczenia naltreksonem u chorych dobrze współpracujących. We Włoszech Alfaro i wsp. (3) w badaniach przeprowadzonych w warunkach otwartej próby stwierdzili lepsze rezultaty leczenia naltreksonem, w porównaniu z disulfiramem, w zapobieganiu nawrotom picia. W pierwszych polskich kontrolowanych badaniach naltreksonu w leczeniu osób uzależnionych od alkoholu stwierdzono, że wyniki 16-tygodniowego leczenia farmakologicznego były lepsze u chorych współpracujących, łączących leczenie naltreksonem z jednoczesnym uczestnictwem w zajęciach psychoterapeutycznych, u chorych konsumujących mniejsze ilości alkoholu przed podjęciem leczenia i u osób z obniżoną tolerancją alkoholu (50).

Sądzi się, że korzystne działanie naltreksonu w terapii odwykowej polega na hamowaniu przez lek reakcji na bodźce zewnętrzne pobudzające do picia (zmniejsze-

nie głodu alkoholu) oraz na hamowaniu pozytywnych wzmocnień wywoływanych przez alkohol (10, 55).

W zestawieniu dokonany u 583 chorych stwierdzono, że najczęściej zgłaszanymi objawami ubocznymi u osób zażywających naltrekson dłużej niż 12 tygodni były: bóle głowy, nudności oraz infekcje górnej części układu oddechowego (9). Niekiedy jako objaw towarzyszący działaniu leku wymienia się spontaniczne erekcje (25). Wyniki badań King i wsp. (25) wskazują, że objawy uboczne pojawiają się częściej u chorych, u których po podaniu im naltreksonu występuje wyższe stężenie metabolitu naltreksonu, 6 β -naltreksolu, w moczu.

Wyniki dotychczasowych badań wskazują, że naltrekson zapobiega nawrotom picia, przeciwdziała rozwinięciu się pełnego nawrotu picia w razie złamania abstynencji oraz wydłuża okres abstynencji. Aby terapia naltreksonem była skuteczna, powinny towarzyszyć jej psychoterapeutyczne oddziaływania odwykowe, a rezultaty terapii są lepsze u chorych współpracujących w procesie leczniczym.

LEKI, KTÓRYCH PRZYDATNOŚĆ DO LECZENIA UZALEŻNIENIA ALKOHOLOWEGO POKŁADANA JEST OCENIE KLINICZNEJ

W dalszej części przeglądu piśmiennictwa zostaną przedstawione wyniki badań nad lekami, których skuteczność w terapii odwykowej nie jest jeszcze do końca udokumentowana, a ocena ich przydatności w leczeniu uzależnienia alkoholowego wymaga dalszych badań klinicznych.

Badania biochemiczne prowadzone u osób uzależnionych od alkoholu wykazały, że często występują u nich zaburzenia układu serotonergicznego, objawiające się między innymi obniżeniem stężenia serotoniny w ośrodkowym układzie nerwowym (26, 32). Lejoyeux (31) wysunął hipotezę, że w początkowym okresie picie alkoholu powoduje zwiększone uwalnianie serotoniny, zaś przewlekłe nadużywanie alkoholu prowadzi do zmniejszenia stężenia serotoniny w ośrodkowym układzie nerwowym. Wprowadzenie do lecznictwa psychiatrycznego selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny (SSRI), które teoretycznie winny zwiększać stężenie serotoniny, dało asumpt do ich zastosowania u chorych z uzależnieniem alkoholowym. Spośród leków z grupy SSRI dotychczas najwięcej badań przeprowadzono z udziałem fluoksetyny. Cornelius i wsp. (8) pacjentom leczonym szpitalnie z powodu uzależnienia alkoholowego i depresji podawali fluoksetynę lub placebo przez okres 12 tygodni. Okazało się, że chorzy leczeni fluoksetyną w porównaniu z badanymi otrzymującymi placebo mieli większą ilość „trzeźwych” dni oraz mniejsze nasilenie objawów depresji. Kabel i Petty (24) stosowali fluoksetynę vs placebo przez okres 12 tygodni po szpitalnym leczeniu odwykowym i stwierdzili, że grupa osób zażywająca fluoksetynę nie różniła się częstością nawrotów picia w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo. Zmniejszenie częstości nawrotów picia stwierdzono natomiast u tych osób, które jednocześnie z leczeniem fluoksetyną uczestniczyły w zajęciach psychoterapeutycznych. Kranzler i wsp. (28) wykazali, że chorzy uzależnieni od alkoholu typu B wg Babora (charakteryzujący się wczesnym początkiem uzależnienia oraz

ciężkim jego przebiegiem) mają gorsze wyniki kuracji fluoksetyną w porównaniu z chorymi typu A. W badaniach przeprowadzonych przez Hauser i wsp. (20) nie stwierdzono, aby skuteczność terapeutyczna fluoksetyny podawanej przez okres roku różniła się od skuteczności placebo w zapobieganiu wystąpieniu nawrotu picia alkoholu.

Obok fluoksetyny lekiem z grupy SSRI najczęściej stosowanym u osób z uzależnieniem alkoholowym był citalopram. Badania przeprowadzone przez Ladera i wsp. (30) u zdrowych ochotników nieuzależnionych od alkoholu, nie wykazały, by występowały znaczące interakcje między citalopramem a alkoholem.

W badaniach przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby przez Naranjo i wsp. (41) wykazano, że citalopram w porównaniu z placebo zmniejszał u osób uzależnionych od alkoholu ilość konsumowanego dziennie alkoholu oraz zwiększał ilość „trzeźwych” dni. W badaniach Tiilonena i wsp. (57) przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby citalopram okazał się bardziej skuteczny od placebo w leczeniu uzależnienia alkoholowego, w okresie 3 miesięcy trwania terapii. Badania Balldina i wsp. (5) wykazały, że citalopram bardziej zmniejsza konsumpcję alkoholu u osób pijących uprzednio mniejsze ilości alkoholu w porównaniu z badanymi pijącymi go w większych ilościach. Naranjo i wsp. (42) podawali osobom uzależnionym od alkoholu przez 12 tygodni citalopram lub placebo. Okazało się, że osoby otrzymujące citalopram piły mniejsze ilości alkoholu już w pierwszym tygodniu leczenia, a spadek spożycia alkoholu był znacznie większy u mężczyzn z większym nasileniem uzależnienia alkoholowego. Objawy uboczne zgłaszane przez chorych leczonych citalopramem to: uczucie osłabienia, senność, nudności i wymioty, biegunka oraz zmniejszenie libido (5).

Istnieją również prace dotyczące innych selektywnych inhibitorów wychwyty serotoniny, takich jak: fluwoksamina, paroksetyna, sertralina. W badaniach przeprowadzonych przez Angelone i wsp. (4) stwierdzono, że leczenie fluwoksaminą powoduje wydłużenie okresu utrzymywania abstynencji od alkoholu przez chorych uzależnionych od alkoholu. W badaniach polskich Habrat (18) stwierdził korzystne działanie fluwoksaminy w leczeniu odwykowym, zwłaszcza u kobiet. Wyniki badań Farnen i wsp. (12) wskazują, że łączne leczenie odwykowe sertralina i naltreksonem daje lepsze rezultaty terapii niż leczenie przy użyciu samego naltreksonu.

Borrego-Hernando (6) sugeruje na podstawie opisu przypadków leczonych przez siebie chorych, że paroksetyna może być pomocna w terapii uzależnień, w tym uzależnienia alkoholowego.

Buspiron jest również lekiem oddziaływającym na układ serotonergiczny, lecz o innym mechanizmie działania niż SSRI. Lek jest agonistą receptora 5-HT_{1A} , wzmacnia aktywność układu noradrenergicznego i dopaminergicznego, wzmacnia obrót acetylocholino, zmniejsza aktywność receptorów 5-HT_2 (38). W badaniach Kranzlera i wsp. (27) przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby podawano buspiron osobom uzależnionym od alkoholu z współistniejącymi u nich zaburzeniami lękowymi. Osoby zażywające buspiron w mniejszym stopniu odczuwały lęk w porównaniu z badanymi, którym podawano placebo. W okresie katamnezy, u osób leczonych uprzednio buspironem później nastąpił

nawrót picia oraz piły one alkohol przez mniejszą ilość dni w porównaniu z badanymi, którzy otrzymywali placebo. W badaniach przeprowadzonych przez Malcolma i wsp. (36) nie stwierdzono, by buspiron w porównaniu z placebo u osób uzależnionych od alkoholu wpływał na zaburzenia lękowe oraz na konsumpcję alkoholu. Zbiorcza analiza badań nad skutecznością buspironu w leczeniu osób uzależnionych od alkoholu wykazała, że buspiron nie wpływa bezpośrednio na spożycie alkoholu, ale powoduje wydłużenie czasu, w którym chorzy leczą się odwykowo oraz zmniejsza u nich nasilenie lęku (38). Działania uboczne zgłaszane przez chorych leczonych buspironem to: uczucie oszołomienia, lekkiej głowy, nudności (37).

Korzystny wpływ na leczenie osób uzależnionych od alkoholu może mieć ondansetron będący antagonistą receptora 5-HT₃. W badaniach prowadzonych przez Johnsona i wsp. (23) u osób nieuzależnionych od alkoholu stwierdzono, że lek zmniejsza spożycie alkoholu. Badania Sellersa i wsp. (53) przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby wykazały, że osoby uzależnione od alkoholu zażywające ondansetron zmniejszały spożycie alkoholu, a hamujący wpływ leku na konsumpcję alkoholu był najsilniej wyrażony u tych osób, które piły go w mniejszych ilościach przed leczeniem.

We Francji prowadzone są badania nad skutecznością tianeptyny w leczeniu osób uzależnionych od alkoholu. Tianeptyna jest atypowym trójpierścieniowym lekiem przeciwdepresyjnym, w odróżnieniu od większości leków powoduje zwiększony wychwyt serotoniny przez synapsy zlokalizowane w ośrodkowym układzie nerwowym (35). Lek zmniejsza reakcję osi układ limbiczny-podwzgórze-przysadka-nadnercza na stres, powodując zmniejszenie sekrecji kortykoliberyny, ACTH i kortykosterydów (11). Tianeptyna nie wykazuje interakcji z alkoholem (51) i nie wymaga redukcji dawki u chorych z uszkodzoną wątrobą (48). W badaniach Loo i wsp. (30) dotyczących leczenia depresji u osób uzależnionych od alkoholu tianeptyna okazała się równie skuteczna jak amitryptylina. Badanie efektów długoterminowego podawania tianeptyny osobom uzależnionym od alkoholu z współistniejącą depresją przeprowadzone przez Małka i wsp. (39) wykazało, że lek był dobrze tolerowany przez chorych, a tylko u nielicznych z nich doszło do nawrotu picia. W badaniach Favre i wsp. (13) przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby osobom uzależnionym od alkoholu podawano przez 9 miesięcy tianeptynę lub placebo i nie stwierdzono, aby tianeptyna w porównaniu z placebo wpływała na częstość nawrotów picia lub ilość spożywanego alkoholu u osób badanych. Na podstawie dotychczasowych badań wydaje się, że terapia przy użyciu tianeptyny wskazana jest głównie w leczeniu stanów depresyjnych u osób uzależnionych od alkoholu (13).

Podsumowując wyniki badań nad stosowaniem leków działających na układ serotonergiczny w leczeniu uzależnienia od alkoholu wydaje się, że leki te są pomocne u chorych z współistniejącą z uzależnieniem depresją lub zaburzeniami lękowymi, z osłabieniem aktywności układu serotonergicznego, z mniejszym nasileniem uzależnienia od alkoholu.

We Włoszech prowadzone są badania nad przydatnością kwasu γ -hydroksymasłowego (GHB) w leczeniu uzależnienia od alkoholu. GHB uważany jest przez niektórych badaczy za neuroprzebieżnik. Lek jest częściowym agonistą receptora GABA_B i powoduje, po przejściowym zmniejszeniu wydzielania dopaminy, zwiększenie jej wydzielania oraz zwiększenie wydzielania endogennych opioidów (2, 16). Korzystny wpływ GHB na leczenie uzależnienia alkoholowego wiązany jest z tym, że może stanowić swojego rodzaju „substytut” picia alkoholu (15, 17). W Europie GHB używany jest niekiedy jako środek znieczulający (stosowany w tym celu może wywoływać napady padaczkowe typu petit-mal), a w USA sprzedawany jest jako środek nasenny oraz jako specyfik pomagający zwiększyć muskulaturę (16). Niekiedy dochodzi do nadużywania leku, u części osób go zażywających GHB może wywołać uzależnienie, a po odstawieniu objawy zespołu abstynencyjnego takie jak: bezsenność, lęk, drżenia (16). W badaniach wykonanych przez Addolorato i wsp. (2) podawano GHB osobom uzależnionym od alkoholu przez 24 tygodnie, 78% chorych utrzymywało w tym czasie abstynencję od napoi alkoholowych. Najczęstsze działania uboczne leku zgłaszane przez chorych to: zawroty głowy i senność, 10% chorych twierdziło, że odczuwa głód leku i nadużywało go z powodu jego psychotropowego działania. W innych badaniach przeprowadzonych przez Addolorato i wsp. (1) stwierdzili oni, że GHB ułatwia utrzymywanie abstynencji przez osoby nim leczone oraz zmniejsza odczuwanie głodu alkoholowego. Badania metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą pod postacią placebo wykonane przez Gallimbertiego i wsp. (15), w których chorzy uzależnieni od alkoholu przez 3 miesiące otrzymywali GHB wykazały, że osoby leczone GHB miały 3 razy więcej „trzeźwych” dni i używały mniejszych ilości alkoholu w dniach, w których piły alkohol, w porównaniu z badanymi otrzymującymi placebo. Wydaje się, że mimo pozytywnych wyników badań nad skutecznością GHB w leczeniu odwykowym, terapia ta obarczona jest znacznym ryzykiem rozwinięcia się uzależnienia od leku, co wywołuje pytanie, czy ze względów etycznych stosowanie GHB w leczeniu uzależnienia alkoholowego jest dopuszczalne.

STRESZCZENIE

W niniejszym przeglądzie piśmiennictwa przedstawiono wyniki współczesnych badań prowadzonych nad farmakologicznym leczeniem uzależnienia alkoholowego. Omówiono wyniki badań eksperymentalnych prowadzonych nad skutecznością leczenia osób uzależnionych od alkoholu przy użyciu disulfiramu, naltreksonu i akamprozatu. Disulfiram stosowany doustnie zmniejsza ilość dni, w których leczeni piją alkohol, a naltrekson i akamprozat szczególnie w połączeniu z psychoterapią zmniejszają odsetki chorych, u których dochodzi do nawrotu picia. W dalszej części przedstawiono wyniki badań nad zastosowaniem w leczeniu osób uzależnionych od alkoholu leków przeciwdepresyjnych, takich jak: citalopram, fluoksetyna i tianeptyna, które zmniejszały objawy depresyjne, ale nie miały wpływu na leczenie uzależnienia od alkoholu. Ostatnia część przeglądu piśmiennictwa została poświęcona wynikom

badań psychofarmakologicznych, w których oceniano przydatność kwasu γ -hydroksymasłowego (GHB), w terapii uzależnienia alkoholowego. Mimo pozytywnych badań klinicznych stosowanie GHB w leczeniu osób uzależnionych od alkoholu budzi zastrzeżenia natury etycznej. Wyniki przedstawianych badań stwarzają nadzieję, że już w niedługim czasie będzie można skuteczniej pomóc chorym uzależnionym od alkoholu w ich drodze ku trzeźwości dzięki poszerzeniu arsenału środków dostępnych w terapii uzależnienia alkoholowego o leki zmniejszające spożycie alkoholu.

Słowa kluczowe: farmakoterapia / uzależnienie od alkoholu

Marcin Ziółkowski, Janusz Rybakowski
Pharmacotherapy of alcohol dependence

SUMMARY

In this review of the literature recent research findings on pharmacological treatment of alcohol dependence are presented. Results of experimental studies on effectiveness of alcohol dependence treatment with disulfiram, fluoxetine, naltrexone and acamprosate are discussed. Disulfiram administered orally reduced the number of drinking days, while the number of relapses decreased in patients treated with naltrexone or acamprosate supported by psychotherapy. Furthermore, psychopharmacological research results concerning application of antidepressants in the treatment of alcohol dependent patients are reviewed. Such drugs as citalopram, fluoxetine, and tianeptine ameliorated depressive symptoms, but had no effect on alcohol treatment. Finally, outcome studies on the gamma-hydroxybutyric acid (GHB) effectiveness in the treatment of alcohol dependence are discussed. Despite positive results of clinical trials, the GHB application in the treatment of alcoholics raised objections of ethical nature. The presented research findings allow to hope that in the not too-distant future alcohol dependent patients may be more effectively helped on their way to sobriety by means of alcohol-consumption decreasing drugs newly available in alcohol treatment.

Key words: pharmacotherapy / alcoholism

PIŚMIENNICTWO

1. Addolorato G., Castelli E., Stefanini F.G., Casella G., Caputo F., Marsigli L., Bernardi M., Gasbarrini G.: *An open multicentric study evaluating 4-Hydroxybutyric acid sodium salt in the medium-term treatment of 179 alcohol dependent subjects*. Alcohol and Alcoholism, 1996, 31, 4, 341-345.
2. Addolorato G., Stefanini F.G., Gasbarrini G.: *Meaningbilty and tolerability of γ -hydroxybutyric acid in the medium term outpatient treatment of alcoholism*. Alcohol. Clin. Exp. Res., 1997, 21, 2, 380-381.

3. Alfaro P.G., Calamai S.A., Manrique M. I., Arriero M.A.J., Bernardo G.E.: *Naltrexone in a medical psychiatric unit*. X World Congress of Psychiatry, Madrid, August, 23-28, 1996, 2, 304.
4. Angelone S.M., Bellini L., Di-Bella D., Catalano M.: *Effects of fluvoxamine and citalopram in maintaining abstinence in a sample of Italian detoxified alcoholics*. Alcohol and Alcoholism, 1998, 33, 2, 151-6.
5. Balldin J., Berggren U., Engel J., Eriksson M., Hard E., Soderpalm B.: *Effect of citalopram on alcohol intake in heavy drinkers*. Alcohol. Clin. Exp. Res., 1994, 18, 5, 1133-1136.
6. Borrego-Hernando O.: *Treatment of sexual addictions with 5-Ht drugs: a report of 3 cases*. X World Congress of Psychiatry, Madrid, August, 23-28, 1996, 2, 386.
7. Chick J.: *UK Multicentre study of naltrexone as adjunctive therapy in the treatment of alcoholism: efficacy results*. X World Congress of Psychiatry, Madrid, August, 23-28, 1996, 1, 230.
8. Cornelius R.J., Salloun M.I., Ehler G.J., Jarrett J.P., Cornelius D.M., Perel M.J., Thase E.M., Black A.: *Fluoxetine in depressed alcoholics. A double blind, placebo-controlled trial*. Arch. Gen. Psychiatry, 1997, 54, 700-705.
9. Croop R.: *Long-term safety of naltrexone for the treatment of alcoholism*. X World Congress of Psychiatry, Madrid, August 23-28, 1996, 1, 231.
10. Davidson D., Swift R., Fitz E.: *Naltrexone increases the latency to drink alcohol in social drinkers*. Alcohol. Clin. Exp. Res., 1996, 20, 4, 732-739.
11. Delbende C., Contesse V., Mocaër E., Kamoun A., Vaudry H.: *The novel antidepressant, tianeptine, reduces stress-evoked stimulation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis*. Eur. J. Pharmacol., 1991, 202, 391-396.
12. Farren C.K., Catapano D., O'Malley S.S.: *Sertraline with naltrexone versus naltrexone alone in the treatment of alcohol dependence*. Alcohol. Clin. Exp. Res., 1998, 22, 3, suppl., 143.
13. Facvre D.J., Guelfi-Sozzi C., Delalleau B., Loô H.: *Tianeptine and alcohol dependence*. Eur. Neuropsychopharmacology, 1997, 7, 347-351.
14. Fuller R., Branchey L., Brightwell D.R., Derman R.M., Emrick C.D., Iber F.L., James K.E., Lacoursiere R.B., Lee K.K., Lowenstam I., Maany I., Neiderhiser D., Nocks J.J., Shaw S.: *Disulfiram treatment of alcoholism, A Veterans Administration cooperative study*. JAMA, 1986, 256, 1449-1455.
15. Gallimberti L., Ferri M., Ferrara S.D., Fadda F., Gessa G.L.: *Gamma-hydroxybutyric acid in the treatment of alcohol dependence: a double-blind study*. Alcohol. Clin. Exp. Res., 1992, 16, 673-676.
16. Galloway P.G., Frederick S.L., Staggers E.F., Gonzales M., Stalcup S.A., Smith E.D.: *Γ -hydroxybutyrate: an emerging drug of abuse that causes physical dependence*. Addiction, 1997, 92, 1, 89-96.
17. Gessa G.L., Diana M., Fadda F., Colombo G.: *Gamma hydroxybutyric acid (GHB) for treatment of alcohol dependence*. Eur. Neuropsychopharmacology, 1993, 3, 224-226.
18. Habrat B.: *Flowksamina jako lek zapobiegający nawrotom picia (doniesienie wstępne)*. Alkoholizm i Narkomania, 1994, 2, 16, 151-161.
19. Habrat B.: *Farmakoterapia zaburzeń związanych z alkoholem*. w: Kostowski W., Pużyński S. (red.): *Psychofarmakologia Doświadczalna i Kliniczna*, 1996, PZWL, Warszawa, 563-583.

20. Hauser J., Głodowska A., Rybakowski J.: *Fluoksetyna vs. placebo w leczeniu mężczyzn uzależnionych od alkoholu 12 miesięczne badanie prospektywne*. Alkoholizm i Narkomania, 1996, 1, 117-129.
21. Hughes C.J., Cook C.H.C.: *The efficacy of disulfiram: a review of outcome studies*. Addiction, 1997, 92, 4, 381-395.
22. Johnsen J., Morland J.: *Disulfiram implant: a double-blind placebo controlled follow-up on treatment outcome*. Alcohol. Clin. Exp. Res., 1991, 15,3, 532-536.
23. Johnson B.A., Campling G.M., Griffiths P., Cowen P.J.: *Attenuation of some alcohol-induced mood changes and the desire to drink by 5-HT₂ receptor blockade: a preliminary study in healthy male volunteers*. Psychopharmacology, 1993, 112, 142-144.
24. Kabel I.D., Petty F.: *A placebo controlled, double-blind study of fluoxetine in severe alcohol dependence: adjunctive pharmacotherapy during and after treatment*. Alcohol. Clin. Exp. Res., 1996, 20, 4, 780-784.
25. King C.A., Volpicelli R.J., Gunduz M., O'Brien P.Ch., Kreek J.M.: *Naltrexone biotransformation and incidence of subjective side effects: a preliminary study*. Alcohol. Clin. Exp. Res., 1997, 21, 5, 906-909.
26. Kranzler R.H., Anton R.F.: *Implications of recent neuropsychopharmacologic research for understanding the etiology and development of alcoholism*. J. Consult. Clin. Psychol., 1994, 62, 1116-1126.
27. Kranzler R.H., Meyer E.R., DelBoca K.F.: *Buspirone treatment of anxious alcoholics*. Arch. Gen. Psychiatry, 1994, 51, 720-731.
28. Kranzler R.H., Bureson A.J., Brown J., Babor F.T.: *Type B alcoholics have poorer drinking-related outcomes with fluoxetine treatment*. Alcohol. Clin. Exp. Res., 1996, 20, 2, suppl, 89A.
29. Kristenson H.: *How to get the best out of antabuse*. Alcohol and Alcoholism, 1995, 30, 6, 775-783.
30. Lader M., Melhuish A., Frecka G., Overo Frdericson K., Christensen V.: *The effects of Citalopram in single and repeated doses and with alcohol on physiological and psychological measures in healthy subjects*. Eur. J. Clin. Pharmacol., 1986, 31, 183-190.
31. Lejoyeux M.: *Use of serotonin (5-hydroxytryptamine) reuptake inhibitors in the treatment of alcoholism*. Alcohol and Alcoholism, 1996, 31, suppl 1, 69-75.
32. LeMarquard D., Pihl R.O., Benkelfat C.: *Serotonin and alcohol intake, abuse, and dependence: clinical evidence*. Biol. Psychiatry, 1994, 36, 326-337.
33. Lhuintre J-P., Daoust M., Moore D.N., Chretien P., Saligaut Ch., Tran G., Boismare F., Hillemand B.: *Ability of calcium bis acetyl homotaurine, a GABA agonist, to prevent relapse in weaned alcoholics*. Lancet, 1985, 32-34.
34. Loô H., Malka R., Defrance R., Barricand D., Bernard Y.J., Niox-Riviere H., Raab A., Sarda A., Vachonfrance G., Kamoun A.: *Tianeptine and amitriptyline. Controlled double-blind trial in depressed alcoholic patients*. Neuropsychobiology, 1988, 19, 79-85.
35. Loô H.: *Zastosowanie tianeptyny w leczeniu stanów depresyjnych u chorych uzależnionych od alkoholu*. Lęk i Depresja, 1996, 1, suppl., 54-60.
36. Malcolm R., Anton F.R., Randall L.C.: *A placebo-controlled trial of buspirone in anxious inpatient alcoholics*. Alcohol. Clin. Exp. Res., 1992, 16, 1007-1013.

37. Malec E., Malec T., Gagne A.M., Dongier M.: *Buspirone in the treatment of alcohol dependence: a placebo-controlled trial*. Alcohol. Clin. Exp. Res., 1996, 20, 2, 307-312.
38. Malec S.T., Malec A.E., Dongier M.: *Efficacy of buspirone in alcohol dependence: a review*. Alcohol. Clin. Exp. Res., 1996, 20, 5, 853-858.
39. Malka R., Loô H., Ganry H., Souche A., Marey C., Kamoun A.: *Long-term administration of tianeptine in depressed patients after alcohol withdrawal*. Br. J. Psychiatry, 1992, 160, suppl 15, 66-71.
40. Martensen-Larsen O.: *Treatment of alcoholism with a sensitizing drug*. Lancet, 1948, 255, 1004-1005.
41. Naranjo A.C., Sellers M.E., Sullivan T.J., Woodley V.D., Kadlec K., Sykora K.: *The serotonin uptake inhibitor citalopram attenuates ethanol intake*. Clin. Pharmacol. Ther. 1987, 41, 266-274.
42. Naranjo A.C., Bremner E.K., Lanctot L.K.: *Effects of citalopram and a brief psychosocial intervention on alcohol intake, dependence and problems*. Addiction, 1995, 90, 87-99.
43. O'Malley S.S., Jaffe J.A., Chang G., Schottemfeld S.R., Meyer E.R., Rounsaville B.: *Naltrexone and coping skills therapy for alcohol dependence. A controlled study*. Arch. Gen. Psychiatry, 1992, 49, 881-887.
44. O'Malley S.S., Croop S.R., Wroblewski M.J., Labriola F.D., Volpicelli R.J.: *Naltrexone in the treatment of alcohol dependence: a combined analysis of two trials*. Psychiatric Annals, 1995, 25, 11, 681-688.
45. O'Malley S.S., Jaffe J.A., Rode S., Rounsaville J.B.: *Experience of a "slip" among alcoholics treated with naltrexone or placebo*. Am. J. Psychiatry, 1996, 153, 2, 281-283.
46. Paille M.F., Guelfi D.J., Perkins C.A., Royer J.R., Steru L., Parot P.: *Double-blind randomized multicentre trial of acamprosate in maintaining abstinence from alcohol*. Alcohol and Alcoholism, 1995, 30, 2, 239-247.
47. Poldrugo F.: *Integratio of pharmacotherapies in the existing programs for the treatment of alcoholics: an international perspective*. J. Add. Dis., 1997, 16, 4, 65-82.
48. Royer R.J., Royer-Morrot M.J., Paille F., Barrucand D., J. Schmitt, Defrance R., Salvadori C.: *Tianeptine and its main metabolite. Pharmacokinetics in chronic alcoholism and cirrhosis*. Clinical Pharmacokinetics, 1989, 16, 186-191.
49. Rybakowski J., Ziółkowski M., Filek W., Modrzejewski B.: *Funkcjonowanie społeczne osób z zespołem zależności alkoholowej przyjmujących disulfiram w poradni odwykowej*. Psychiatr. Pol., 1990, 4, 20-24.
50. Rybakowski J., Ziółkowski M., Volpicelli J.: *A study of lithium, carbamazepine and naltrexone in male patients with alcohol dependence – results of four months of treatment*. Alcohol and Alcoholism, 1997, 32, 3, 416.
51. Salvadori C., Ward C., Defrance R., Hopkins R.: *The pharmacokinetics of the antidepressant tianeptine and its main metabolite in healthy humans – influence of alcohol co-administration*. Fundam. Clin. Pharmacol. 1990, 4, 115-125.
52. 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.

53. Sellers M.E., Toneatto T., Romach K.M., Somer R.G., Sobell C.L., Sobell B.M.: *Clinical efficacy of the 5-HT₃ antagonist ondansetron in alcohol abuse and dependence*. Alcohol. Clin. Exp. Res., 1994, 18, 4, 879-885.
54. Soyka M.: *Evaluation of the efficacy of acamprosate and psychotherapy*. European Psychiatry, 1998, 13, suppl 4, 154.
55. Spanägel R., Zieglgansberger: *Anti-craving compounds for ethanol: new pharmacological tools to study addictive processes*. Trends in Pharmacological Sciences, 1997, 18, 2, 54-59.
56. Swift M.R.: *Effect of naltrexone on human alcohol consumption*, J. Clin. Psychiatry, 1995, 56 (suppl 7), 24-29.
57. Tiihonen J., Ryyanen P-O., Kauhanen J., Hakala A.P.H., Salaspuro M.: *Citalopram in the treatment of alcoholism: a double-blind placebo-controlled study*. Pharmacopsychiat. 1996, 29, 27-29.
58. Whitworth B.A., Fischer F., Lesch M.O., Nimmerichter A., Oberbauer H., Platz 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.
59. Wicht F., Fisch H-U., Nelles J., Raisin J., Allermann P., Preisig R.: *Divergence of ethanol and acetyldehyde kinetics and the disulfiram-alcohol reaction between subjects with and without alcoholic liver disease*. Alcohol. Clin. Exp. Res., 1995, 19, 2, 356-361.
60. Wilde I.M., Wagstaff J.A.: *Acamprosate. A review of its pharmacology and clinical potential in the management of alcohol dependence after detoxification*. Drugs 1997, 53, 6, 1038-1053.
61. Volpicelli R. J., Alterman I.A., Hayashida M., O'Brien P.Ch.: *Naltrexone in the treatment of alcohol dependence*. Arch. Gen. Psychiatry, 1992, 49, 876-880.
62. Volpicelli R.J., Watson T.N., King C.A., Sherman E.C., O'Brien P.Ch.: *Effect of naltrexone on alcohol "high" in alcoholics*. Am. J. Psychiatry, 1995, 152, 4, 613-615.
63. Volpicelli R.J., Rhines C.K., Rhines S.J., Volpicelli A.L., Alterman I.A., O'Brien P.Ch.: *Naltrexone and alcohol dependence. Role of subject compliance*. Arch. Gen. Psychiatry, 1997, 54, 737-742.