

Prace poglądowe i monografie

PRAKTYCZNE ASPEKTY FARMAKOLOGICZNEGO LECZENIA UZALEŻNIENIA OD ALKOHOLU

Dariusz Wasilewski¹, Bogusław Habrat², Iwona Grobel¹

¹I Klinika Psychiatryczna Akademii Medycznej w Warszawie,
Centrum Zdrowia Psychicznego w Warszawie

²Zespół Profilaktyki i Leczenia Uzależnień
Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

PRACTICAL ASPECTS OF PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF ALCOHOL DEPENDENCE

ABSTRACT – Clinical aspects of pharmacological support in psychotherapy of alcohol dependent persons are presented here. At present, it is thought that two drugs have been proven to be useful for this purpose: acamprosate and naltrexone. Data concerning the efficacy of disulfiram are ambiguous. This drug has many disadvantages and should currently be used only in limited number of patients, mainly those who have previously found it helpful. The selective inhibitors of serotonin re-uptake have turned out somewhat disappointing, since they probably help to sustain abstinence or diminish the amount of consumed alcohol only in persons with concurrent depressive disorders.

Key words: pharmacotherapy, alcohol dependence, acamprosate, naltrexone.

WSTĘP

Chęć zaradzenia problemom związanym z piciem alkoholu, szczególnie przez osoby uzależnione, od wieków jest powodem poszukiwania środka, który współcześnie nazwalibyśmy „lekiem na alkoholizm”.

Obecnie dysponujemy dwoma lekami (akamprozat, naltrekson), co do których uważa się, że w sposób wystarczający udowodniono ich skuteczność w zapobieganiu nawrotom picia lub zmniejszaniu ilości wypijanego alkoholu; disulfiramem, którego użyteczność jest nadal przedmiotem kontrowersji; oraz kilkunastoma lekami, co do których istnieją przesłanki teoretyczne, że mogą być skuteczne w leczeniu uzależnienia od alkoholu bądź picia szkodliwego, jednak liczba i/lub jakość badań klinicznych jest niewystarczająca dla rekomendowania ich do powszechnego stosowania (m.in. inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny, tianeptyna, buspiron, niektóre trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne) (18). W niniejszym opracowaniu ograniczymy się tylko do omówienia leków, które mogą być rekomendowane do stosowania w praktyce klinicznej.

TABELA 1

Skuteczność, stan prawny, dostępność leków stosowanych do wydłużania abstynencji i zmniejszania ilości wypijanego alkoholu.

Nazwa	Skuteczność	Stan prawny w Polsce	Dostępność
akamprozat	wystarczająco potwierdzona	zarejestrowany do leczenia uzależnienia od alkoholu	dostępny
naltrekson	wystarczająco potwierdzona	zarejestrowany, ale nie do leczenia uzależnienia od alkoholu	dostępny w imporcie docelowym
disulfiram	brak jednoznacznych wyników	zarejestrowany do leczenia uzależnienia od alkoholu	dostępny
selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (fluoksetyna, fluoksamina, citalopram, sertralina)	wyniki niejednoznaczne, mało badań poprawnych metodologicznie, prawdopodobnie skuteczne w podgrupie pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi	zarejestrowane, ale nie do leczenia alkoholizmu, tylko zaburzeń depresyjnych	dostępny
buspiron	wyniki niejednoznaczne, mało badań poprawnych metodologicznie, prawdopodobnie skuteczny w podgrupie pacjentów z zaburzeniami lękowymi	zarejestrowany, ale nie do leczenia alkoholizmu, tylko zaburzeń lękowych	dostępny

W lecnictwie odwykowym ciągle przedmiotem kontrowersji są cele leczenia „przeciwalkoholowego”. Według większości terapeutów, szczególnie o orientacji psychologicznej, jedynym celem terapii może być wyłącznie całkowita i dożywotnia abstynencja, ponieważ tzw. „picie kontrolowane” u osób uzależnionych jest *ex definitione* niemożliwe. Terapeuci, głównie o wykształceniu medycznym i posiadający doświadczenia z leczeniem innych uzależnień, nie negują faktu, że całkowita abstynencja jest najbardziej pożądanym zejściem uzależnienia od alkoholu, jednak podkreślają, że współczesne programy terapeutyczne nastawione na ten cel zniechęcają pacjentów małą skutecznością i wygórowanymi oczekiwaniami, a poza tym są czasochłonne i dla części pacjentów trudnodostępne. Także w myśl współczesnych koncepcji zdrowia, całkowita i dożywotnia abstynencja nie może być celem, a jedynie środkiem do poprawy parametrów medycznych, samopoczucia, funkcjonowania w różnych rolach społecznych i innych składowych tzw. jakości życia związanej ze zdrowiem/chorobą (25). Wychodząc z coraz popularniejszej tzw. koncepcji redukcji szkód zdrowotnych, podkreśla się, że każde zmniejszenie spożycia zmniejsza ryzyko szkód zdrowotnych (choć nie tylko) proporcjonalnie do mniej więcej kwadratu zmniejszenia spożycia. Współczesne koncepcje leczenia dopuszczają więc różnorodność celów leczenia: całkowita i długotrwała abstynencja jest więc nie tylko najbardziej ambitnym celem, ale i środkiem do poprawy jakości życia. Jednak znaczącą poprawę parametrów składających się na jakość życia można uzyskać, choć zazwyczaj w mniejszym zakresie, wydłużając okres abstynencji; sprawiając, że w jakimś okresie zmniejsza się liczba dni, w których osoba uzależniona piła alkohol; powodując, że w dniach

sięgania po alkohol pije ona mniejsze ilości alkoholu itp. (24). Takie właściwości mają właśnie przedstawione poniżej leki.

W większości badań nad użytecznością leków „przeciwalkoholowych” wychodzi się z holistycznych koncepcji uzależnienia od alkoholu i oddziaływania psychoterapeutyczne oraz środowiskowe traktuje się jako nieodłączną część terapii kompleksowej. Pozytywnie różni to ten typ leczenia od doktrynalnego ograniczania leczenia osób uzależnionych wyłącznie do psychoterapii. W Polsce nadal istnieje polaryzacja poglądów na temat celowości stosowania metod biologicznych bądź psychospołecznych w leczeniu uzależnienia od alkoholu, jak i postaw wobec osób uzależnionych. Pomimo coraz większej wiedzy na temat etiologii i terapii uzależnień, niewiele ośrodków kieruje się coraz bardziej powszechną w świecie ideą kompleksowego oddziaływania na pacjenta, zupełnie pomijając farmakoterapię. Dość często jeszcze utożsamia się leczenie farmakologiczne alkoholizmu z mało skutecznym i wątpliwym etycznie stosowaniem disulfiramu. Do ugruntowania złej opinii o roli farmakoterapii w leczeniu alkoholizmu przyczyniła się także nieskuteczność, a nawet szkodliwość stosowania w tym zaburzeniu leków, które w latach pięćdziesiątych i sześćdziesiątych okazały się przydatne w leczeniu zaburzeń psychiatrycznych, depresyjnych i lękowych.

Aby prawidłowo prowadzić farmakoterapię uzależnienia od alkoholu, należy znać podstawowe zjawiska patofizjologiczne i psychopatologiczne występujące u osób uzależnionych i relacje między nimi.

Jednym z takich kluczowych zjawisk jest nawrót (ang.: *relapse*). Samo zaprzestanie picia nie wydaje się być szczególnie znaczącym problemem dla większości uzależnionych. Relacjonują oni okresy spontanicznej, często długotrwałej abstynencji. Problem stanowi jednak znaczna trudność dłuższego utrzymywania abstynencji i nawroty niekontrolowanego picia alkoholu, nawet po latach całkowitej remisji. Nawrotem według współczesnych poglądów jest nie tylko moment złamania abstynencji, ale heterogenne zjawisko o charakterze procesualnym, zaczynającym się wcześniej niż samo sięgnięcie po alkohol, obejmującym stany emocjonalne, postawy i zachowania, które prowadzą do napicia się alkoholem (14, 21, 54, 61). Według większości, nawrót związany jest z występowaniem subiektywnego „głodu” (ang.: *craving*), czyli przemożnej chęci wypicia alkoholu (3, 11). Duże znaczenie dla jego wystąpienia i przebiegu mają czynniki indywidualne (m.in. nasilenie uzależnienia, sytuacja życiowa) (2, 61) i zjawiska precypitujące (sytuacje wywołujące głód na drodze odruchowo-warunkowej, wyuczone sposoby radzenia sobie z obniżonym nastrojem, lękiem, sytuacjami stresującymi).

Proces nawrotu choroby stanowi istotny problem w przebiegu terapii osób uzależnionych, ponieważ częstość nawrotów w ciągu pierwszych 12 miesięcy od momentu zaprzestania picia wynosi 75-93%, mimo podjęcia próby leczenia (9). Farmakologiczne zapobieganie nawrotom jest więc sprawą podstawową.

Przy obecnym stanie wiedzy nie jest możliwe przyczynowe leczenie alkoholizmu. Znane są jednak niektóre mechanizmy prowadzące do nawrotu i stosowanym lekiem przypisuje się hipotetyczne mechanizmy działania. Zestawiono je w Tabeli 2.

TABELA 2

Mechanizmy prowadzące do zapobiegania nawrotom picia alkoholu lub zmniejszające jego spożycie.

Mechanizm działania	Leki
działanie awersyjne	apomorfiną, korzeń wymiotnicy, disulfiram
wymuszanie abstynencji, działanie „uczulające”	disulfiram, karbimid wapnia, metronidazol
zapobieganie późnym zespołom abstynencyjnym	bromokryptyna (?), blokery kanału wapniowego (?), tiapryd (?)
działanie antyeuforyzujące (przerwanie mechanizmu pozytywnego wzmocnienia)	naltrekson, nalmefen, SSRI, węglan litu (?)
zmniejszanie głodu alkoholowego	akamprosat, naltrekson
działanie zmniejszające łaknienie	SSRI
działanie przeciwdepresyjne	TLPD, SSRI, tianeptyna, wenlafaksyna
działanie przeciwłękowe	buspiron, kwas γ -hydroksymasłowy (GHB), tiapryd (?)
działanie „antykompulsyjne”	SSRI
poprawa funkcji poznawczych	Tianeptyna (?), SSRI (?)
oddziaływanie na mechanizmy prawdopodobnie leżące u podstaw niektórych typów uzależnienia (hipofunkcja serotoninerгіczna)	SSRI (?)
substytucja alkoholu	kwas γ -hydroksymasłowy (GHB)

Akamprozat

Akamprozat został zarejestrowany jako pierwszy lek „przeciwalkoholowy” nowej generacji. Jego budowa jest zbliżona do farmakologicznie czynnych aminokwasów: tauryny, kwasu γ -aminomasłowego (GABA) oraz glutaminianu. Na poziomie neurobiologicznym przywraca on prawidłową aktywność układu GABA-ergicznego mającego działanie hamujące (akamprozat wykazuje powinowactwo do receptora GABA, zarówno GABA_A, jak i GABA_B) i zmniejsza pobudzenie w układzie glutaminianergicznym. Przypuszcza się, że może również pośrednio wpływać na układ opioidowy oraz zmniejszenie przepływu w kanałach jonowych (39). Wchłania się z przewodu pokarmowego w ograniczonym zakresie, przy czym stwierdza się znaczne różnice międzyosobnicze. Istnieje liniowa zależność między przyjętą dawką i stężeniem leku osiąganym we krwi. Lek nie ulega znaczącemu metabolizmowi w organizmie, w większości zostaje wydalony w postaci niezmienionej z moczem. Należy zachować daleko idącą ostrożność przy jego stosowaniu u osób z niewydolnością nerek. Okres półtrwania wynosi około 20 godzin. Akamprozat nie jest metabolizowany przez wątrobę, dlatego też można go stosować u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Wykazano, że parametry farmakokinetyczne akamprozatu nie zmieniają się w

stanach dysfunkcji tego narządu. Ma to duże znaczenie, jako że większość pacjentów uzależnionych od alkoholu ma różnego stopnia uszkodzenie wątroby.

Do badań klinicznych nad zastosowaniem akamprozatu w leczeniu uzależnienia od alkoholu przystąpiono w pierwszej połowie lat osiemdziesiątych. Lhuintre i wsp. (38) w badaniach kontrolowanych wykazali, że akamprozat zmniejszył głód alkoholu skuteczniej niż placebo. W ciągu 3 miesięcy 61% osób leczonych akamprozatem utrzymywało abstynencję, podczas gdy udało się to tylko 32% pacjentów otrzymujących placebo. Skuteczność akamprozatu została potwierdzona w innych badaniach, które były prowadzone w wielu krajach Europy Zachodniej. Badania były randomizowane, prowadzone w warunkach podwójnie ślepej próby, kontrolowane z placebo. Dane z prac badawczych przedstawiono w Tabeli 3.

TABELA 3
Badania kliniczne nad skutecznością akamprozatu (kontrolowane z placebo).

Autorzy	Liczebność grup i % kończących badania	Okres badania	Pacjenci kontynuujący abstynencję	Komentarz
Lhuintre i wsp., 1985	85 (82%)	3 miesiące	61% vs 32%	w ciągu 1 miesiąca pacjenci otrzymywali dodatkowo meprobamat
Ladewig i wsp., 1994	671	6 miesięcy	liczba nawrotów mniejsza w grupie otrzymującej akamprozat	
Paille i wsp., 1995	538	12 miesięcy	32% vs 19% po 6 miesiącach 19% vs 11 po 12 miesiącach*	psychoterapia
Sass i wsp., 1996	272 (59% vs 40%)	12 miesięcy	45% vs 25%	psychoterapia
Whithworth i wsp., 1996	455 (42% vs 38%)	12 miesięcy	18% vs 7%	
Geerlings i wsp., 1997	262 (41% vs 31%)	6 miesięcy	25% vs 13%	
Pelc i wsp., 1997	188 (69% vs 52%)	3 miesiące	41% vs 15%	
Barrias i wsp., 1997	302 (57% vs 55%)	12 miesięcy	39% vs 26%	67% miało nawrót w ciągu pierwszych 6 miesięcy
Besson i wsp., 1998	118	12 miesięcy	73% vs 43%	24 pacjentów z grupy akamprozatu i 22 z placebo otrzymywało disulfiram
Poldrugo, 1998	246 (53% vs 38%)	12 miesięcy	41% vs 21%	psychoterapia i disulfiram u części pacjentów

Porównywalna metodologia umożliwiła przeprowadzenie łącznej analizy wyników badań, którymi objęto ponad 3300 pacjentów otrzymujących akamprozat albo placebo. Odsetek pacjentów przestrzegających abstynencji był istotnie większy w grupie osób leczonych akamprozatem. Po pół roku leczenia 35% pacjentów leczo-

nych akamprozatem nie piło, podczas gdy w grupie otrzymującej placebo – tylko 25%. Po roku odsetki abstynentów wynosiły odpowiednio 33% i 21%. Ponad połowa pacjentów miała pierwszy nawrót picia w ciągu 60 dni po detoksykacji. Z badań wynika, że częstość abstynencji wśród pacjentów leczonych akamprozatem była o 50-100% większa niż wśród pacjentów otrzymujących placebo. W większości prac podkreślano, że najwyraźniejszy efekt terapeutyczny występował między 60. i 90. dniem kuracji. Także częstość uczestniczenia w programach odwykowych, uznawana za jedną z miar powodzenia terapii, była większa w grupie pacjentów otrzymujących akamprozat. Stopień przestrzegania zaleceń lekarskich był ogólnie zadowalający: ponad 95% pacjentów zgłaszających się do ośrodków podporządkowywało się wymogom regulaminu terapii. Producent zaleca podawanie zróżnicowanych dawek akamprozatu w zależności od masy ciała: u osób do 60 kg – 1332 mg (4 tabletki) i 1998 mg u cięższych. Zalecana długość leczenia akamprozatem wynosi 1 rok.

W badaniach klinicznych wykazano, że lek jest dobrze tolerowany. Działania niepożądane oceniano na podstawie spontanicznych zgłaszanych skarg pacjentów oraz metod kwestionariuszowych. Objawy niepożądane występowały głównie na początku leczenia, prawie zawsze były łagodne i zwykle ustępowały w miarę kontynuowania kuracji. Najczęściej występowały zaburzenia żołądkowo-jelitowe, rzadziej skórne reakcje alergiczne. Jedynie w pracy Adesa i wsp. (1) aż 80% zgłaszało objawy niepożądane, ale były one niezbyt nasilone i przemijające. U 1,6% pacjentów trzeba było przerwać terapię z powodu objawów niepożądanych. Tylko w jednej z prac (28) odnotowano objawy niepożądane z ośrodkowego układu nerwowego: zaburzenia świadomości. Podawanie akamprozatu nie powodowało odchyień w wynikach badań laboratoryjnych.

W wieloośrodkowych badaniach Aubina i wsp. (5) zbadano 591 pacjentów leczonych w oddziałach detoksykacyjnych. Akamprozat w dawce 1998 mg/dz podawano łącznie z innymi lekami stosowanymi we Francji w leczeniu zespołów abstynencyjnych, mianowicie z tetrabamatem, meprabamatem oraz oksazepamem. Nie stwierdzono żadnych interakcji między akamprozatem i pozostałymi lekami, co więcej u osób otrzymujących polipragmazję obserwowano mniej objawów niepożądanych. Również w innych badaniach, w których pacjenci otrzymywali leczenie skojarzone (między innymi z disulfiramem, imipraminą, z pochodnymi benzodiazepiny oraz innymi lekami psychotropowymi) interakcji nie obserwowano. Spożycie alkoholu przez pacjentów leczonych akamprozatem nie niosło ze sobą przykrych lub niebezpiecznych skutków, także badania na zwierzętach nie przyniosły dowodów na interakcje między alkoholem i akamprozatem.

Naltrekson

Do początku lat 90. naltrekson był jednym z kilkadziesiątu substancji, które zmniejszały spożycie alkoholu u zwierząt doświadczalnych. Przesłanką jego stosowania były teorie uniwersalistyczne, kładące nacisk na rolę układu opioidowego w patoge-

nieze uzależnień (uzależnienie od przyjemności wynikającej ze stymulacji receptorów opioidowych). Naltrekson jako antagonist receptorów opioidowych miał hamować błędne koło pozytywnych wzmocnień spowodowanych pićem alkoholu.

Pierwsze wyniki kliniczne potwierdziły te oczekiwania. W badaniach Volpicellego i wsp. (55) osoby przyjmujące 50 mg naltreksonu przez 3 miesiące w porównaniu z otrzymującymi placebo, miały prawie pięciokrotnie mniejszą liczbę dni, w których piły alkohol (0,11 dnia/tydz. vs 0,57 dnia/tydz.). W obu grupach ok. połowa osób spróbowała alkoholu, lecz ci, którzy sięgnęli po alkohol, ale byli leczeni naltreksonem, pili czterokrotnie rzadziej (0,25 dnia/tydz.) niż pijący i otrzymujący placebo (0,98 dnia/tydz.). Relacje pacjentów były zgodne z wynikami tzw. markerów nadużywania alkoholu (AspAT, GGT). Ten wynik przypisywano zakładanemu mechanizmowi przerywania przez naltrekson warunkowania pozytywnego. Nie było natomiast jasne, na jakiej zasadzie naltrekson zmniejsza głód alkoholu (pacjenci otrzymujący lek przez cały czas terapii relacjonowali ok. 2-krotnie mniejsze nasilenie głodu alkoholu), wydłuża średni czas abstynencji i zwiększa liczbę osób ją utrzymujących (46% vs 20%).

Równocześnie opublikowano wyniki badań z innego ośrodka (45). Porównywano 4 grupy chorych: otrzymujących naltrekson i leczonych psychoterapią podtrzymującą bądź treningiem radzenia sobie oraz otrzymujących placebo i jeden z dwóch powyższych rodzajów psychoterapii. Wykazano, że jedynie połączenie leczenia naltreksonem z psychoterapią znacząco poprawia przebieg uzależnienia, podczas gdy pozostałe trzy rodzaje kombinacji terapii są podobnie mało skuteczne. Ten swego rodzaju „synergizm” działania naltreksonu i tylko niektórych rodzajów psychoterapii potwierdzono w badaniach szwedzkich (40), w których wykazano przewagę psychoterapii poznawczo-behawioralnej stosowanej łącznie z naltreksonem nad psychoterapią podtrzymującą. Także w badaniach Ziółkowskiego (61, 62) wykazano, że skojarzone leczenie farmakologiczne i psychoterapeutyczne sprzyja lepszym wynikom leczenia niż sama psychoterapia (odsetki osób z nawrotami w 4-miesięcznym okresie leczenia wynosiły odpowiednio 28% i 64%, przy czym przy leczeniu naltreksonem zaledwie 23%). Również badania Antona i wsp. (4) potwierdziły, że psychoterapia poznawcza zwiększa odsetek utrzymujących abstynencję w czasie leczenia naltreksonem z 40% do 62%. Wyniki tych badań są podstawą spekulacji na temat odmiennego reagowania na różne kombinacje leków „przeciwoalkoholowych” i psychoterapii różnych typów alkoholizmu, a co za tym idzie optymalizacji doboru terapii.

W badaniach nad skutecznością naltreksonu stosowano go zazwyczaj przez 3 miesiące i w większości ocena dotyczyła tego okresu. W badaniach O'Malley i wsp. (44) stwierdzono, że w 6 miesięcy po zakończeniu terapii nadal utrzymują się różnice w pozytywnym wpływie naltreksonu na parametry uzależnienia od alkoholu, jednak mają one tendencję do zmniejszania się. Potwierdziły to badania Ziółkowskiego i Rybakowskiego (62), którzy stwierdzili, że po roku osoby leczone naltreksonem miały 59-procentowe ryzyko nawrotów, podczas gdy w grupie leczonych tylko psychoterapią wynosiło ono 79%. Oznaczałoby to, że przyjęty arbitralnie 3-miesięczny okres leczenia może być zbyt krótki i u części pacjentów trzeba kontynuować leczenie

przez kolejne miesiące. Na obecnym etapie badań nie jesteśmy jednak w stanie zidentyfikować osób, u których należałoby przedłużyć leczenie.

Niemniej są już pierwsze próby poszukiwania czynników predykcyjnych skuteczności naltreksonu. Wydaje się, że lepsze wyniki uzyskują osoby, które mimo zaleceń „eksperymentują” z piciem alkoholu w czasie kuracji; prawdopodobnie doświadczają one w ten sposób przerywania mechanizmu pozytywnego wzmacniania (44, 58). Stwierdzono, że na naltrekson lepiej reagują osoby posiadające krewnych alkoholiczków, odczuwające większy głód alkoholu i zgłaszające więcej dolegliwości somatycznych (44, 58), u osób z małą tolerancją alkoholu, pijących mniejsze ilości alkoholu oraz sięgających po alkohol w celu zapobieżenia depresji lub lękowi bądź pod naciskiem społecznym oraz z mniejszą aleksytymią (61). W innych badaniach doniesiono, że skuteczność leczenia silnie koreluje ze stopniem współpracy pacjenta z terapeutami (57, 61). Pewną wartością predykcyjną może mieć oznaczanie metabolitów naltreksonu w moczu: ci, którzy mieli większe stężenia 6 β -naltreksonu, zgłaszali więcej objawów niepożądanych, co może być przyczyną zaniechania kontynuowania leczenia (32).

Brak jest badań porównujących skuteczność naltreksonu z innymi lekami, choć trwają badania porównujące jego skutecznością z akamprozatem lub łącznie z nim. Jedynym wyjątkiem są badania Ziółkowskiego (61), który porównywał skuteczność naltreksonu z węglanem litu, karbamazepiną lub placebo i stwierdził, że skuteczność naltreksonu zarówno krótko- (4 miesiące), jak i długotrwała (rok) jest zbliżona do skuteczności leków o znikomym wpływie „przeciwalkoholowym” (węglan litu, karbamazepina) oraz placebo.

Innym niż uzależnienie od alkoholu wskazaniem do podawania naltreksonu może być picie szkodliwe, w którym do niedawna za postępowanie z wyboru uznawano jedynie tzw. krótką interwencję. Wykazano, że naltrekson może być użyteczny i w tej grupie chorych (10, 36).

„Ubocznym” skutkiem terapii naltreksonem jest jego korzystny wpływ na gospodarkę lipidową alkoholiczków (12, 13). Ziółkowski (61) podkreśla dobrą tolerancję naltreksonu, choć w innych badaniach donoszono, że może on powodować nudności, wymioty, bóle głowy, zwiększenie libido, nasilenie lęku z niepokojem (56). Pewnym ograniczeniem w stosowaniu naltreksonu są przeciwwskazania: przyjmowanie substancji działających agonistycznie na receptory opioidowe, znacznego stopnia upośledzenie funkcji wątroby, przewlekłe stany bólowe.

Disulfiram

Reakcję złego samopoczucia i nieprzyjemnych objawów somatycznych po przyjęciu disulfiramu i spożyciu alkoholu wykryto przypadkowo w latach 40. Disulfiram hamuje dehydrogenazę aldehydową, co powoduje narastanie stężenia aldehydu octowego (wielokrotnie bardziej toksycznego niż alkohol) i wystąpienie szeregu nieprzyjemnych a nawet groźnych objawów, do zapaści włącznie (22, 27). Leczenie disulfiramem zalicza się czasami do metod awersyjnych, choć dla podkreślenia różnicy z

typowymi metodami awersyjnymi (korzeń wymiotnicy, apomorfina) częściej używa się określenia „leczenie uczulające”. Metoda ta wzbudza szereg kontrowersji. Szczególnie podkreśla się jej antymotywacyjny charakter, „uprzedmiotowienie pacjenta”, zwolnienie go z czynnego udziału w terapii. W ten sposób działanie disulfiramu polega głównie na wymuszaniu abstynencji. Zwolennicy metody podkreślają, że dzięki temu „przymusowemu okresowi trzeźwości” czasami udaje się przekonać pacjenta do wzięcia udziału w pełnych programach psychoterapii. W ten sposób terapia disulfiramiem nie stanowi alternatywy dla oddziaływań psychospołecznych, lecz jest jej uzupełnieniem. Istnieją jednak aspekty etyczne kuracji disulfiramiem. Zwraca się uwagę, że disulfiram jest bardziej „straszakiem” niż lekiem, a jego podawanie wiąże się ze świadomym narażaniem pacjenta na wystąpienie poważnych nieraz objawów niepożądanych lub powikłań (psychozy, napady drgawkowe, polineuropatia, zaburzenia świadomości, piorunujące zapalenie wątroby) (22, 31). Stosowanie disulfiramu wiąże się także z warunkowaniem negatywnym w ramach podejścia behawioralnego, co również wzbudza kontrowersje nie tylko etyczne, ale również neurobiologiczne. Uważa się, że podłożem warunkowania negatywnego jest układ serotoninerгіczny, a u części osób uzależnionych występuje niedomoga tego układu (15), stąd u tego typu pacjentów reakcja na warunkowanie negatywne jest słaba.

Badania nad skutecznością disulfiramu są w większości niepoprawne metodologiczne (brak grupy kontrolnej, nieprawidłowy dobór pacjentów). W uważanych za klasyczne, poprawnych metodologicznie badaniach Fullera i wsp. (17) z zachowaniem procedury podwójnie ślepej próby przebadano 605 uzależnionych mężczyzn, leczonych disulfiramiem w dawce 250 i 1000 mg oraz otrzymujących placebo. Nie stwierdzono istotnych różnic w skuteczności między grupami. Większa jednorodność dotyczy skuteczności disulfiramu aplikowanego w formie implantacji; nie udało się wykazać jego skuteczności.

W związku z faktem dostępności leków o udowodnionej skuteczności „przeciwalkoholowej” i dobrze tolerowanych przez osoby uzależnione, trudno obecnie rekomendować disulfiram do rutynowego leczenia osób uzależnionych od alkoholu, jego skuteczność nie jest dostatecznie potwierdzona, lek powoduje wiele nieraz poważnych objawów niepożądanych, niewykluczone, że u części osób wręcz „napędza” mechanizmy uzależnienia. Niemniej, u części osób pokładających zaufanie w tym leku i posiadających pozytywne z nim doświadczenia, disulfiram może stanowić tanią alternatywę wspomagania psychoterapii (22).

Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI)

Na przełomie lat 80. i 90. SSRI wydawały się najbardziej obiecującymi lekami w terapii uzależnienia od alkoholu: zniżyły spożycie alkoholu u zwierząt doświadczalnych; wpływały na mechanizmy, które wydawały się odgrywać pewną rolę etiopatogenetyczną w alkoholizmie: działały przeciwdepresyjnie i przeciwłękowo, zmniejszały łaknienie, poprawiały funkcje poznawcze, miały działanie antykompulsyjne,

zmniejszały euforyzujące działanie alkoholu, powodowały mało objawów niepożądanych, nie wchodziły w poważniejsze interakcje z alkoholem, miały dużą rozpiętość między dawką terapeutyczną a toksyczną i teoretycznie mogły wpływać na obniżoną u alkoholików aktywność serotonergiczną (35). Pierwsze wyniki wydawały się potwierdzać te oczekiwania. Jednak szereg poprawnych metodologicznie badań i kilka metaanaliz badań fluoksetyny, fluwoksaminy, citalopramu i sertraliny nie potwierdziło jednoznacznie szczególnej użyteczności tych leków w terapii osób uzależnionych od alkoholu (26, 29, 30, 33, 34, 48, 49). Stwierdzano co prawda pewien wpływ tej grupy leków na głód alkoholu, spożycie alkoholu i kilka innych parametrów, ale wpływ ten był zaledwie kilku lub kilkunastoprocentowy, trwał zazwyczaj krótko i przemijał wkrótce po zaprzestaniu leczenia. Choć wyniki w grupie osób leczonych SSRI jako całość nie różniły się znamienne od wyników w grupach leczonych placebo w większości badań, to przynajmniej część chorych ewidentnie skorzystała z tego typu terapii (30, 33, 34). Prawdopodobnie dotyczy to osób z typem 1 alkoholizmu wg Cloningera leczonych fluwoksaminą (23), z typem A wg Babora leczonych sertralina (50), z alkoholizmem rodzinnym leczonych fluoksetyną (20), osób pijących większe ilości alkoholu leczonych citalopramem (6), kobiet leczonych fluwoksaminą (23), mężczyzn leczonych citalopramem (41). Jest prawdopodobne, ale niejednoznacznie potwierdzone, że większe korzyści z terapii SSRI mogą odnieść osoby z aktualną lub przebytą depresją (16, 52), u których prawdopodobnie wskazane jest kontynuowanie leczenia SSRI nawet po ustąpieniu depresji (48).

Nie jest jasne dawkowanie SSRI w celu zapobiegania nawrotom picia bądź zmniejszania ilości wypijanego alkoholu. Jedni wykazują, że skuteczne są większe dawki citalopramu (42) i fluoksetyny (43), inni wskazują, że podawanie większych dawek łączy się z gorszą tolerancją leków (23, 34).

PODSUMOWANIE

Współczesne leczenie uzależnienia od alkoholu powinno obejmować zarówno psychoterapię, jak i farmakoterapię. Wykazano, że łączne stosowanie obu metod jest bardziej skuteczne niż każdej z nich oddzielnie i brak jest poważniejszych racjonalnych przesłanek, aby rezygnować z którejś z nich.

Większą skuteczność akamprozatu i naltreksonu w porównaniu z placebo w zapobieganiu nawrotom picia lub zmniejszaniu ilości wypijanego alkoholu uważa się za dość dobrze udokumentowaną. Stwierdza się pozytywny wpływ tych leków zarówno krótkoterminowy (3-4 miesiące) jak i długoterminowy (rok), choć wpływ ten zmniejsza się po ich odstawieniu. U części chorych prawdopodobnie korzystne jest stosowanie tych leków poza arbitralnie przyjęty standard leczenia przez 3-4 miesiące. Oba leki różnią się zarówno działaniem receptorowym, jak i mechanizmami farmakologicznymi: akamprozat głównie zmniejsza głód alkoholu a naltrekson przede wszystkim przerywa mechanizm pozytywnego wzmocnienia. Oba leki są dobrze tolerowane przez osoby uzależnione i nie wchodziły w poważniejsze interakcje z alkoholem i lekami.

Leki działające poprzez selektywne blokowanie wychwytu zwrotnego serotoniny nie spełniły pokładanych w nich nadziei na skuteczne i bezpieczne leczenie osób uzależnionych od alkoholu. Ich wpływ na wydłużanie abstynencji, zmniejszanie spożycia alkoholu i inne parametry jest zazwyczaj mały i przemijający wkrótce po zaprzestaniu leczenia, jednak wydaje się, że osoby z niektórymi typami alkoholizmu i współwystępującymi zaburzeniami depresyjnymi mogą osiągać wyraźne korzyści z tego typu leczenia.

Wprowadzenie omówionych powyżej leków powinno znacznie ograniczyć stosowanie disulfiramu, który powinien być przepisywany jedynie nielicznej grupie pacjentów pokładających w nim duże nadzieje i mających w przeszłości pozytywne doświadczenia z nim.

STRESZCZENIE

W pracy przedstawiono kliniczne aspekty farmakologicznego wspomagania psychoterapii osób uzależnionych od alkoholu. Obecnie uważa się, że dwa leki mają udowodnioną przydatność do tego celu: akamprozat i naltrekson. Dane dotyczące skuteczności leczenia disulfiramem są niejednoznaczne, lek ma wiele wad i obecnie powinien być stosowany tylko w ograniczonej grupie chorych, głównie tych, którzy mają uprzednie pozytywne doświadczenia z tego typu terapią. Pewne rozczarowanie dotyczy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny, które prawdopodobnie pomagają utrzymać abstynencję lub zmniejszać ilość wypijanego alkoholu jedynie u osób ze współwystępującymi zaburzeniami depresyjnymi.

Słowa kluczowe: farmakoterapia, uzależnienie od alkoholu, akamprozat, naltrekson

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. Allsop S., Saunders B., Phillips M., Carr A.: *A trial of relapse prevention with severely dependent male problem drinkers.* Addiction. 1997, 92, 61-74.
3. Altman J., Everitt B.J., Glautier S., Markou A., Oretti R., Phillips G.D., Robbins T.W.: *The biological, social and clinical bases of drug addiction: commentary and debate.* Psychopharmacology. 1996, 125, 285-345.
4. Anton R.F., Moak D.H., Waid R., Latham P.K., Malcolm R.J., Dias J.K.: *Naltrexone and cognitive behavioral therapy for the treatment of outpatient alcoholics: Results of a placebo-controlled trial.* Am. J. Psychiatry. 1999, 156, 1758-1764.
5. Aubin H.J., Leher P., Beaupere B., Jacquemin F., Barrucaud 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.

6. Balldin J., Berggren U., Engel J., Eriksson M., Hard E., Söderpalm B.: *Effect of citalopram on alcohol intake in heavy drinkers*. Alc. Clin. Exp. Res. 1994, 18, 1133-1136.
7. Barrias J.A., Chabac., Ferreira L., Fonte A., Potgieter A.S., de Sousa T.E.: *Acamprosate: Multicenter Portuguese efficacy and tolerance evaluation study*. Psichiatria Clinica. 1997, 18, 149-160.
8. Besson J., Aeby F., Kasas A., Leheret P., Potgieter A.: *Combined efficacy of acamprosate and disulfiram in the treatment of alcoholism: a controlled study*. Alcohol. Clin. Exp. Res. 1998, 22, 573-579.
9. Bieńkowski P.: *Głód alkoholu i nawroty picia – postępy psychofarmakologii doświadczalnej*. Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii. 1999, 3, 82-96.
10. Bohn M., Kranzler H.R., Beazoglou D.: *Naltrexone and brief counseling to reduce heavy drinking*. Am. J. Addict. 1994, 3, 91-99.
11. van den Brink W.: *Craving and relapse prevention*. Eur. Addict. Res. 1997, 3, 107-109.
12. Best E.S., O'Connor P., O'Malley S.S.: *Improvement in serum cholesterol with naltrexone and abstinence from alcohol*. Alc. Clin. Exp. Res. 1996, supl. 78a-78a.
13. Budzyński J., Rybakowski J., Świątkowski M., Torliński L., Kłopotcka M., Kosmowski W., Ziółkowski M.: *Naltrexone exerts a favourable effect on plasma lipids in abstinent patients with alcohol dependence*. Alcohol & Alcoholism. 2000, 35, 91-97.
14. Carroll K.M.: *Relapse prevention as a psychosocial treatment: A review of controlled clinical trials*. Exp. Clin. Psychopharmacol. 1996, 4, 46-54.
15. Cloninger C.R.: *Neurogenetic adaptive mechanisms in alcoholism*. Science. 1987, 236, 410-416.
16. Cornelius J.R., Salloum I.M., Ehler J.G., Jarret P.J., Cornelius M.D., Perel J.M., Thase M.E., Black A.: *Fluoxetine in depressed alcoholics. A double-blind, placebo-controlled trial*. Arch. Gen. Psychiatry, 54, 700-705.
17. Fuller R.K., Branchey L., Brightwell D.R., Derman R.L., Emrick C.D., Iber F.L., James K.E., Lacoursiere R.B., Lee K.K., Oventsam I., Maanz I., Neidersnier K., Nocks J.J., Shaw S.: *Disulfiram treatment of alcoholism: a Veterans Administration cooperative study*. JAMA, 1986, 256, 1449-1455.
18. Garbutt J.C., West S.L., Carey T.S., Lohr K.N., Crews F.T.: *Pharmacological treatment of alcohol dependence. A review of evidence*. JAMA. 1999, 281, 1318-1325.
19. Geerlings P.J., Ansoms C., van der Brink W.: *Acamprosate and prevention of relapse in alcoholics*. Eur. Addict. Res., 1997, 3, 129-137.
20. Gerra G., Caccavari R., Delsignore R., Bocchi R., Fertonani G., Passerri M.: *Effects of fluoxetine and Ca-Acetyl-homotaurinate on alcohol intake in familial and non-familial alcoholic patients*. Curr. Ther. Res. 1992, 52, 291-295.
21. Gossop M.: *Nawroty w uzależnieniach*. PARPA, Warszawa 1997.
22. Habrat B.: *Kontrowersje dotyczące leczenia disulfiramem*. Alkoholizm i Narkomania, 1994, nr 1 (15), 9-18.
23. Habrat B.: *Fluwoksamina jako lek zapobiegający nawrotom picia u osób uzależnionych (doniesienie wstępne)*. Alkoholizm i Narkomania. 1994, nr 2 (16), 151-161.
24. Habrat B.: *Strategie i leki stosowane w farmakologicznym zapobieganiu nawrotom picia i zmniejszania ilości wypijanego alkoholu*. Alkoholizm i Narkomania. 1996, nr 1(22), 147-159.

25. Habrat B., Baran H., Steinbarth-Chmielewska K., Woronowicz B.T.: *Przegląd badań nad jakością życia osób uzależnionych od substancji psychoaktywnych*. Alkoholizm i Narkomania. 2000, 13, 323-337.
26. Hauser J., Głodowska A., Rybakowski J.: *Fluoksetyna vs placebo w leczeniu mężczyzn uzależnionych od alkoholu. 12-miesięczne badania prospektywne*. Alkoholizm i Narkomania. 1996, nr 1 (22), 117-129.
27. Helander A., Lowenmo C., Johansson M.: *Distribution of acetaldehyde in human blood – effects of ethanol and treatment with disulfiram*. Alcohol & Alcoholism. 1993, 4, 461-468.
28. 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.
29. Johnson B.A., Ait-Daoud N.: *Neuropharmacological treatments for alcoholism: scientific basis and clinical findings*. Psychopharmacol., 2000, 149, 327-344.
30. Kabel D.I., Petty F.: *A placebo-controlled, double-blind study of fluoxetine in severe alcohol dependence: adjunctive pharmacotherapy during and after inpatients treatment*. Alc. Clin. Exp. Res. 1996, 20, 780-784.
31. Kaplan H.I., Sadock B.J.: *Farmakoterapia w zaburzeniach psychicznych*. Wrocław 1998.
32. King A.C., Volpicelli J.R., Frazer A., O'Brien C.P.: *Effect of naltrexone on subjective alcohol response in subjects at high and low risk for future alcohol dependence*. Psychopharmacol. 1997, 129, 15-22.
33. Kranzler H.R., Bureson J.A., Korner P., Del Boca F.K., Bohn M.J., Brown J., Liebowitz N.: *Placebo-controlled trial of fluoxetine as an adjunct to relapse prevention in male alcoholics*. Am. J. Psychiatry. 1995, 152, 391-397.
34. Kranzler H.R., Del Boca F., Korner P., Brown J.: *Adverse effects of limit the usefulness of fluvoxamine for the treatment of alcoholism*. J. Subst. Abuse Treat. 1993, 10, 283-287.
35. Kranzler H., Gorelick D.A.: *Serotonin uptake inhibitors: Ideal pharmacotherapy for relapse prevention in alcoholics?*. W: Waahlberg R.B. (red.): *Prevention and Control/Realities and Aspirations*. National Directorate for the Prevention of Alcohol and Drugs Problems, Norway. Oslo, 1989, 661-667.
36. Kranzler H.R., Tenen H., Penta C., Bohn M.: *Targeted naltrexone treatment of early problem drinkers*. Addict. Behav. 1997, 22, 431-436.
37. Ladewig D., Lehert Ph., Fendl A.: *Acamprosate – is there a relapse preventive effect in long treatment of alcohol dependence*. Neuropsychopharmacol. 1994, 10, supl. 3S, 26S-26S.
38. Lhuintre J.P., Moore N.D., Saligaut C., Boismare F., Daoust M., Chretien P., Tran G., Hillemand B.: *Ability of calcium bis-acetyl-homotaurinate, a GABA agonist, to prevent relapse in weaned alcoholics*. Lancet. 1985, 1015-1016.
39. Littleton J.: *Acamprosate in alcohol dependence: how does it work?* Addiction. 1995, 90, 1179-1188.
40. Mansson M., Balldin J., Berglund M., Borg S.: *Interaction effect between naltrexone and coping skills. Treatment outcome and follow-up data*. 7th Congress of the European Society for Biomedical Research on Alcoholism (ESBRA), Barcelona, July 16-19. 1999.
41. Naranjo C.A.: *Sex differences observed in response to citalopram for alcohol dependence*. J. Psychiat. Neurosci. 2000, 25, 269-279.

42. Naranjo C.A., Sellers E.M., Sullivan J.T., Woodley D.V., Kadlec K., Sykora K.: *The serotonin uptake inhibitor citalopram attenuates ethanol intake*. Clin. Pharmacol. Ther. 1987, 41, 266-274.
43. Naranjo C.A., Kadlec K.E., Sanhueza P., Woodley-Remus D., Sellers E.M.: *Fluoxetine differentially alters alcohol intake and other consumatory behaviors in problem drinkers*. Clin. Pharmacol. Ther. 1990, 47, 490-498.
44. O'Malley S.S., Jaffe A.J., Chang G., Rode S., Schottenfeld R., Meyer R.E., Rounsaville B.: *Six-month follow-up of naltrexone and psychotherapy for alcohol dependence*. Arch. Gen. Psychiatry. 1996, 53, 217-224.
45. O'Malley S.S., Jaffe A.J., Chang G., Schottenfeld R., Meyer R.E., Rounsaville B.: *Naltrexone and coping skills therapy for alcohol dependence. A controlled study*. Arch. Gen. Psychiatry. 1992, 49, 881-887.
46. Paille F.M., Guelffi 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 Alcohol. 1995, 30, 239-247.
47. Pelc I., Verbanck P., Le Bon O., Gavrilovic M., Lion K., Lehert P.: *Efficacy and safety of acamprosate in the treatment of detoxified alcohol-dependent patients*. Brit. J. Psychiatry, 1997, 171, 73-77.
48. Peter H., Bandelow B., Krausz M.: *Bedeutung des zentralen Serotoninsystems bei Alkoholabhängigkeit und therapeutische Konsequenzen*. Fortschr. Neurol. Psychiat. 1998, 66, 459-465.
49. Pettianti H.M.: *Use of serotonin selective pharmacotherapy in the treatment of alcohol dependence*. Alc. Clin. Exp. Res. 1996, 20, suppl. 23A-28A.
50. Pettinati H.M., Volpicelli J.R., Kranzler H.R., Luck G., Rukstalis M.R., Cnaan A.: *Sertraline treatment for alcohol dependence: Interactive effects of medication and alcoholic subtype*. Alc. Clin. Exp. Res. 2000, 24, 1041-1049.
51. Poldrugo F.: *Acamprosate treatment in a long-term community-based alcohol rehabilitation programme*. Addiction 1997, 11, 1537-1546.
52. Roy A.: *Placebo-controlled study of sertraline in depressed recently abstinent alcoholics*. Biol. Psychiatry, 1998, 44, 633-637.
53. Sass H., Soyka M., Mann K., Zieglgänsberger W.: *Relapse prevention by acamprosate*. Arch. Gen. Psychiatry. 1996, 53, 673-680.
54. Saunders B., Houghton M.: *Relapse revisited: A critique of current concepts and clinical practice in the management of alcohol problems*. Addict. Behav. 1996, 21, 843-855.
55. Volpicelli J.R., Alterman A.I., Hayashida M., O'Brien C.P.: *Naltrexone in the treatment of alcohol dependence*. Arch. Gen. Psychiatry. 1992, 876-880.
56. Volpicelli J.R., Clay K.L., Watson N.T., O'Brien C.P.: *Naltrexone in the treatment of alcoholism: predicting response to naltrexone*. J. Clin. Psychiatry. 1995, 56, suppl. 7, 39-44.
57. Volpicelli J.R., Rhines K.C., Rhines J.S., Volpicelli L.A., Alterman A.I., O'Brien C.P.: *Naltrexone and alcohol dependence. Role of subject compliance*. Arch. Gen. Psychiatry. 1997, 54, 737-742.
58. Volpicelli J.R., Volpicelli L.A., O'Brien C.P.: *Medical management of alcohol dependence: Clinical use and limitations of naltrexone treatment*. Alcohol & Alcoholism. 1995, 30, 789-798.

59. Volpicelli J.R., Watson N.T., King A.C., Sherman C.E., O'Brien C.P.: *Effect of naltrexone on alcohol „high” in alcoholics*. Am. J. Psychiatry, 1995, 152, 613-615.
60. Whitworth A.B., Fischer F., Lesch O.M., Nimmerrichter 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.
61. Ziółkowski M.: *Ocena skuteczności farmakoterapii w zapobieganiu nawrotowi picia u mężczyzn uzależnionych od alkoholu*. AM w Bydgoszczy, Bydgoszcz 1999.
62. Ziółkowski M., Rybakowski J.: *Znaczenie naltreksonu w leczeniu uzależnienia alkoholowego*. Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii. 1999, 3, 10-17.