

## LEKI STOSOWANE W LECZENIU UZALEŻNIENIA OD ALKOHOLU

**Bogusław Habrat**

Zespół Profilaktyki i Leczenia Uzależnień  
Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

### DRUGS USED IN THERAPY OF ALCOHOLISM

**ABSTRACT** – Of the many drugs, which are considered to have a potential to decrease alcohol intake, only acamprosate and naltrexone are regarded as proven clinically. The efficacy of disulfiram is still being questioned. In recent years many studies were devoted to the effects of SSRIs on alcohol consumption but the interpretation of their results is difficult. These drugs seem to be effective mainly in alcoholics with depression but most often they decrease the drinking parameters by less than 20 percent, which is not clinically satisfactory. The results of studies on other drugs, such as ondansetron, tiapride, tianeptine and GHB are encouraging but sparse, and require further confirmation.

**Key words:** alcoholism, pharmacotherapy.

### WSTĘP

Ostatnie piętnaście lat przyniosło znaczący postęp w farmakoterapii uzależnienia od alkoholu. Z ponad stu substancji zmieniających spożycie alkoholu u zwierząt doświadczalnych, kilkanaście doczekało się prób klinicznych, a akamprozat i leki blokujące receptor opioidowy (naltrekson i nalmeften) uznane zostały za leki, których skuteczność w wydłużaniu abstynencji lub zmniejszaniu ilości wypijanego alkoholu uważa się za udowodnioną (23).

O tych lekach w ostatnim czasie ukazało się kilka publikacji w języku polskim (29, 30, 31, 32, 70, 73, 74, 75), dlatego też w niniejszym opracowaniu nie będą one szerzej opisywane. Podobnie nie będzie szerszej opisany disulfiram. W ostatnich latach nie pojawiły się znaczące publikacje w tym zakresie zwiększające naszą wiedzę w sposób znaczący (27).

### Akamprozat

Akamprozat wpływa normalizująco na aktywność zaburzonych u osób uzależnionych od alkoholu układów: glutaminianergicznego i GABA-ergicznego, a poprzez nie pośrednio na inne układy neuroprzekaznikowe. W wielośrodkowych badaniach prze-

prowadzonych na ponad 3300 osobach uzależnionych wykazano, że akamprozat w porównaniu z placebo podwaja liczbę osób utrzymujących abstynencję, znacząco zmniejsza częstość picia i ilość wypijanego alkoholu, zmniejsza głód alkoholu, a poza tym wydłuża czas do wypicia pierwszej porcji alkoholu. Lek był skuteczny niezależnie od rodzaju stosowanej równolegle psychoterapii. Zaletami leku są m.in. jego dobre tolerowanie przez pacjentów, niewchodzenie w poważniejsze interakcje z alkoholem i innymi lekami psychotropowymi, możliwość stosowania u osób z częstym u alkoholików uszkodzeniem wątroby.

### Leki blokujące receptory opioidowe

Przesłanką do prób stosowania naltreksonu w leczeniu alkoholizmu były oczekiwania związane z przerywaniem mechanizmu pozytywnych wzmocnień (zapobieganie wystąpieniu poalkoholowej euforii). Potwierdziły to próby kliniczne, ale poza tym stwierdzono, że znaczna część osób leczonych deklaruje zmniejszenie nasilenia głodu alkoholu, przy czym mechanizm tego zjawiska nie jest dokładnie poznany. Osoby leczone naltreksonem deklarują mniejszy głód alkoholu, stwierdza się u nich zmniejszenie ryzyka ciężkich nawrotów oraz zmniejszenie częstości picia. Ze względu na specyfikę działania naltreksonu (wg niektórych wskazane jest, aby pacjent zapoznał się z brakiem euforyzującego działania alkoholu), dopuszcza się spożywanie alkoholu i za abstynencję przyjmuje się wypijanie nawet do 5 standardowych jego porcji przez mniej niż 5 dni w tygodniu. Wykazano również, że osoby sięgające po alkohol, by „spróbować, czy naltrekson działa”, osiągają lepsze wyniki terapii niż te, które nie „eksperymentują”. Intrygującą obserwacją jest stwierdzenie, że naltrekson zwiększa skuteczność tylko niektórych form psychoterapii (1, 45, 57).

O ile zaleca się stosowanie akamprozatu przez ok. rok, to w dotychczasowych badaniach naltrekson stosowany był najczęściej przez 3 miesiące. Zauważono, że po tym okresie skuteczność naltreksonu stopniowo zmniejsza się. Niewykluczone, że w związku z tym u części osób naltrekson powinien być stosowany dłużej.

Dotychczas ustalono, że lepsze wyniki osiągają osoby, które: mimo zaleceń „eksperymentują” z piciem alkoholu w czasie kuracji, osoby posiadające krewnych alkoholików, odczuwające większy głód alkoholu i zgłaszające więcej dolegliwości somatycznych, z małą tolerancją alkoholu, pijące mniejsze ilości alkoholu oraz sięgające po alkohol w celu zapobieżenia depresji lub lękowi bądź pod naciskiem społecznym oraz z mniejszą aleksytymią, lepiej współpracujący z terapeutami, mający mniejsze stężenia 6 $\beta$ -naltreksonu w moczu (70).

Przy braku danych porównujących efektywność naltreksonu z innymi lekami, pewne światło na to zagadnienie rzucają badania Ziółkowskiego (73), który wykazał że zarówno krótko- (4 miesiące) jak i długoterminowa (rok) skuteczność naltreksonu jest zbliżona do skuteczności leków o znikomym wpływie „przeciwalkoholowym” (węglan litu, karbamazepina) oraz placebo.

Ostatnio naltrekson zaczął być wykorzystywany do wsparcia osób pijących szkodliwie, gdzie idzie głównie o zmniejszenie intensywności picia, a mniej o utrzymywanie lub wydłużanie całkowitej abstynencji (7, 40).

Naltrekson jest lekiem na ogół dobrze tolerowanym. Poważnym ograniczeniem jest zakaz jego stosowania u osób ze znacznym uszkodzeniem wątroby i konieczność monitorowania funkcji wątroby w stanach mniej nasilonego jej uszkodzenia.

Za lek o nawet lepszych właściwościach niż naltrekson uważa się nalmefen (46), jednak badania nad tym lekiem pochodzą tylko z jednego ośrodka.

### **Disulfiram**

Skuteczność disulfiramu jest jednym z najbardziej kontrowersyjnych zagadnień w leczeniu osób uzależnionych od alkoholu (23, 27). W ostatnich czasach zagadnienie to nie było przedmiotem znaczących badań i współczesne stanowisko w tej kwestii opiera się głównie na analizach i metaanalizach starszych, często niepoprawnych metodologicznie, prac. Jednomyślność panuje w odniesieniu do skuteczności (a właściwie: nieskuteczności) implantowanych form disulfiramu, które w zdecydowanej większości przypadków nie zapewniają poziomu leku we krwi wystarczającego do hamowania aktywności dehydrogenazy aldehydowej. Inaczej ma się sprawa z formą doustną disulfiramu, który powoduje zakładany efekt farmakologiczny, jednak nie jest jednoznacznie rozstrzygnięte, na ile obserwowany wpływ jest wynikiem działania leku, a na ile sugestii. Lek ten nie budzi już większego zainteresowania, nie tylko ze względu na wprowadzenie nowszych leków o udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie. Budzi natomiast zastrzeżenia etyczne (wymuszanie abstynencji zagrożeniem ciężkich powikłań w przypadku spożycia alkoholu), powoduje wiele poważnych objawów niepożądanych, podejrzewany jest o napędzanie niektórych mechanizmów uzależnienia (powstawanie morfinopodobnych produktów kondensacji aldehydu octowego z metabolitami neuroprzekazników, działanie depresyjne i przyczynianie się do picia z powodu obniżonego nastroju).

Niemniej lek ten nadal znajduje się w lekopisach i może być stosowany u części osób, u których zagrożenie zatruciem aldehydem octowym może odgrywać rolę motywującą (np. osoby, które wcześniej zareagowały na disulfiram długotrwałą abstynencją). Ostatnio próbuje się „potencjalizować” efekty działania innych leków (akamprozat, fluoksetyna) dodawaniem disulfiramu (5, 9).

## **Leki wpływające na układ serotonergiczny**

### ***Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny***

Jeszcze kilka lat temu z selektywnymi inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI), jako lekami „przeciwalkoholowymi” wiązano znaczne nadzieje. Wynikało to z szeregu przesłanek m.in.:

- zmniejszona aktywność układu serotonergicznego u części osób uzależnionych od alkoholu;
- zmniejszanie spożycia alkoholu przez zwierzęta doświadczalne;
- pierwsze pozytywne wyniki (zmniejszanie spożycia alkoholu) u ludzi;
- działanie przeciwdepresyjne i przeciwłękowe (część osób uzależnionych zgłasza sięganie po alkohol w celu „samoleczenia” depresji lub lęku);

- działanie zmniejszające łaknienie (anorektyczne);
- działanie przeciwkompulsywne (niektóre objawy uzależnienia mają charakter natręctw) (34);
- działanie prokognitywne (możliwość bardziej efektywnego korzystania z psychoterapii);
- zmniejszenie euforyzującego działania alkoholu;
- brak poważniejszych skutków w przypadku przedawkowania lub spożycia łącznie z alkoholem;
- brak poważniejszych objawów niepożądanych.

Efektywność SSRI w przedłużaniu abstynencji i zmniejszaniu ilości wypijanego alkoholu było przedmiotem kilkudziesięciu publikacji i doniesień zjazdowych. Przegląd tych badań prowadzi do kilku konkluzji.

1. Stosowano prawie wszystkie leki z grupy SSRI: zimelidynę, fluoksetynę, fluoksaminę, wikalinę, citalopram, sertralinę, paroksetynę. Najwięcej prac dotyczy fluoksetyny, citalopramu i fluoksaminy, a ostatnio obserwuje się wzrost zainteresowania sertralina (17, 60, 61).

2. Wcześniejsze badania, wykonywane w drugiej połowie lat 80. i pierwszej połowie lat 90., były bardziej zachęcające niż badania późniejsze. Większość badań z tego okresu była niepoprawna metodologicznie: małe grupy badane (12, 13, 26, 55), brak grup kontrolnych (13, 55), krótkotrwałe (1-4 tygodnie) podawanie leków (26), kilku- lub kilkunastoprocentowe zmniejszenie ilości wypijanego alkoholu interpretowano jako istotny wpływ na picie (26). W miarę jak przeprowadzano kolejne badania wyniki były gorsze (33).

3. Wpływ SSRI na parametry picia alkoholu, o ile w ogóle występuje, zazwyczaj mieści się w granicach kilku- do kilkunastu procent (26) i jest zazwyczaj krótkotrwały i przemijający (26, 51, 52, 53, 55).

4. Ostatnio dość powszechnie uważa się, że wpływ SSRI na wydłużanie abstynencji i zmniejszanie ilości wypijanego alkoholu w grupach obejmujących wszystkich alkoholików jest zbliżony do placebo (36, 38). Niemniej u części uzależnionych ten wpływ wydaje wyraźny. Sugeruje się, że SSRI mogą być użyteczne w podgrupie osób uzależnionych, które mają zaburzenia depresyjne (12, 13, 14, 15, 28, 51, 53, 61). Wyniki badań nie potwierdzają jednak tego w sposób jednoznaczny: obok badań potwierdzających tę tezę, można spotkać też badania, w których wpływ „przeciwalkoholowy” wydaje się niezależny od działania przeciwdepresyjnego (12, 28, 67).

5. W pojedynczych pracach usiłuje się znaleźć czynniki predykcyjne dla właściwej reakcji na SSRI. Prawdopodobnie dotyczy to osób z typem I alkoholizmu wg Cloningera leczonych fluoksaminą (28), z typem A wg Babora leczonych sertralina (60), z alkoholizmem rodzinnym leczonych fluoksetyną (25), osób pijących większe ilości alkoholu leczonych citalopramem (6), kobiet leczonych fluoksaminą (28), mężczyzn leczonych citalopramem (50). Jest prawdopodobne, ale nie jednoznacznie potwierdzone, że większe korzyści z terapii SSRI mogą odnieść osoby z aktualną lub przebytą depresją (13, 28, 51, 61), u których prawdopodobnie wskazane jest kontynuowanie leczenia SSRI nawet po ustąpieniu depresji (58).

6. Niejasne jest dawkowanie SSRI u osób z uzależnieniem od alkoholu. Część badaczy skłania się ku pogładowi, że większe dawki SSRI wiążą się z lepszymi wyni-

kami. Dotyczy to m.in. citalopramu (6, 55). Z drugiej strony podkreśla się, że przyczyną niepowodzeń leczenia za pomocą SSRI może być zła tolerancja większych dawek (28, 39) i wystarczające mogą być dawki mniejsze (28).

### *Tianeptyna*

Mimo przeciwnego do SSRI działania pojedynczych dawek tianeptyny, działa ona w sposób zbliżony do nich. Na początku lat 90. stwierdzono, że oprócz działania przeciwdepresyjnego tianeptyna zmniejsza spożycie alkoholu u szczurów (16). W tym samym czasie opublikowano prace o pozytywnym wpływie długotrwałego podawania tianeptyny osobom uzależnionym od alkoholu cierpiącym na zaburzenia depresyjne (42, 44). Przy okazji stwierdzono u nich, że długotrwałe podawanie tianeptyny wiąże się ze zmniejszaniem aktywności GGT, co mogłoby świadczyć, że wpływa również pozytywnie na zmniejszenie picia. Favre i wsp. (19, 20) próbowali zweryfikować tę obserwację u alkoholików bez depresji i stwierdzili, że w tym przypadku wpływ tianeptyny na wydłużenie abstynencji i zmniejszenie ilości wypijanego alkoholu jest znikomy. Tak więc można powiedzieć, że w odniesieniu do tianeptyny istnieją tylko pośrednie dowody na jej działanie „przeciwalkoholowe”, a i to tylko u osób uzależnionych od alkoholu ze współwystępującą depresją.

### *Buspiron*

Zachęcające próby ze stosowaniem SSRI, szczególnie u zwierząt doświadczalnych, stały się przyczyną badań z wpływaniem na inne, bardziej wybiórcze mechanizmy serotoninergiczne. Dotyczy to m.in. buspironu, który z farmakologicznego punktu widzenia jest antagonistą receptora 5-HT<sub>1A</sub>, a z klinicznego – jednym z nielicznych leków anksjolitycznych niepowodujących krzyżowego uzależnienia z alkoholem. Podobnie jak w przypadku leków przeciwdepresyjnych, przypuszczano, że buspiron może zmniejszać spożycie alkoholu przez zmniejszanie lęku prowadzącego do „samoleczenia” alkoholem.

Na początku lat 90. opublikowano 4 prace nad zastosowaniem buspironu do leczenia osób uzależnionych. W pierwszych z nich wykazano nieznaczny wpływ buspironu na spożycie alkoholu, ale były to badania niekontrolowane (10, 56).

Później opublikowano wyniki 3 badań kontrolowanych z placebo. Tylko w jednej z nich po 6 miesiącach nie stwierdzono różnic we wpływie na liczbę nawrotów, długość abstynencji i intensywność picia (43). W pozostałych dwóch stwierdzono wpływ buspironu m.in. na lepsze funkcjonowanie osób uzależnionych od alkoholu (68). Kranzler i wsp. (37) stwierdzili, że podawanie buspironu w połączeniu z treningiem umiejętności społecznych powoduje, że więcej osób skończyło 12-tygodniowy okres badań (84% vs 53%), pije przez mniejszą liczbę dni (36 vs 9,6) i w mniejszych ilościach (0,7 vs 2,1 standardowych porcji alkoholu). Część z tych pozytywnych zmian utrzymywała się po 6 miesiącach od zaprzestania leczenia.

Powyższe nie upoważnia jednak do rekomendowania buspironu do rutynowego stosowania: prace są nieliczne, większość ma mankamenty metodologiczne, w tych, w których wyniki uznano za pozytywne, wpływ na parametry picia w liczbach bezwzględnych był jednak niewielki.

### **Ondansetron**

Ondansetron jest antagonistą receptora 5-HT<sub>3</sub>, a stosowanie go u zwierząt powodowało zmniejszenie spożycia alkoholu, prawdopodobnie przez wtórne zmniejszanie wyrzutu dopaminy w jądrach półleżących, co powoduje zmniejszenie właściwości wzmacniających alkoholu. Badania na nienadużywających alkoholu ochotnikach wykazały, że po uprzednim przyjęciu ondansetronu alkohol powoduje nie tylko mniejszą przyjemność i mniejsze subiektywne zapotrzebowanie na niego (35) oraz nasila przykre objawy poalkoholowe (66). Stało się to podstawą prób stosowania ondansetronu jako ewentualnego środka do leczenia alkoholizmu.

Sellers i wsp. (63, 64) potwierdzili wpływ ondansetronu na zmniejszenie ilości wypijanego alkoholu o ok. kilkanaście do 35%, ale głównie u pijących wcześniej mniej niż 10 drinków dziennie. W alkoholizmie bardziej nasilonym efekt był mniej wyraźny. To wszystko stało się podstawą to twierdzenia, że ondansetron może odgrywać co najwyżej pomocniczą rolę w terapii uzależnienia.

Niejasne jest dawkowanie ondansetronu. W badaniach Tonneatto i wsp. (69) i Sellersa i wsp. (63) wykazano, że jest on skuteczny w dawce 0,5mg, natomiast dawka czterokrotnie większa jest nieskuteczna. Nieustalony jest także okres stosowania ondansetronu. W powyższych badaniach efekt „przeciwalkoholowy” obserwowano dopiero pod koniec 7-tygodniowego leczenia. Podkreśla się dobrą tolerancję leku, choć pojawiły się kazuistyczne doniesienia o powodowaniu przez ondansetron ostrych dyskinez i napadów paniki.

### **Ritanseryna**

Inną substancją (w większości krajów nie jest ona zarejestrowana jako lek) wpływającą na układ serotonergiczny i o potencjalnym wpływie na przebieg alkoholizmu jest ritanseryna. Jest ona antagonistą receptora 5-HT<sub>2C</sub>, mającą działanie przeciwdepresyjne i przeciwłękowe. Pierwsze doniesienie o skuteczności ritanseryny w zmniejszeniu picia pojawiło się w r. 1991. Monti i Alterwein (47) opisali wyniki podawania ritanseryny i placebo 5 pacjentom uzależnionym od alkoholu po 30 miesiącach od ostatniego spożycia alkoholu. Zarówno przez 7 dni przed właściwym 28-dniowym leczeniem ritanseryną, jak i przez 14 dni po leczeniu pacjenci otrzymywali placebo. U wszystkich zaobserwowano znaczącą poprawę w zakresie depresji, lęku i długości i jakości snu. Na początku leczenia ritanseryną 3 z 5 badanych spontanicznie relacjonowało zmniejszenie głodu alkoholu. Efekt ten utrzymywał się też przez jakiś czas po zaprzestaniu jej przyjmowania. Podobne wyniki zaobserwowano dwa lata później, kiedy dodatkowo porównywano osoby otrzymujące ritanserynę i placebo, ale w grupie nieleczonych poprawa była znacznie mniejsza (48, 49).

Badania te były kontynuowane przez grupę z Toronto (54). Badano 39 osób pijących duże ilości alkoholu, ale nieuzależnionych (ang.: *heavy social drinkers*). Po 7-dniowym okresie przyjmowania placebo, badanych podzielono na 3 grupy: przyjmujących 5mg ritanseryny/dz., 10mg ritanseryny/dz. i placebo. W trakcie wizyt kontrolnych oferowano im „mini-drinki”. Uzyskano wyniki trudne do interpretacji: różne dawki ritanseryny i placebo powodowały zróżnicowany, ale często nieoczekiwany wpływ na różne parametry: spożycie alkoholu, pożądanie alkoholu (ang.: *desire*), głód

alkoholu (ang.: *craving*), pociąg, upodobanie (ang.: *liking*), objawy upicia i nastroj. Autorzy wnioskowali, że ritanseryna ma ograniczoną skuteczność w ograniczaniu picia przez pijących dużo.

Ostatnio opublikowano wyniki dużych (obejmujących ok. 500 osób) wielośrodkowych, kontrolowanych (z grupą otrzymującą placebo) badań nad zastosowaniem różnych dawek ritanseryny u osób uzależnionych od alkoholu (72). Stwierdzono brak wpływu ritanseryny na podstawowe parametry świadczące o skuteczności leczenia uzależnienia od alkoholu: odsetka nawrotów, czasu do pierwszego nawrotu, głodu alkoholu, oraz ilości i jakości picia po przerwaniu abstynencji.

### **Leki wpływające na aktywność układu dopaminergicznego**

Układ dopaminergiczny odgrywa istotną rolę w patogenezie uzależnień, stąd duże zainteresowanie możliwością manipulowania tym układem w celu zmniejszenia spożycia alkoholu.

#### ***Leki zmniejszające przewodnictwo dopaminergiczne***

Pierwsze próby dotyczyły neuroleptyków, które okazały się mało użyteczne w leczeniu osób uzależnionych, ponieważ nie tylko nie odnotowano pozytywnego wpływu na picie, ale leki te były źle tolerowane przez alkoholików i często miały działanie depresyjne oraz obniżały próg drgawkowy (11). Ostatnio opublikowano wyniki badań nad stosowaniem antagonisty receptora D<sub>2</sub> - flupentiksolu w formie depot. Były one negatywne (71).

Jedynie próba z tiaprydem przyniosła zachęcające wyniki: Peters i Faulds (59) zanalizował 3 prace z placebo jako grupą kontrolną, które ukazały się przed rokiem 1994 i stwierdził, że we wszystkich stwierdzono pozytywny wpływ tiaprydu na przebieg alkoholizmu. W tym samym roku Shaw i wsp. (65) stwierdzili, że tiapryd sprzyja wydłużaniu abstynencji, lepszej samoocenie i zadowoleniu z życia, a zmniejsza spożycie alkoholu, korzystanie z placówek medycznych i poziom neurotycyzmu. Badania te nie były jednak kontynuowane. Objawy niepożądane były podobne jak przy stosowaniu neuroleptyków i przy dawce 300mg/d dotyczyły kilku procent pacjentów.

Większe nadzieje wiązano z lekami zwiększającymi przewodnictwo dopaminergiczne m.in. z bromokryptyną. Badania Borga i wsp. (8) i Dongiera i wsp. (18) wykazujące nieznaczny wpływ tego leku były kontynuowane tylko przez Lowforda i wsp. (41), który używał tego leku w podgrupie alkoholików z allelem A<sub>1</sub> receptora dopaminergicznego D<sub>2</sub>, ale również z miernymi wynikami. Poza tym m.in. ze względu na złą tolerancję leku (nudności i wymioty) oraz duży wpływ na układ endokryny lek nie był intensywnie badany.

Podobnie nie wykazano skuteczności L-DOPA (24).

W Niemczech próbowano stosować lizurid, który jest m.in. agonistą receptora D<sub>2</sub> (63). Okazało się, że lizurid ten nie tylko nie wydłużał, ale wręcz skracał okres abstynencji i zwiększał spożycie alkoholu.

### **Kwas $\gamma$ -hydroksymasłowy (GHB)**

Podobnie jak w przypadku uzależnień od nikotyny i heroiny, gdzie mała skuteczność standardowych terapii i duże zagrożenie szkodami zdrowotnymi spowodowały wprowadzenie substancji działających podobnie jak substancje uzależniające, tzn. agonistycznie na receptory cholinergiczne lub opioidowe, spekuluje się, że w podobny sposób można leczyć niektóre przypadki alkoholizmu. Jako leki miałyby być stosowane pochodne GABA: kwas  $\gamma$ -hydroksymasłowy lub jego sól sodowa, które mają zbliżone do alkoholu działanie euforyzujące i sedatywne, ale są mniej toksyczne. Intensywność badań jest ograniczona m.in.: małą akceptacją społeczną dla tego typu leczenia substytucyjnego (badania ogranicza się do osób niereagujących na inne formy leczenia (2) lub tzw. „przypadków beznadziejnych”), potencjałem uzależniającym leku i małym zainteresowaniem przemysłu farmaceutycznego lekiem nie chronionym patentem. W badaniach krótkoterminowych (8 tyg.) 2/3 pacjentów otrzymujących 50mg GHB na kg masy ciała, udało się utrzymywać abstynencję i zgłaszali oni mniejszy głód alkoholu (3). Autorzy sugerowali, że część chorych niereagujących na typowe leczenie może osiągać powodzenie w zaprzestaniu picia przyjmując GHB. Poza tym postulowali wyprodukowanie preparatów GHB o przedłużonym działaniu. Sceptycy tej formy leczenia podkreślają, że choć nie wykazano uzależniającego działania GHB u uzależnionych od alkoholu, to potencjalnie taka możliwość istnieje, bo lek bywa nadużywany m.in. przez kulturystów (22). Badania krótkoterminowe (do 16 tyg.) nie potwierdziły tych obaw (4). Wadą tego leczenia jest fakt, że krótko po przyjęciu leku pacjenci mają nasilone objawy ataksji mózdkowe, które, co prawda, szybko przemijają, ale stwarzać to może potencjalne niebezpieczeństwo.

### **STRESZCZENIE**

Z szerokiej gamy leków o potencjalnych właściwościach zmniejszania picia alkoholu, jedynie akamprozat i naltrekson uważane są za leki o udowodnionej skuteczności. Do dziś badania nad skutecznością disulfiramu interpretowane są niejednoznacznie. Kilkadziesiąt badań poświęcono wpływowi SSRI na spożywanie alkoholu, ale ich interpretacja jest trudna: wydaje się, że skuteczne są głównie u alkoholików z depresją, ale ich wpływ wyraża się najczęściej kilku- do kilkunastoprocentowym zmniejszeniem parametrów związanych z piciem, a jest to niesatysfakcjonujące dla klinicystów. Wyniki badań nad innymi lekami: m.in. ondansetronem, tiaprydem, GHB, tianeptyną, choć zachęcające, są bardzo nieliczne i wymagają potwierdzenia.

**Słowa kluczowe:** alkoholizm, farmakoterapia.

### **PIŚMIENNICTWO**

1. 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.



2. Addolorado G., Castelli E., Stefanini G.F.: *An open multicentric study evaluating 4-hydroxybutyric acid sodium salt in the medium-term treatment of 179 alcohol dependent subjects*. Alc. Alcoholism, 1996, 31, 341-345.
3. Addolorado G., Cibir M., Caputo F., Capristo E., Gessa G.L., Stefanini G.F.: *Gamma-hydroxybutyric acid in the treatment of alcoholism. Dosage fractioning utility in non-responder alcoholic patients*. Drug Alc. Depend. 1998, 53, 1, 7-10.
4. Addolorado G., Stefanini G.F., Gasbarrini G.: *Manageability and tolerability of gamma-hydroxybutyric acid in the medium-term outpatients treatment of alcoholism*. 1997, 21, 380-380.
5. Aubin H.J., Leher P., Beaupere B., Jacquemin F., Barrucaud D.: *Acamprosate tolerance in association with other medications taken during alcohol withdrawal. Multi-centre trial involving 591 alcoholic patients undergoing withdrawal*. Alcoologie. 1994, 16, 32-41.
6. Balldin J., Berggren U., Engel J., Eriksson M., Hård E., Söderpalm B.: *Effect of citalopram on alcohol intake in heavy drinkers*. Alc. Clin. Exp. Res. 1994, 18, 1133-1136.
7. Bohn M., Kranzler H.R., Beazoglou D.: *Naltrexone and brief counseling to reduce heavy drinking*. Am. J. Addict. 1994, 3, 91-99.
8. Borg V.: *Bromocriptine in the prevention of alcohol abuse*. Acta Psychiatr. Scand. 1983, 68, 100-110.
9. Børup C., Uden M.: *Combined fluoxetine and disulfiram treatment of alcoholism with comorbid affective disorders. A naturalistic outcome study, including quality of life measurements*. Eur. Psychiatry. 1994, 9, 83-89.
10. Bruno F.: *Buspiron in the treatment of alcoholic patients*. Psychopathology. 1989, 22, supl. 45-59.
11. Carlsson C., Gullberg B.: *A double-blind study with melperone and placebo in the treatment of chronic alcoholics*. Int. J. Clin. Pharmacol. 1978, 16, 331-332.
12. Cornelius J.R., Salloum I.M., Cornelius M.D., Perel J.M., Ehler J.G., Jarret P.J., Levin R.L., Black A., Mann J.J.: *Preliminary report: double-blind, placebo controlled study of fluoxetine in depressed alcoholics*. Psychopharmacol. Bull. 1995, 31, 297-303.
13. Cornelius J.R., Salloum I.M., Cornelius M.D., Perel J.M., Thase M.E., Ehler J.G., Mann J.J.: *Fluoxetine trial in suicidal depressed alcoholics*. Psychopharmacol. Bull. 1993, 29, 195-199.
14. Cornelius J.R., Salloum I.M., Ehler J.G., Jarret P.J., Cornelius M.D., Black A., Perel J.M., Thase M.E.: *Double-blind fluoxetine in depressed alcoholic smokers*. Psychopharmacol. Bull. 1997, 33, 165-170.
15. 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, 1997, 54, 700-705.
16. Daoust M., Compagnon P., Legrand E., Mocaer E.: *Tianeptine, a specific serotonin uptake enhancer, decreases ethanol intake in rats*. Alcohol Alcohol. 1992, 27, 15-17.
17. Deas D., Randall C.L., Roberts J.S., Anton R.F.: *A double-blind, placebo controlled trial of sertraline in depressed adolescent alcoholics: A pilot study*. Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp. 2000, 15, 461-469.

18. Dongier M., Vachon L., Schwartz G.: *Bromocriptine in the treatment of alcohol dependence*. Alc. Clin. Exp. Res. 1991, 15, 970-977.
19. Favre J.D., Guelfi-Sozzi C., Dalalleau B., Loo H.: *Tianeptine and alcohol dependence*. Eur. Neuropsychopharmacology. 1997, 7, S347-S351.
20. Favre J.D., Loo H., Marey C., Delalleau B.: *Long-term efficacy of tianeptine on alcoholic patients. Preliminary results*. Eur. Psychiatry, 1993, 8, suppl. 2, 125s-129s.
21. 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*. Alc. Clin. Exp. Res. 1992, 16, 673-676.
22. Galloway G.P., Frederic S.L., Staggers F.K., Gonzales M., Stalcup S.A., Smith D.E.: *Gamma-hydroxybutyrate an emerging drug of abuse that causes physical dependence*. Addiction, 1997, 92, 89-96.
23. Garbutt J.C., West S.L., Carey T.S., Lohr K.N., Crews F.T.: *Pharmacological treatment of alcohol dependence. A review of the evidence*. JAMA, 1999, 281, 1318-1325.
24. George D.T., Lindquist T., Rawlings R.R., Eckardt M.J., Moss H., Mathis C., Martin P.R., Linnoilia M.: *Pharmacologic maintenance of abstinence in patients with alcoholism: no efficacy of 5-hydroxytryptophan or levodopa*. Clin. Pharmacol. Ther. 1992, 52, 553-560.
25. 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.
26. Gorelic D.A., Paredes A.: *Effects of fluoxetine on alcohol consumption in male alcoholics*. Alc. Clin. Exp. Res. 1992, 16, 261-265.
27. Habrat B.: *Kontrowersje dotyczące leczenia disulfiramem*. Alkoholizm i Narkomania, 1994, nr 1 (15), 7-14.
28. Habrat B.: *Fluwoksamina jako lek zapobiegający nawrotom picia u osób uzależnionych (doniesienie wstępne)*. Alkoholizm i Narkomania. 1994, nr 2 (16), 151-161.
29. 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.
30. Habrat B.: *Farmakoterapia zaburzeń związanych z alkoholem*. W: Kostowski W., Pużyński S. (red.): *Psychofarmakologia Doświadczalna i Kliniczna*. III wyd. PZWL, Warszawa 1996, 563-583.
31. Habrat B.: *Akamprozat w zapobieganiu nawrotom picia i zmniejszaniu ilości wypijanego alkoholu. Przegląd badań klinicznych*. Alkoholizm i Narkomania, 1998, nr 2 (31), 147-159.
32. Habrat B.: *Leczenie wybranych zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania związanych z przyjmowaniem substancji psychoaktywnych*. W: Rzewuska M. (red.): *Leczenie zaburzeń psychicznych*. PZWL, Warszawa 2000, 212-226.
33. Hauser J., Głodowska A., Rybakowski J.: Alkoholizm i Narkomania. 1996, nr 1 (22), 117-129.

34. Janiri L., Gobbi G., Mannelli P., Pozzi G., Serretti A., Tempesta E.: *Effects of fluoxetine at antidepressant doses on short-term outcome of detoxified alcoholics*. Int. J. Psychopharmacol. 1996, 11, 109-117.
35. 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-HT<sub>3</sub> receptor blockade: a preliminary study in healthy, ale volunteers*. Psychopharmacology. 1993, 112, 142-144.
36. 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.
37. Kranzler H.R., Burleson J.A., Del Boca F.K., Babor T.F., Korner P., Brown J., Bohn M.J.: *Bupirone treatment of anxious alcoholics: A placebo controlled trial*. Arch. Gen. Psychiatry. 1994, 51, 720-731.
38. Kranzler H.R., Burleson 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 alcoholics*. Am. J. Psychiatry, 1995, 152, 391-397.
39. 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.
40. Kranzler H.R., Tenen H., Penta C., Bohn M.: *Targeted naltrexone treatment of early problem drinkers*. Addict. Behav. 1997, 22, 431-436.
41. Lawford B., Young R., Rowell J.: *Bromocriptine in the treatment of alcoholics with D2 dopamine receptor A1 allele*. Nature Med. 1995, 1, 337-341.
42. Loo H., Malka R., Defrance R., Barracand D., Bernard J.Y., Niox-Riviere H., Raab A., Serda A., Vachonfrance G., Kamoun A.: *Tianeptine and amitriptyline: controlled double-blind trial in depressed alcoholic patients*. Neuropsychobiology. 1988, 19, 79-85.
43. Malcolm R., Anton R.F., Randall C.L., Johnston A., Brady K., Thevos A.: *A placebo-controlled trial of bupirone in anxious inpatient alcoholics*. Alc. Clin. Exp. Res. 1992, 16, 1007-1013.
44. Malka R., Loo H., Ganry H., Souche A., Marey C., Kamoun A.: *Long-term administration of tianeptine in depressed patients after alcohol withdrawal*. Brit. J. Psychiatry. 1992, 160, suppl. 15, 66-71.
45. Månsson M., Balldin J., Berglund M., Borg S.: *Interaction effect between naltrexone and coping skills. Treatment outcome and follow-up data*. 7<sup>th</sup> Congress of the European Society for Biomedical Research on Alcoholism (ESBRA), Barcelona, July 16-19. 1999.
46. Mason B.J., Ritvo E.C., Morgan R.O., Salvato F.R., Goldberg G., Welch B., Montero-Atienza E.: *A double-blind, placebo-controlled pilot study to evaluate the efficacy and safety of oral nalmefene HCl for alcohol dependence*. Alc. Clin. Exp. Res. 1994, 18, 1162-1167.
47. Monti J.M., Alterwein P.: *Ritanserlin decreases alcohol intake in chronic alcoholics*. Lancet. 1991, 337, 60-60.

48. Monti J.M., Alterwein P.: *The effects of ritanserin on mood, sleep and alcohol intake in chronic alcoholics*. Biol. Psych. 1991, 29, 500S-500S.
49. Monti J.M., Alterwain P., Estavez F., Alvarino F., Giusti M., Oliviera S., Labraga P.: *The effects of ritanserin on mood and sleep in abstinent alcoholic patients*. Sleep. 1993, 16, 647-654.
50. Naranjo C.A.: *Sex differences observed in response to citalopram for alcohol dependence*. J. Psychiat. Neurosci. 2000, 25, 269-279.
51. Naranjo C.A., Bremner K.E., Bazoon M., Turksen I.B.: *Using fuzzy logic to predict response to citalopram in alcohol dependence*. Clin. Pharmacol. Ther. 1997, 62, 209-224.
52. Naranjo C.A., Bremner K.E., Lanctot K.L.: *Effects of citalopram and brief psychosocial intervention on alcohol intake, dependence and problems*. Addiction. 1995, 90, 87-99.
53. Naranjo C.A., Paulos C.X., Bremner K.E., Lanctot K.L.: *Citalopram decreases desirability, liking, and consumption of alcohol in alcohol-dependent drinkers*. Clin. Pharmacol. Ther. 1992, 51, 729-739.
54. Naranjo C.A., Poulos C.X., Lanctot K.L., Bremner K.E., Kwok M., Umana M.: *Ritanserin, a central 5-HT<sub>2</sub> antagonist, in heavy social drinkers: desire to drink, alcohol intake and related effects*. Addiction, 1995, 90, 893-905.
55. 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.
56. Olivera A.A., Sarvis S., Heard C.: *Anxiety disorders coexisting with substance with substance dependence: Treatment with buspirone*. Curr. Therap. Res. 1990, 47, 52-61.
57. 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.
58. Peter H., Bandelow B., Krausz M.: *Bedeutung des zentralen Serotoninsystems bei Alkoholabhängigkeit und therapeutische Konsequenzen*. Fortschr. Neurol. Psychiat. 1998, 66, 459-465.
59. Peters D.H., Faulds D.: *Tiapride. A review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of alcohol dependence syndrome*. Drugs. 1994, 47, 1010-1032.
60. 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.
61. Roy A.: *Placebo-controlled study of sertraline in depressed recently abstinent alcoholics*. Biol. Psychiatry, 1998, 44, 633-637.
62. Schmidt L.G., Kuhn S., Rommelspacher H.: *Inefficacy of lisuride for relapse prevention in alcoholism*. Int. J. Neuropsychopharmacology, 1998, 1, suppl. 1.
63. Sellers E.M., Romach M.K., Frecker R.C., Higgins G.A.: *Efficacy of the 5-HT<sub>3</sub> antagonist ondansetron in addictive disorders*. W: Racagni G. (red.): Biological Psychiatry. Elsevier 1991, t.2, 894-897.

64. Sellers E.M., Tonneato T., Romach M.K., Somer G.R., Sobell L.C., Sobell M.B.: *Clinical efficacy of the 5-HT<sub>3</sub> antagonist ondansetron in alcohol abuse and dependence*. Alc. Clin. Exp. Res. 1994, 18, 879-885.
65. Shaw G.K., Waller S., Majumdar S.K., Alberts J.L., Latham C.J., Dunn G.: *Tiapride in the prevention of relapse in recently detoxified alcoholics*. Brit. J. Psychiatry. 1994, 165, 515-523.
66. Swift R.M., Davidson D., Whelihan W., Kuznetsov O.: *Ondansetron alters human alcohol intoxication*. Biol. Psychiatry, 1996, 40, 514-521.
67. Tihonen J., Ryyänen O.-P., Kauhanen J., Hakala H.P.A., Salaspuro M.: *Citalopram in the treatment of alcoholism: a double-blind placebo-controlled study*. Pharmacopsychiatry. 1996, 29, 27-29.
68. Tollefson G.D., Montague-Clouse J., Tollefson S.L.: *Treatment of comorbid generalized anxiety in a recently detoxified alcoholic population with a selective serotonergic drug (buspirone)*. J. Clin. Psychopharmacol. 1992, 12, 19-26.
69. Tonneatto T., Romach M.K., Sobell M.K.: *Ondansetron, a 5HT<sub>3</sub> antagonist reduces ethanol consumption in ethanol abusers*. Alc. Clin. Exp. Res. 1991, 15, 382-387.
70. Wasilewski D., Habrat B., Grobel I.: *Praktyczne aspekty farmakologicznego leczenia uzależnienia od alkoholu*. Alkoholizm i Narkomania. 2000, 13, 443-456
71. Wiesbeck G.A., Boening J., Weijers H.-G., Lesch O.M., Glaser T., Toennes P.J.: *Relapse prevention in alcohol dependence with flupentixol decanoate*. Int. J. Neuropsychopharmacology, 1998, 1, supl. 1.
72. Wiesbeck G.A., Weijers H.G., Chick J., Naranjo C.A., Boening J.: *Ritanserin in relapse prevention in abstinent alcoholics: results from a placebo-controlled double-blind international multicentre trial*. Ritanserin in Alcoholism Work Group. Alc. Clin. Exp. Res. 1999, 23, 230-233.
73. Ziółkowski M.: *Ocena skuteczności farmakoterapii w zapobieganiu nawrotowi picia u mężczyzn uzależnionych od alkoholu*. AM w Bydgoszczy, Bydgoszcz 1999.
74. Ziółkowski M., Rybakowski J.: *Naltrekson w leczeniu uzależnienia alkoholowego*. Alkoholizm i Narkomania. 1996, nr 1 (22), 105-115.
75. Ziółkowski M., Rybakowski J.: *Znaczenie naltreksonu w leczeniu uzależnienia alkoholowego*. Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii. 1999, 3, 10-17.