

Bogusław Habrat

Zespół Profilaktyki i Leczenia Uzależnień Instytutu Psychiatrii i Neurologii
w Warszawie

STRATEGIE I LEKI STOSOWANE W FARMAKOLOGICZNYM ZAPOBIEGANIU NAWROTOM PICIA I ZMNIEJSZANIA ILOŚCI WYPIJANEGO ALKOHOLU

Niniejsza praca dotyczy strategii postępowania farmakologicznego z osobami uzależnionymi od alkoholu oraz stosowania leków innych niż były omawiane na Konferencji Naukowo-Szkoleniowej „Farmakologiczne Metody Zapobiegania Nawrotom Picia i Zmniejszania Ilości Wypijanego Alkoholu” [18,20,33,50,62].

Perspektywy przyczynowego leczenia uzależnienia od alkoholu wydają się odległe, a poznawanie mechanizmów prowadzących do zwiększonej konsumpcji alkoholu, a w konsekwencji do uzależnienia, wykazuje coraz większe skomplikowanie tych procesów i różnicowanie osobnicze. Zarówno ograniczenia terapii pozabiologicznych, jak i ogromne oczekiwania społeczne na „lek na alkoholizm” powodują usilne starania znalezienia substancji, która w znacznym stopniu poprawiłaby efektywność leczenia.

Gromadzone obserwacje kliniczne, a przede wszystkim postępy farmakologii, spowodowały, że zidentyfikowano dziesiątki substancji, które miały wpływ na wielkość konsumpcji alkoholu [41]. Znaczną część tych leków próbuje się stosować u ludzi, najczęściej ze zmiennymi rezultatami. W większości przypadków mniejszenie spożycia alkoholu u ludzi (o ile w ogóle występuje) jest znacznie mniejsze niż u zwierząt doświadczalnych. Dość dobrze poznane u zwierząt doświadczalnych mechanizmy działania receptorowego nie zawsze korespondują z obserwacjami stanu psychicznego i zachowania ludzi po podaniu zalecanych leków.

Wobec powierzchownej znajomości etiologii alkoholizmu, a co za tym idzie możliwości wpływania na te w te stany i procesy, farmakoterapia uzależnienia od alkoholu koncentruje się na ingerowaniu w te procesy patogenetyczne, które

TABELA 1

Przypuszczalne mechanizmy zmniejszania ilości wypijanego alkoholu po niektórych lekach

Mechanizm działania	Leki
„Uczulanie” na alkohol, wymuszanie abstynencji	disulfarm, karbimid wapnia, metronizadol
Działanie awersyjne	apomorfina, korzeń wymiotnicy, (disulfarm)
Zmniejszanie głodu alkoholu	akamprozat, bromokryptyna?, naltrekson?, inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny?, tiapryd?
Zapobieganie tzw. późnym zespołom abstynencyjnym	bromokryptyna?, apomorfina???, leki blokujące kanał wapniowy?, tiapryd???
Przerwanie mechanizmu pozytywnego wzmacniania (działanie antyeuforyczne) [61]	antagoniści receptora opioidowego (naltrekson, nalmafen), inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, węglan litu
Działanie anorektyczne	inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny?
Leczenie stanów depresyjnych prowadzących do picia	tianeptyna, inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny?, niektóre TLPD (dezypramina, nortryptylina)?, ritanseryna???
Leczenie stanów lękowych prowadzących do picia	buspiron, tiapryd???
Poprawa funkcji poznawczych [37]	inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, tianeptyna?
Działanie „antykompulsywne” [57]	inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny?
Wpływ na zmniejszenie ilości dipsogennych neuropeptydów	inhibitory konwertazy angiotensynowej
Substytucyjne podawanie leków o działaniu zbliżonym do alkoholu [13]	kwas -hydroksymasłowy
Wpływ na mechanizmy leżące u podłoża niektórych postaci uzależnienia (poprawa upośledzonego neuroprzekaznictwa serotoninergicznego)	inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny?

prowadzą do picia alkoholu, a efektem tych działań powinna być zmniejszona konsumpcja alkoholu. Trzeba sobie jasno zdawać sprawę z tego, że przy obecnym stanie badań nie jest możliwe za pomocą leków przyczynowe leczenie alkoholizmu; dysponujemy jednak coraz bardziej efektywnymi sposobami ingerencji farmakologicznej przyczyniającej się do wydłużania okresu abstynencji, a w przypadku jej przerwania - do ograniczania ilości wypijanego alkoholu oraz zmniejszania szkód zdrowotnych spowodowanych piciem. Zbiega się to zresztą w czasie z obserwowaną zmianą paradygmatu celu leczenia alkoholizmu. Przez analogię z osobami uzależnionymi od opiatów zauważono, że podstawowy cel leczenia osób uzależnionych - całkowita i długotrwała abstynencja (choć bardzo pożądana) u większości osób (od 85% - 50%) jest celem zupełnie nierealistycznym, a upieranie się przy nim tylko rodzi frustracje pacjentów, ich rodzin, a także terapeutów. Wygórowane oczekiwania powodują, że większość programów jest dla większości osób uzależnionych nieosiągalna.

Natomiast z punktu widzenia zdrowia publicznego ogromnym problemem są szkody zdrowotne (również społeczne), które rosną wykładniczo w stosunku do spożycia. Stąd zrodziła się koncepcja *harm reduction* („jeśli nie potrafimy wszystkich wyleczyć z uzależnienia, to przynajmniej ograniczmy szkody zdrowotne spowodowane alkoholem”). Szanse na to daje farmakoterapia, która poprzez zmniejszenie ilości wypijanego alkoholu może przyczynić się do znacznej redukcji szkód zdrowotnych spowodowanych piciem.

Nowym wskazaniem dla leków zmniejszających ilość wypijanego alkoholu jest picie szkodliwe (F10.1 wg ICD-10) lub nadużywanie alkoholu (305.00 wg DSM IV), czyli takie picie, które powoduje lub znacząco przyczynia się do powstawania konkretnych szkód zdrowotnych (i/lub społecznych wg DSM IV), natomiast nie osiąga nasilenia uzależnienia. Dotychczas wobec takich osób stosowano głównie tzw. krótką interwencję, cechującą się ograniczoną skutecznością.

W tabeli 1 zebrano większość hipotetycznych mechanizmów oddziaływań leków na wydłużanie abstynencji i zmniejszenie ilości wypijanego alkoholu.

Przez długie lata praktycznie jedynym, bardzo szeroko stosowanym lekiem był disulfiram, którego działanie polegało bardziej na „farmakologicznym wymuszaniu abstynencji”, niż na oddziaływaniu na mechanizmy powodujące uzależnienie. Skuteczność leków „uczulających” na alkohol okazała się nikła i w zasadzie sprowadza się do oddziaływania psychicznego niewiele większego niż placebo [5,12,18]. Podobnie w zapomnienie odeszły (odchodzą?) metody oparte na działaniu awersyjnym (apomorfina) z powodu nikłej skuteczności i zastrzeżeń natury etycznej.

Najczęstszymi strategiami w farmakologicznym leczeniu osób jest stosowanie leków w celu zmniejszania głodu alkoholu, przerywanie błędnego koła pozytywnego wzmacniania (działanie antyeuforyzujące) i leczenie zaburzeń towarzyszących uzależnieniu (stany depresyjne i lękowe, kompulsywność). Nie jest jasne dlaczego leki, które mają działanie antyeuforyzujące, a więc zaczynają działać dopiero po wypiciu alkoholu, wpływają również na wydłużenie abstynencji.

Pierwszym zarejestrowanym lekiem „przeciwalkoholowym” nowej generacji jest akamprozat (acetylohomotauryna). Akamprozat jest pochodną homotauryny o budowie zbliżonej do kwasu γ -amino-masłowego (GABA) i agonistycznym wpływie przede wszystkim na receptor GABA_A, choć przypuszcza się, że wpływa też na układ opiodowy i błony komórkowe innych układów; m.in. ma działania noradrenergiczne i serotonergiczne [9]. Podejrzewa się, że akamprozat może zmniejszać stan pobudzenia neuronów spowodowany aminokwasami pobudzającymi [7]. Nie mieści się w tradycyjnym podziale leków: nie jest ani neuroleptykiem ani lekiem przeciwdepresyjnym, nie jest też anksjolitykiem mimo słabego działania sedatywnego. Stosowany on był w kilku krajach Europy Zachodniej w wielu ośrodkach. Wynikiem tego jest kilkanaście prac [1,14,26,30,31,44,46], z których wszystkie potwierdzają wpływ leku na wydłużanie abstynencji i zmniejszanie ilości wypijanego alkoholu. Najbardziej spektakularne wyniki przyniosły wieloośrodkowe badania Adesa i wsp. [1] na dużej, 860-osobowej grupie osób uzależnionych (84%) i nadużywających alkoholu (14%). W czasie 3-miesięcznej obserwacji prawie 53% przyjmujących akamprozat utrzymywało abstynencję, a większość tych, która wróciła do picia, piła mniej. Prawie dwukrotnie zmniejszyły się średnie wyniki w analogowej skali głodu alkoholowego, obserwowano poprawę w różnych parametrach stanu somatycznego oraz poprawę jakości życia. Zaletą leku była jego dobra tolerancja: badań nie kontynuowano z powodu powikłań u 1,6% osób, a najcięższymi i najczęstszymi objawami niepożądanymi były: biegunka (1,2%), świąd lub zmiany skórne (1,7%), zawroty głowy (0,9%), bóle żołądka (0,1%). Inne zalety leku to nie powodowanie uzależnienia i niewchodzenie w potencjalizujące reakcje z alkoholem i niektórymi anksjolitykami oraz lekami nasennymi (benzodiazepinami, tetrabamatem i meprobamatem) [2]. Stwierdzono również bezpieczeństwo stosowania akamprozatu z disulfiramem [4]. Gerra i wsp. [14] w czasie 3-miesięcznej obserwacji stwierdzili, że akamprozat jest bardziej skuteczny u osób uzależnionych, które nie mają wśród swoich krewnych alkoholików. W innych wieloośrodkowych badaniach [51,56] obejmujących ponad 3300 pacjentów stwierdzono znaczącą wyższość akamprozatu nad placebo. Po roku 22% osób przyjmujących akamprozat utrzymywało abstynencję w porównaniu z 12% tych, którzy otrzymywali placebo. W badaniach tych potwierdzono również znaczny wpływ akamprozatu na ilość dni bez alkoholu i średnią ilość wypijanego alkoholu przez osoby, które przerwały abstynencję. Istotnym mankamentem powyższych prac jest to, że warunkiem otrzymywania leku było pozostawanie w jakimś programie psychoterapeutycznym. Jest to co prawda zgodne z ideą wszechstronnego oddziaływania na pacjenta, ale znacznie utrudnia interpretację wyników, gdyż selekcjonuje pacjentów ze względu na motywację do czaso- i pracochłonnego leczenia.

Wydaje się, że akamprozat może być dobrym lekiem dla osób pijących szkodliwie, ale nieuzależnionych. W takich przypadkach mniej istotnym celem jest całkowita abstynencja, a bardziej pragmatycznym - zmniejszenie ilości wypijanego alkoholu.

U podstaw zastosowania leków wpływających na układ serotonergiczny leżały obserwacje z badań przedklinicznych o wpływie leków i substancji o zróżnicowanym powinowactwie do receptorów serotonergicznych na zmniejszanie spożycia alkoholu. Poza tym dość dobrze udokumentowana jest hypofunkcja układu serotonergicznego w niektórych formach alkoholizmu. Po nieudanych próbach podawania prekursorów serotoniny (częste i nasilone objawy niepożądane) duże nadzieje pokładano w inhibitorach wychwytu zwrotnego serotoniny. Oczekiwania były znaczne, gdyż leki z tej grupy dość dobrze pasowały do wyobrażeń o idealnym leku przeciwalkoholowym, były mało toksyczne, nie wchodziły w niekorzystne interakcje z alkoholem, kompensowały prawdopodobny niedobór przekaźnictwa serotonergicznego, zmniejszały głód alkoholu, zmniejszały łaknienie, poprawiały nastrój i funkcje poznawcze, hamowały mechanizmy pozytywnego wzmacniania (przeciwdziałały euforyzującemu wpływowi alkoholu), działały antykompulsywnie [17,57]. Po pierwszych zachęcających próbach dalsze badania (bardziej poprawne metodologicznie: większe grupy, badania kontrolowane, dłuższe okresy obserwacji) przynosiły coraz mniej zachęcające wyniki [25].

Niemniej leki hamujące wychwyt zwrotny serotoniny budzą nadal znaczne zainteresowanie badawcze, ponieważ nie zostały jednoznacznie rozwiązane dość podstawowe kwestie; identyfikacja pacjentów dobrze reagujących na tą grupę leków [14,19], dobór odpowiedniej dawki [17,19,25] oraz wyjaśnienie mechanizmów działania [17,19].

Interesujące, że lek o zupełnie przeciwnym mechanizmie działania tzn. wzmagający wychwyt zwrotny serotoniny: tianeptyna znalazł zastosowanie zarówno w leczeniu depresji jak i osób uzależnionych od alkoholu (szczególnie depresyjnych) [33,34,36].

Lęk często towarzyszy uzależnieniu od alkoholu i jest jedną z częstszych przyczyn sięgania po alkohol. W przeciwieństwie do klasycznych anksjolityków buspiron nie powoduje krzyżowego uzależnienia. Jest on częściowym agonistą receptora $5HT_{1A}$. Najpierw Bruno [8] wykazał, że buspiron w dawce 15-30 mg/d zmniejsza chęć picia alkoholu, zmniejszał jego spożycie, łagodził lęk i depresję, był przy tym dobrze tolerowany. Wyniki te zostały potwierdzone w 4 badaniach [23,24,59,60]. Warto jednak zauważyć, że w poprawnych metodologicznie badaniach Malcolma i wsp. [35] nie stwierdzono wyższości buspironu nad placebo zarówno jeśli idzie o działanie „przeciwalkoholowe”, jak i anksjolityczne.

Także leki o powinowactwie do receptorów $5HT_3$ wpływają na zmniejszenie konsumpcji alkoholu. W dwóch badaniach Sellersa i wsp. [52,53] potwierdzono zmniejszenie intensywności picia, ale trzeba jasno powiedzieć, że były to ilości małe: od kilkunastu do 35%. Niejasny jest mechanizm działania ondansetronu; stwierdzono, że nie jest to prawdopodobnie wpływ poprzez przerywanie mechanizmu pozytywnego wzmacniania, ponieważ pacjenci przyjmujący ondansetron i pijący alkohol nie donosili o zmniejszeniu euforii poetanolowej [21].

Ritanseryna jest antagonistą receptora $5-HT_{2/1C}$. Choć nie jest jeszcze substancją zarejestrowaną jako lek, pozytywne doświadczenia na zwierzętach spo-

wodowały próby zastosowania jej u ludzi. Monti i Alterwain [39] w 1991 r. donieśli, że osoby otrzymujące ritanserynę zgłaszały zmniejszenie chęci picia alkoholu i zmniejszone jego spożycie. W innych badaniach [40] potwierdzono wpływ tego leku na poprawę snu i nastroju u osób uzależnionych. Naranjo i wsp. [43] w badaniach kontrolowanych i z zastosowaniem dwóch różnych dawek ritanseryny stwierdzili, że w przeciwieństwie do innych leków „przeciwalkoholowych” ma ona dość zróżnicowane działanie; zmniejsza głód alkoholu, ale nie wpływa na wielkość jego spożycia, zwiększa euforyzujące działanie alkoholu i subiektywne poczucie przyjacielskiej atmosfery, ale także zmniejsza uczucie zmęczenia po alkoholu. Autorzy nie rekomendują ritanseryny jako leku zmniejszającego spożycie alkoholu.

Ostatnio obserwuje się renesans zainteresowania lekami wpływającymi na układ dopaminergiczny. Doniesienia Borge [6] o skuteczności zapobiegania nawrotom picia alkoholu przez podawanie bromokryptyny nie były weryfikowane. W ostatnich latach pojawiło się kilka prac, w których powracano do stosowania bromokryptyny u osób uzależnionych. M.in. Dongier i wsp. [10] w badaniach kontrolowanych z placebo wykazali ograniczony wpływ bromokryptyny na spożycie alkoholu. Lowford i wsp. [28] zastosowali bromokryptynę w specyficznej podgrupie pacjentów z allelem A1 receptora dopaminergicznego D₂ (DRD2). Wychodzili oni z założenia, że osoby uzależnione stanowią grupę heterogenną m.in. pod względem genetycznym i aktywności układów neuroprzekaznikowych, stąd nieporównywalność wyników różnych badań. Ponieważ osoby z allelem A1 DRD2 mogą być uważane za osoby z „niepełnowartościowym” układem dopaminergicznym, leki wzmagające przekazywanie dopaminergiczne wydały się szczególnie wskazane w tej grupie osób uzależnionych. Rzeczywiście, w 6-tygodniowej próbie bromokryptyna znacznie zmniejszyła chęć picia alkoholu i najbardziej poprawiła nastrój osób uzależnionych z allelem A1 DRD2. Badania te nie przesadzają w sposób jednoznaczny celowości stosowania bromokryptyny, ale są kolejnym przyczynkiem do tezy, że na wyniki w znacznym stopniu wpływa niehomogenność badanych grup i wskazane są próby kliniczne na zróżnicowanych subpopulacjach osób uzależnionych. W innych badaniach [47] pacjentów uzależnionych podzielono na podgrupy w zależności od współwystępowania innych zaburzeń (depresja, osobowość antysocjalna). Nie potwierdzono wpływu bromokryptyny, ani na zmniejszenie głodu alkoholu, ani na zmniejszenie jego spożycia. Innym mankamentem stosowania leków dopaminergicznych jest częste występowanie objawów niepożądanych (nudności i wymioty) i możliwość zmian endokrynologicznych w przypadku ich dłuższego stosowania [27].

O ile leki działające przeciwdopaminowo (neuroleptyki) generalnie są uważane za nieskuteczne, a nawet pogarszające przebieg uzależnienia, to zainteresowanie budzi atypowy neuroleptyk: tiapryd. Wykazano, że stosowany w dawce 300mg wydłuża okresy abstynencji, zmniejsza konsumpcje alkoholu u tych, którzy ją przegrali, sprzyja poprawie funkcjonowania społecznego [45,54,55], nie jest jednak jasne, czy przy dłuższym podawaniu nie powoduje późnych dyskinez.

U podstaw stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny (IACE) w celu zmniejszenia spożycia alkoholu leżą następujące obserwacje:

– piciu szkodliwemu i uzależnieniu od alkoholu często towarzyszy nadciśnienie tętnicze,

– u zwierząt doświadczalnych ingerencja w homeostazę układu reninowo-angiotensynowego powoduje zmianę spożycia alkoholu [14,15], przy czym zależność polega na tym, że im wyższa aktywność tego układu tym mniejsze spożycie alkoholu,

– główny metabolit alkoholu etylowego - aldehyd octowy ma właściwości zmniejszające aktywność enzymu konwertującego angiotensynę [58],

– w badaniach na zwierzętach stwierdzono, że IACE: enalapril, ceranapril, captopril, benzapril zmniejszają spożycie alkoholu od 40% [49] do 50% [15].

Mechanizm działania tej grupy leków na spożycie alkoholu nie jest jasny. Wydaje się, że mniejsze znaczenie ma podejrzewany wcześniej spadek ilości aktywnej w o.u.n. angiotensyny II o właściwościach dipsogennych, gdyż wstrzyknięcie dokomorowe enalaprilu nie powoduje zmniejszenia spożycia alkoholu w przeciwieństwie do podania obwodowego [49]. Podejrzewa się, że inhibitory konwertazy angiotensyny wpływają na spożycie alkoholu przez zwierzęta doświadczalne na innej drodze. Mają one powinowactwo także do innych enzymów, m.in. do enkefalinaz (zwiększając poziom endorfin) [za 15], inni przypuszczają, że iACE wpływają na metabolizm kortykotropiny w ten sposób, że zwiększa się ilość fragmentu 4-10 ACTH o silnych właściwościach dipsomanicznych [48].

Badania te wiele wniosły do rozumienia patogenezy uzależnienia od alkoholu, jednak badania kliniczne nie potwierdziły użyteczności IACE w zmniejszaniu picia. W badaniach Naranjo w wsp. [42] nad zastosowaniem enalaprilu nie stwierdzono, aby zmniejszał on ilość wypijanego alkoholu w sposób znamienne większy niż placebo. Skomplikowane działanie IACE i postępy w badaniach farmakologicznych być może skłonią do powtórzenia doświadczeń klinicznych z zastosowaniem innych metodologii.

Przyznanie się do faktu, że w stosunku do znacznej części osób wszelkie oddziaływanie w kierunku utrzymania abstynencji lub choćby zmniejszenia spożycia alkoholu są zupełnie nieskuteczne, a część z tych osób z powodu intensywnego picia stanowi poważne zagrożenie dla swojego życia, spowodował myślenie o leczeniu substytucyjnym (jak programy metadonowe u osób uzależnionych od opiatów). Lekiem, który być może znajdzie zastosowanie w tej specyficznej grupie może być kwas g-hydroksymasłowy. W jednym badaniu wykazano jego użyteczność [13].

Powszechnie uważa się, że trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD) nie mają większego zastosowania w leczeniu osób uzależnionych od alkoholu, a to głównie ze względu na zmniejszoną biodostępność u osób pijących, gorszą tolerancję, możliwość przedawkowania w celach samobójczych i synergistycznych reakcji z alkoholem. Ostatnio jednak obserwuje się powrót do tej grupy leków. M.in. Powell i wsp. [47] zauważyli pozytywny wpływ nortryptyliny na osoby uzależnione od alkoholu, ale wbrew oczekiwaniom nie z depresją lecz z osobowością antysocjalną. W innych badaniach [38] wykazano skuteczność dezypraminy.

Pewne nadzieje wiązano z węglanem litu, który ma działanie antyeforyczne [22] i łagodzi przebieg chorób afektywnych, ale w badaniach kontrolowanych nie wykazano jego przydatności w leczeniu osób uzależnionych od alkoholu [11,29].

PODSUMOWANIE

W ostatnich latach pojawiło się szereg prac podsumowujących wyniki badań nad lekami stosowanymi w zapobieganiu picia i zmniejszaniu ilości wypijanego alkoholu [3,32]. Batel [3] zanalizował prawie wszystkie badania kliniczne dotyczące tego zagadnienia, w tym badania nad lekami nie wymienionymi w tym artykule: anksjolotykami, melperonem, fenfluraminą, halucynogenami, fenytoiną, stymulantami, wiloksazyną, izokarboksazydem, kanabisem, efedryną, L-dopa. Wyniki tego typu analiz są zgodne i można je ująć w następujących punktach:

1. Stwierdzono, że część leków i substancji wykazujących w doświadczeniach na zwierzętach działanie zmniejszające konsumpcję alkoholu, ma także podobne, choć zazwyczaj mniejsze działanie u ludzi.

2. Większość badań klinicznych obciążona jest mankamentami metodologicznymi; małe grupy badane, brak grupy kontrolnej, zbyt krótki okres obserwacji, niehomogenne grupy osób uzależnionych, towarzyszące leczenie psychologiczne, przyjmowanie zawyżonych granic w definicji trzeźwości [61] itp. Im badania bardziej poprawne metodologicznie, tym obserwuje się mniejszą efektywność leku.

3. Żaden z badanych dotychczas leków nie leczy uzależnienia od alkoholu, ale część z nich obdarzona jest właściwościami wydłużania abstynencji i zmniejszania ilości wypijanego alkoholu.

4. Wpływ ten wyraża się zazwyczaj kilku do ok. 50% poprawą badanych wskaźników, ale są to na ogół poprawy znamienne statystycznie. Te, wydawałoby się, mało spektakularne wyniki należy jednak interpretować w kategoriach większych korzyści zdrowotnych wynikających ze zmniejszenia spożycia.

5. Negatywne wyniki niektórych badań nie powinny zniechęcać do ich kontynuowania, gdyż wydaje się, że niektóre leki mogą być bardziej użyteczne, jeżeli będą podawane w odpowiednich dawkach i odpowiednio dobranym grupom pacjentów (nowe typologie alkoholizmu).

6. Nowoczesne leki „przeciwalkoholowe” są na ogół mało toksyczne i nie wchodzi w niebezpieczne interakcje z alkoholem.

7. Mechanizmy działania w/w leków są na ogół skomplikowane i nie dają się wytłumaczyć wyłącznie prostymi mechanizmami neuroprzekaźnikowymi i in. Dotyczy to w mniejszym stopniu redukcji ilości wypijanego alkoholu, gdzie prawdopodobnie najważniejszą rolę odgrywa hamowanie pozytywnego wzmocnienia oraz zmniejszanie głodu alkoholu, a także leczenie zaburzeń towarzyszących alkoholizmowi, które prowadzą do picia. Mechanizm wydłużania abstynencji jest zazwyczaj trudniejszy do wytłumaczenia.

8. Leki „przeciwalkoholowe” wydają się być cennym uzupełnieniem innych oddziaływań na pacjenta uzależnionego.

9. W/w leki mogą być szczególnie przydatne nie tylko w leczeniu osób uzależnionych od alkoholu, ale i pijących w sposób szkodliwy.

Bogusław Habrat

Strategies and drugs used for preventing alcohol relapse and reducing alcohol consumption rates

Summary

The paper presents a critical review of major strategies and drugs used to prevent relapse in alcoholics and to reduce the amount of alcohol consumed. Particular attention was paid to acamprosate and to drugs of differentiated affinity for serotonergic receptors. The following conclusions can be drawn from the overview of the literature and the author's experiences:

The majority of clinical studies have methodological flaws, such as small samples, too short duration of the observation period, non-homogeneous groups of alcohol dependent persons, simultaneous treatment with psychological methods, defining sobriety by too strict criteria, etc. The more correct is the study from the viewpoint of methodological requirements, the less effective is the medication under study. None of the pharmaceuticals studied so far can cure alcohol dependence, but some of them can prolong the abstinence period and reduce the alcohol consumption rate. Generally, the reported improvement is statistically significant, even if changes in the indices studied range from a few to about 50%. Negative findings obtained in some studies should not discourage from continuing the research, since some drugs may be more effective if administered in appropriate doses and to appropriately matched patient groups. Current „anti-craving” drugs are usually of low toxicity and do not produce any dangerous interactions with alcohol. The „anti-craving” drugs seem to be a valuable supplementation to other treatments of alcohol dependence. The drugs in question may be particularly useful not only in the treatment of alcohol dependent persons, but also of those drinking in a harmful way.

Key words: alcoholism\ pharmacological relapse prevention\ anti-craving drugs

PIŚMIENNICTWO

1. Ades J., Granger B., Parot.: *Acamprosate in the treatment of alcoholics in general medical practice. A multicentre trial including 860 patients.*L'Information Psychiatrique, 1992, 5, 516-520.
2. Aubin H.-J., Lehert P., Beaupere B., Parot P., Barrucand D.: *Tolerability of the combination of acamprosate with drugs used to prevent alcohol withdrawal syndrome.* Alcoholism. 1995, 31, 25-38.
3. Batel P.: *The treatment of alcoholism in France.* Drug Alc. Depend. 1995, 39, supl. 1, S15-S21.

4. Besson J., Aeby F., Kasas A., Fendl A., Lehert P.: *Combined efficacy of acamprostate and disulfiram for enhancing abstinence of chronic alcoholic patients during a one year post detoxication period.* Neuropsychopharmacology, 1994, 10, suppl. 3 p.2. 74S-74S.
5. Borg S., Halldin J., Kyhlhorn E., Mannerfelt M., Strandberg K.: *Implantation of disulfiram - Results from a placebo-controlled multicenter study.* W: Pharmacological Treatment of Alcoholism: Withdrawal and Aversion Therapy. National Board of Health and Welfare. Drug Information Committee, Sweden, Lund 1985, 65-87.
6. Borg V.: *Bromocriptine in the prevention of alcohol abuse.* Acta Psychiatr. Scand. 1983, 68, 100-110.
7. Bouchefana O., Cwynarski K., Littleton J.M.: *Interactions between excitatory aminoacids and Aotal in a cell culture model of ethanol dependence.* The Fifth Congress of the ISBRA, June 17th-22nd, 1990, Toronto, Canada.
8. Bruno F.: *Buspirone in the treatment of alcoholic patients.* Psychopathology, 1989, 22, suppl. 1, 49-59.
9. Daoust M., Protais P., Boucly P.: *Intervention of Aotal-R on serotoninergic and noradrenergic system.* Alcohol. Alcohol. 1989, 24, 370-371.
10. Dongier M., Vachon L., Schwartz G.: *Bromocriptine in the treatment of alcohol dependence.* Alc. Clin. Exp. Res. 1991, 15, 970-977.
11. Fawcett J., Clark D.C., Aagesen C.A., Pisani V.D., Tilkin J.M., Sellers D., McGuire M., Gibbons R.D.: *A double-blind, placebo controlled trial of lithium carbonate therapy for alcoholism.* Arch. Gen. Psychiatry 1987, 44, 248-256.
12. 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., Lovenstam I., Maanz I., Neidersnier K., Nocks J.J., Shaw S.: *Disulfiram treatment of alcoholism. A Veterans Administration cooperative study.* JAMA. 1986, 256, 1449-1455.
13. Gallimberti L., Ferri M., Ferrara S.D., Fadda F., Gessa G.L.: *g-hydroxybutyric acid in the treatment of alcohol dependence: a double-blind study.* Alc. Clin. Exp. Res. 1992, 16, 673-676.
14. Gerra G., Caccavari R., Delsignore R., Bocchi R., Fertoni G., Passeri M.: *Affects of fluoxetine and Ca-acetyl-homotaurinate on alcohol intake in familial and nonfamilial alcoholic patients.* Curr. Therap. Res. 1992, 52, 291-295.
15. Grupp L.A.: *The renin-angiotensin system: A multidimensional source of control over alcohol consumption.* Alc. Alcoholism, 1991, suppl. 1, 421-426.
16. Grupp L.A., Spinoza G., Lingham T.: *Management of alcohol consumption with angiotensin converting anzyme inhibitors: a review of the animal findings.* W: Naranjo C.A., Sellers E.M. (red.): Novel Pharmacological Interventions for Alcoholism. Springer Verlag. New York 1992. 201-225.
17. Habrat B.: *Selektywne inhibitory wychwyty serotoniny (SI-5HT) w leczeniu uzależnienia od alkoholu.* Leki Psychotropowe. 1993. nr 1, 49-58.
18. Habrat B.: *Kontrowersje dotyczące leczenia disulfiramem.* Alkoholizm i Narkomanie, 1994, 1994, nr 1 (15) 7-14.
19. Habrat B.: *Fluwoksamina jako lek zapobiegający nawrotom picia u osób uzależnionych.* Alkoholizm i Narkomanie, 1994, nr 2 (16), 151-161.

20. Hauser J., Głodowska A., Rybakowski J.: *Ocena skuteczności fluoksetyny w zapobieganiu nawrotom picia u osób uzależnionych od alkoholu*. Alkoholizm i Narkomania, 1996 (w tym numerze).
21. Johnson B.A., Campling G.M., Griffiths P., Cowen P.J.: *Attenuation of some alcohol-induced mood changes and the desire to drink by 5HT₂ receptor blockade - A preliminary study in healthy male volunteers*. Psychopharmacology. 1993, 112, 142-144.
22. Judd L.: *Lithium effects on ethanol intoxication*. Clin. Neuropharmacol. 1986, 9, supl. 4, 58-59.
23. Kranzler H.R., Burleson J.A., Del Boca F.K., Babor T.F., Komer P., Brown J., Bohn M.J.: *Buspirone treatment of anxious alcoholics. A placebo-controlled trial*. Arch. Gen. Psychiatry, 1994, 51, 720-731.
24. Kranzler H.R., Meyer R.E.: *Open trial of buspirone in alcoholics*. J. Clin. Psychopharmacol. 1989, 9, 379-380.
25. Kranzler H.R., Del Boca F., Komer P., Brown J.: *Fluvoxamine is poorly tolerated by alcoholics*. W: Naranjo C.A., Sellers E.M. (red.): Novel Pharmacological Interventions for Alcoholism. Springer, New York 1992, 304-306.
26. Ladewig D., Leher Ph., Fendl A.: *Acamprosate - is there a relapse preventive effect in long term treatment of alcohol dependence*. Neuropsychopharmacology. 1994, 10, supl.3S, part 2, 26S-26S.
27. Lakoza G.N., Holzberger M., Kolesina J., Muchamietowa L.H., Nasonowa A.A., Dolinskaja C.I.: *Wlianie bromokriptyny na połowoj hormonalnyj status i niekatoryje fermenty krwi u bołnych alkogolizmom mužczin*. Woprosy Narkol. 1993, nr 21, 52-57.
28. Lawford B., Young R., Rowell J.: *Bromocriptine in the treatment of alcoholics with the D2 dopamine receptor A1 allele*. Nature Med. 1995, 1, 337-341.
29. Lejoyeux M., Ades J.: *Invited review - Evaluation of lithium treatment in alcoholism*. Alcohol & Alcoholism. 1993, 28, 273-279.
30. Lhuin J.P., Moore N., Saligaut C.: *Ability of calcium bis acetylhomotaurine, a GABA agonist, to prevent relapse in weaned alcoholics*. Lancet, 1985, 1, 1014-1016.
31. Lhuin J.P., Moore N., Tran G., Steru L., Langrenon S., Daoust M., Parot Ph., Ladure Ph., Libert C., Boismare F., Hillemand B.: *Acamprosate appears to decrease alcohol intake in weaned alcoholics*. Alcohol & Alcoholism. 1990, 25, 613-622.
32. Liskow B.I., Goodwin D.W.: *Pharmacological treatment of alcohol intoxication, withdrawal and dependence: A critical review*. J. Stud. Alc. 1987, 48, 356-370.
33. Loo H.: *Korzyści kliniczne leczenia tianeptyną osób uzależnionych od alkoholu i z depresją*. Alkoholizm i Narkomania, 1996 (przygotowywane do druku).
34. 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, supl. 15, 66-71.
35. Malcolm R., Anton R.F., Randall C.L., Johnston A., Brady K., Thevos A.: *A placebo controlled trial of buspirone in anxious inpatient alcoholics*. Alc. Clin. Exp. Res. 1992, 16, 1007-1013.
36. Marey C., Ganry H., Delalleau B., Kamoun A.: *Effets thérapeutiques de la tianeptine chez des patients deprimez et anxieux avec ou sans alcoolisme associe*. Presse Med. 1991, 20, 1828-1836.

37. Martin P.R., Adinoff B., Eckardt M.J., Stapleton J.M., Bone G.A.H., Rubinow D.R., Lane E.A., Linnoila M.: *Effective pharmacotherapy of alcoholic amnestic disorder with fluvoxamine. Preliminary findings*. Arch. Gen. Psychiatry. 1989, 46, 617-621.
38. Mason B., Kocsis J.H.: *Desipramine treatment of alcoholism*. Psychopharmacol. Bull. 1991, 27, 155-161.
39. Monti J.M., Alterwain P.: *Ritanserin decreases alcohol intake in chronic alcoholics*. Lancet, 1995, 337, 6-62.
40. Monti J.M., Alterwain P., Estavez F., Alvarino F., Giusti M., Olivera S., Labraga P.: *The effects of ritanserin on mood and sleep in abstinent alcoholic patients*. Sleep, 1993, 16, 647-654.
41. Myers R.D.: *New drugs for treatment of experimental alcoholism*. Alcohol 1994, 11, 439-451.
42. Naranjo C.A., Bremner K.E., Sanhueza P., Sellers E.M.: *Enalapril does not decrease alcohol intake in normotensive alcoholics*. W: Naranjo C.A., Sellers E.M., (red.): Novel Pharmacological Interventions for Alcoholism. Springer. New York 1992. 215-225.
43. Naranjo C.A., Poulos C.X., Lanctot K.L., Bremner K.E., Kwok M., Umana M.: *Ritanserin, A central 5 HT₂ antagonist, in heavy social drinkers: desire to drink, alcohol intake and related effects*. Addiction, 1995, 90, 893-905.
44. Pelc I., Le Bon O., Verbanck P., Lehert Ph., Opsomer L.: *Calcium-acetylhomotaurinate for maintaining abstinence in weaned alcoholic patients: a placebo controlled double-blind multicenter study*. w: Naranjo C.A., Sellers E.M. (red.): Novel Pharmacological Interventions for Alcoholism. Springer Vrlg, New York 1992, 348-352.
45. 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.
46. Poinso Y., Viala-Artigues J.: *Interet de l'acamprosate (Aotal-R) dans l'accompagnement de l'alcoolique apres sevrage*. Psychol. Med. 1989, 21, 1389-1396.
47. Powell B.J., Campbell J.L., Landon J.F., Liskow B.I., Thomas H.M., Nickel E.J., Dale T.M., Penick E.C., Samuelson S.D., Lacoursiere R.B.: *A double-blind, placebo controlled study of nortriptyline and bromocriptine in male alcoholics subtyped by comorbid psychiatric disorders*. Alc. Clin. Exp. Res. 1995, 19, 462-468.
48. Riordan J.F.: *Angiotensin converting enzyme inhibitors and alcohol abuse*. W: Jansson B., Jornvall H., Rydberg U., Terenius L., Vallee B. (red.): Toward a Molecular Basis of Alcohol Use and Abuse. Birkhauser Vrlg, Basel 1994, 323-331.
49. Robertson J.M., Harding S., Grupp L.A.: *The reduction in alcohol intake produced by enalapril is not attenuated by centrally administered angiotensin inhibitors*. Alcohol, 1994, 11, 295-299.
50. Samochowiec J., Fabiańczyk K., Czopek I., Reszczyński R., Pelka-Wysiecka J., Horodnicki J.: *Ocena skuteczności nifedypiny w utrzymaniu długotrwałej abstynencji u osób z zespołem zależności alkoholowej (badania w podwójnie ślepej próbie)*. Alkoholizm i Narkomania, 1996, (w tym numerze).
51. Sass H., Potgieter A.S., Lehert P.: *Results from a pooled analysis of 11 European trials comparing acamprosate and placebo in the treatment of alcohol dependence*. First Campral symposium. ESBRA, Stuttgart, September 6th, 1995, Groupe Lipha, 11-11.

52. Sellers E.M., Romach M.K., Frecker R.C., Higgins G.A.: *Efficacy of the 5-HT₂ antagonist ondansetron in addictive disorders*. W: Racagni G. (red.): *Biological Psychiatry*. Elsevier 1991, t.2, 894-897.
53. Sellers E.M., Toneatto T., Romach M.K., Somer G.R., Sobell L.C., Sobell M.B.: *Clinical efficacy of the 5-HT₂ antagonist ondansetron in alcohol abuse and dependence*. *Alc. Clin. Exp. Res.* 1994, 18, 879-885.
54. Shaw G.K., Majumdar S.K., Waller S., MacGarvie J., Dunn G.: *Tiapride in the long-term management of alcoholics of anxious or depressive temperament*. *Brit. J. Psychiatr.* 1987, 150, 164-168.
55. Shaw G.K., Weller 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.
56. Soyka M., Potgieter A.S., Lehert P.: *Multinational clinical trials on acamprosate: methodology and clinical efficacy. First Campral symposium*. ESBRA, Stuttgart, September 6th, 1995, Groupe Liphia, 10-10.
57. Tempesta E., Janiri L., Casacchia M.: *Treatment of compulsivity in alcohol abuse*. W: Racagni G. (red.): *Biological Psychiatry*. t. II, Elsevier, 47-50.
58. Thevananther S., Brecher A.S.: *Acetaldehyde inhibits angiotensin-converting enzyme activity of bovine lung*. *Alcohol*. 1993, 10, 545-548.
59. Tollefson G.D., Lancaster S.P., Montague-clouse J.: *The association of buspirone and its metabolite 1- pyrimidinylpiperazine in the remission of comorbid anxiety with depressive features and alcohol dependency*. *Psychopharmacol. Bull.* 1991, 27, 163-170.
60. Tollefson G.D., Montague-Clouse J., Tollefson S.L.: *Treatment of comorbid generalized anxiety in recently detoxified alcoholic population with a selective serotonergic drug (buspirone)*. *J. Clin. Psychopharmacology*. 1992, 12, 19-26.
61. Volpicelli J., Alterman A., Hayashida M., O'Brien C.: *Naltrexone in the treatment of alcohol dependence*. *Arch. Gen. Psychiatr.* 1992, 49, 876-880.
62. Ziółkowski M., Rybakowski J.: *Naltrekson w leczeniu uzależnienia alkoholowego*. *Alkoholizm i Narkomania* 1996, (w tym numerze).