

P r a c e p o g l ą d o w e

Wojciech Kostowski

Zakład Farmakologii i Fizjologii Układu Nerwowego
Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

NEUROFARMAKOLOGICZNE PODSTAWY LECZENIA UZALEŻNIENIA OD ALKOHOLU

Biologiczne mechanizmy uzależnienia od różnych środków farmakologicznych, takich jak narkotyczne leki przeciwbólowe grupy opioidów (morfina, petydyna), środki psychostymulujące (kokaina, amfetamina), leki nasenne pochodne kwasu barbiturowego (np. fenobarbital), czy też leki przeciwłękowe (anksjolityczne) pochodne benzodiazepiny oraz alkohol etylowy (EtOH) są wciąż niedostatecznie poznane. Wiedza o neurobiologicznych aspektach uzależnienia jest na tyle słaba, że nie pozwala jeszcze na ustalenie podstaw skutecznej terapii. Uzależnienie jest procesem złożonym, który oczywiście nie może być rozpatrywany tylko pod kątem zmian funkcji tych czy innych struktur mózgu, zaburzeń w procesie neuroprzebieżności i metabolizmie komórek nerwowych. Dla rozwoju farmakoterapii uzależnień zagadnienia te mają jednak wagę pierwszorzędą, niemożliwe będzie bowiem wprowadzenie skutecznego, przyczynowego leczenia bez poznania podstaw neurobiologicznych (w tym szczególnie neurofarmakologicznych) procesu uzależnienia. Używając tego sformułowania (ang.: dependence) mamy generalnie na myśli zmiany w zachowaniu nakierowane na poszukiwanie środka uzależniającego, a więc przymusu prowadzącego do podporządkowania całego działania i aktywności temu celowi. Nie będziemy zajmować się bardziej szczegółowo mechanizmami tzw. uzależnienia fizycznego (neuroadaptacji), jedynie w aspekcie ewentualnego udziału tego zjawiska w procesie wyżej wspomnianym.

Rozwój uzależnienia zależy od wielu czynników takich jak np. oddziaływania środowiskowe (np. wzorce zachowania w grupie kulturowej), czynniki osobowościowe (np. cechy osobowości antisocjalnej, osobowość neurotyczna), uszkodzenia

ośrodkowego układu nerwowego oraz, ostatnio częściej podkreślane, czynniki genetyczne. W przypadku alkoholizmu mogą to być zaburzenia w zakresie genów regulujących aktywność dehydrogenazy alkoholowej i dehydrogenazy aldehydowej (głównych enzymów biorących udział w metabolizowaniu EtOH) oraz syntezę receptorów dopaminergicznych typu D2 i syntezę wazopresyny [16, 18, 26].

Z klinicznego punktu widzenia opracowano kilka klasyfikacji uzależnienia od alkoholu, szczególnie ciekawy i obecnie dość powszechnie akceptowany jest podział alkoholizmu na dwa typy wg. C.R. Cloningera [3, 8]. Klasyfikacja ta zasługuje na uwagę ze względu na możliwości powiązania czynników wewnętrznych genetycznych i aspektów neurobiologicznych z zewnętrznymi i środowiskowymi sięgając w ten sposób do sedna problemu [8]. Podział ten stanowi ciekawą próbę wyodrębnienia w miarę homogenicznych grup osób uzależnionych od alkoholu.

HIPOTETYCZNE MECHANIZMY UZALEŻNIENIA OD ALKOHOŁU

W wielu laboratoriach i klinikach prowadzone są intensywne badania nad mechanizmami i farmakoterapią uzależnień. Szczególne zainteresowanie budzi problem psychicznego przymusu sięgania po narkotyki czy alkohol, a więc zjawisko, które określa się też jako uzależnienie „psychiczne” (psychologiczne) lub we współczesnej literaturze, szczególnie anglosaskiej, po prostu jako „uzależnienie” (dependence). Pod nazwą tą rozumiemy zmiany w zachowaniu polegające na skoncentrowaniu się na poszukiwaniu doświadczenia następstw działania środka uzależniającego. Przymus ten wynika nie tylko z charakteru działania samego środka (efektu euforyzującego), lecz także, w przypadku rozwinięcia tzw. uzależnienia fizycznego (inaczej zwanego zespołem neuroadaptacyjnym), z obawy wystąpienia objawów powstających przy jego braku, czyli zespołu abstynencyjnego. Mechanizm tego zespołu polega na rozwoju zmian adaptacyjnych w układzie nerwowym, zmian mających generalnie charakter pobudzający wskutek powstania nadczynności kilku układów neuroprzekaźnikowych i regulacyjnych [14, 16, 18].

W ostatnich latach nastąpił poważny postęp w poznaniu mechanizmów działania różnych substancji uzależniających, w tym także EtOH, na funkcje neuronów i procesy neuroprzekaźnictwa. Ma to oczywiście znaczenie dla rozwoju farmakoterapii uzależnień. Wiadomo obecnie, że działania morfiny i środków pokrewnych wynikają z wiązania się tych substancji ze specyficznymi receptorami błonowymi [12, 18]. Podobnie, leki anksjolityczne pochodne benzodiazepiny wykazują bardzo duże powinowactwo do specyficznych receptorów w błonach komórkowych (tzw. receptorów benzodiazepinowych, które są częścią większego kompleksu receptorowego GABA_A). Wykryto także, że środki psychostymulujące (kokaina, amfetamina i jej liczne pochodne) wpływają silnie na przekaźnictwo w neuronach katecholaminergicznych (dopaminergicznych i noradrenergicznych) [12, 31].

Odmienne cechy wykazują barbiturany i EtOH, które nie mają tak specyficznie ukierunkowanych działań receptorowych jak poprzednio wymienione grupy, a jednak posiadają bardzo silny potencjał uzależniający. Niezależnie od wielu swoistych

cech poszczególnych środków uzależniających istnieje, jak się wydaje, wspólny mechanizm odpowiedzialny za rozwój uzależnienia (w sensie uzależnienia psychicznego). Jest to ujmując ogólnie, zjawisko aktywacji neuronów należących do tzw. układu nagrody (ang.: rewarding system), czyli układu związanego z subiektywnie pozytywnym (przyjemnym) odczuwaniem bodźców. Jest to zjawisko związane z motywacją, czyli mechanizmem ukierunkowującym organizm „do” lub „od” bodźca (sygnału) [25, 29]. Jednym z istotnych motywów skłaniających do działania w kierunku akceptowania i pożądania bodźca jest właśnie jego działanie „nagradzające” [25]. W kategoriach anatomicznych istotnym elementem układu nagrody są neurony katecholaminergiczne (dopaminergiczne i noradrenergiczne), szczególnie neurony docierające z pnia mózgu do limbicznych struktur przodomózgowia. Istotną rolę w układzie nagrody odgrywają neurony dopaminergiczne w tzw. jądrze półleżącym przegrody (*nucleus accumbens*) [12, 31, 14, 18]. Jest to struktura ontogenetycznie i anatomicznie powiązana z prążkowiem (wchodzi w zakres tzw. brzuszego prążkowie, *ventral striatum*), a zarazem silnie związana funkcjonalnie z układem limbicznym. Większość znanych środków silnie uzależniających aktywuje neuroprzekąźnictwo dopaminergiczne *nucleus accumbens*, chociaż mechanizmy tej aktywacji są często odmienne [6, 18, 22, 25, 31].

ETANOL A UKŁADY NEUROPRZEKAŹNIKOWE

Wbrew wcześniejszym przypuszczeniom, EtOH działa jednoznacznie na niektóre typy neuroprzekąźników i ich receptory. Wpływ na receptory może wynikać z niespecyficznego działania na błony komórkowe, wiadomo bowiem, że EtOH zwiększa tzw. płynność (ang.: fluidity) błon, a więc prowadzi do dezorganizacji ich struktury lipidowej [15, 22, 26]. Charakterystycznym, chociaż wciąż jeszcze fragmentarycznie poznanym, działaniem EtOH jest uwalnianie dopaminy (DA), ważnego neuroprzekąźnika regulującego zachowanie emocjonalne, funkcje wspomnianego układu nagrody oraz czynności ruchowe. Uwalnianie DA obserwuje się głównie w obrębie *nucleus accumbens*, chociaż większe dawki alkoholu wywołują podobny efekt w innych strukturach unerwionych dopaminergicznie (np. prążkowie). Uwalnianie dopaminy następuje, prawdopodobnie nie poprzez bezpośrednie działanie na neuron dopaminergiczny, lecz pośrednio: w wyniku aktywacji receptorów (znajdujących się na tym neuronie lub innym, na niego oddziaływującym). Chodzi przede wszystkim o receptor serotoninerdyczny 5HT₁ oraz cholinergiczny typu nikotynowego (receptor Ncholinergiczny) [6, 18, 19, 26, 27, 28, 32]. W uwalnianiu dopaminy znaczenie może mieć także wzrost liczby kanałów wapniowych pojawiający się po dłuższej ekspozycji na alkohol [13, 22, 33].

Alkohol aktywuje neurony dopaminergiczne układu mezolimbicznego (czyli łączącego śródmózgowie, tzw. grupę komórek A10 ze strukturami limbicznymi oraz korowymi, stąd także uproszczona nieco nazwa układu mezolimbiczno-korowego). Nie występuje jednak aktywacja neuronów drugiego podstawowego układu: nigrostriatalnego [6, 32]. Tę ciekawą właściwość alkoholu dzielają niektóre środki ak-

tywujące układ GABA-ergiczny, np. kwas gammahydroksymasłowy i gammabutyrolakton, „naśladować” alkohol w pewnych testach behawioralnych [7, 18].

Etanol zwiększa też aktywność cykazy adenylowej związanej z dopaminą (czyli aktywowanej przez ten neuroprzekaznik), prawdopodobnie poprzez odpowiednie białko regulacyjne G [18]. Aktywujące działanie alkoholu na neuroprzekaznictwo dopaminergiczne jest więc złożone.

Aktywacja przekazywania dopaminergicznego przez alkohol wydaje się być głównym mechanizmem wzmacniającym prowadzącym do powstania uzależnienia [6, 10, 26]. Proces ten jest jednak bardzo złożony. Trzeba bowiem zauważyć, że alkohol wywołuje obok działań pozytywnie wzmacniających silne działania awersyjne. Do uzależnienia dochodzi po dłuższej ekspozycji na EtOH. Występują wówczas prawdopodobnie zmiany prowadzące do przewagi mechanizmów wzmacniających (nagradzających) nad działaniami awersyjnymi. W tym „przestrojeniu” reakcji organizmu biorą udział liczne neuroprzekazniki i ich receptory błonowe [10, 19].

Ostatnio wysunięto teorię, że alkohol szczególnie silnie działa na receptory należące do rodziny receptorów jonotropowych, a więc nie działających na komórkę poprzez złożony układ białek regulacyjnych (białek G) i wtórnych przekazników wewnątrzkomórkowych jak cykliczny adenozymonofosforan (cAMP) i in. [15, 19, 22, 27].

Pojedyncze dawki EtOH osłabiają funkcję wielu receptorów i jonowych kanałów pobudzających, takich jak glutaminergiczny typu NMDA oraz kanał wapniowy typu L, nasilają natomiast funkcje innych receptorów, w tym hamujących, np. receptora dla kwasu gammaaminomasłowego (GABA) typu A (receptor $GABA_A$). Tak ukierunkowane działania przyczyniają się do ogólnie hamującego, a więc sedatywnego, przeciwlękowego i przeciwdrgawkowego wpływu jednorazowych dawek EtOH. W miarę podawania tego środka rozwija się tolerancja na te działania i dochodzi do ich odwrócenia: w szczególności rośnie liczba pobudzających receptorów NMDA i kanałów wapniowych a maleją oddziaływania receptorów $GABA_A$ (choć sytuacja tu jest bardziej złożona ze względu na wielką heterogenność receptora i istnienie wielu izoreceptorów złożonych z różnych kombinacji podjednostek). Zmiany te prowadzą do przewagi mechanizmów aktywizujących i ujawniają się szczególnie po nagłym odstawieniu EtOH jako wspomniany zespół abstynencyjny (lęk, niepokój, podniecenie psychoruchowe, drgawki) [16, 18, 22].

Alkohol pobudza także receptory serotoninergetyczne typu $5HT_2$ i Ncholinergiczne, co jak wspomniano, może powodować wzmoczone uwalnianie dopaminy i nasilenie neuroprzekaznictwa dopaminergicznego. Dotyczy to szczególnie struktur mózgu związanych z regulacją procesów motywacyjnych i emocjonalnych oraz wspomnianego układu nagradzającego (jądro półleżące przegrody mózgu). Mechanizm ten, jak podkreślono, ma ważne znaczenie dla „wzmacniającego” działania alkoholu [6, 19, 21, 27].

Zaskakujące są powiązania pomiędzy działaniem EtOH i morfiny oraz innych opioidów. Wiadomo, że narkotyki te działają poprzez specyficzne receptory błonowe (szczególnie receptory μ , δ oraz κ) i że w organizmie wytwarzają się

„endogenne morfiny” (endorfyny, enkefaliny i dynorfiny), związki o budowie peptydowej działające na te receptory i odgrywające ważne funkcje nie tylko w czynności mózgu, lecz i innych narządów. Po jednorazowej dawce EtOH stężenie endorfiny beta we krwi wzrasta, co dowodzi pobudzenia endogennego układu opioidowego. Mechanizm ten jest także niezwykle istotny dla rozwoju uzależniającego działania EtOH, działanie „wzmacniające” wynikać może bowiem w znacznej mierze z pobudzenia tego układu [14, 18].

Pod wpływem alkoholu występują także zmiany w funkcji receptorów opioidowych: wzrost powinowactwa morfiny do receptorów delta, bez wpływu na receptory mi. Morfina i inne opioidy, ale również antagoniści opioidowi (nalokson, naltrekson) hamują picie alkoholu u zwierząt laboratoryjnych [14, 19, 26].

PRODUKTY KONDENSACJI ALDEHYDÓW I AMIN BIOGENNYCH

Długotrwałe podawanie EtOH prowadzi do powstania bardzo aktywnych biologicznie związków będących produktami kondensacji aldehydu octowego (metabolit alkoholu) z dopaminą i innymi aminami biogennymi, które mają charakter neuroprzebieżników. Takimi związkami są tetrahydroizochinoliny (np. salsolinol, powsta-

TABELA 1

Wpływ alkoholu na neuroprzebieżnictwo i receptory

Układ	Dawka jednorazowa	Przewlekłe działanie alkoholu
Układ DA	Wzrost uwalniania DA	Zwiększenie liczby receptorów postsynaptycznych
	Wzrost aktywności neuronów DA	
Receptor NMDA	Hamowanie receptora	Zwiększenie liczby receptorów
Receptor GABA _A	Nasilenie wpływu GABA	Zmniejszenie liczby receptorów
Receptor 5HT ₃	Nasilenie wpływu 5-HT	
Neurony 5 HT	Uwalnianie 5-HT	
Receptor N-ACh	Aktywacja receptora (?)	
Kanały L Ca ⁺⁺	Blokowanie kanału	Zwiększenie liczby kanałów
Układ opioidowy	Uwalnianie beta endorfiny	Zwiększenie liczby receptorów delta
CRH	Zmniejszenie uwalniania	
Somatostatyna	Zwiększenie uwalniania	

Skróty: DA = dopamina, NMDA = kwas N-metylo-D-asparginowy, agonista receptora glutaminergicznego NMDA, GABA = kwas gammaaminomasłowy, 5-HT = serotonina, N-ACh = receptor cholinergiczny N, kanały L Ca⁺⁺ = kanały wapniowe, CRH = hormon podwzgórzowy uwalniający kortykotropinę.

jący z połączenia aldehydu octowego z dopaminą). Aktywne związki powstają także wskutek kondensacji niektórych endogennych aldehydów z aminami (pochodne b-karboliny i tetrahydropapaweroliny). Związki te mogą poprzez liczne, chociaż niedokładnie jeszcze poznane działania, przyczyniać się do rozwoju uzależnienia, obecność ich wykrywano w płynie mózgowo-rdzeniowym i we krwi osób uzależnionych od alkoholu [14, 19]. Warto zauważyć, że tetrahydropapawerolina powstaje w maku lekarskim (*Papaver somniferum*) w procesie biosyntezy morfiny.

Główne działania alkoholu na układy neuroprzebieżnikowe i receptory przedstawiono w Tabeli 1.

ROLA UKŁADU SEROTONINERGICZNEGO W PREFERENCJI I PICIU ALKOHOLU

Aktywność układu serotonergicznego w mózgu wydaje się być odwrotnie skorelowana z piciem i preferencją alkoholu. Wyselekcjonowane linie szczurów preferujących alkohol (np. P czyli Prefering) mają obniżony poziom serotoniny i jej metabolitów w mózgu oraz zmniejszoną liczbę neuronów serotonergicznym [16, 20, 21, 27]. Prawdopodobnie skutek uszkodzenia neuronów serotonergicznym dochodzi do spadku liczby autoreceptorów $5HT_{1B}$ (znajdujących się na aksonach tych neuronów) i kompensacyjnego wzrostu liczby postsynaptycznych receptorów $5HT_{1A}$ [19, 21]. Uszkodzenie neuronów serotonergicznym zwiększa picie alkoholu natomiast środki zwiększające przebieżnictwo serotonergiczne, np. inhibitory wychwytu serotoniny (np. fluoksetyna, fluwoksamina) oraz agoniści receptora $5HT_{1A}$ (np. buspiron) osłabiają picie alkoholu [9, 20, 24, 30]. Problem ten jest jednak bardziej złożony ze względu na wielką heterogenność receptorów dla serotoniny. Okazało się, że picie alkoholu hamują agoniści receptora $5HT$ (np. rytanseryna i amperozyd, [23]) oraz $5HT_3$ (np. tropisetron i ondansetron) [19, 27, 30]. Działanie tych ostatnich jest łatwiej zrozumiałe, hamują one bowiem uwalnianie dopaminy przez alkohol [19, 21], antagonizują więc „nagradzający” wpływ alkoholu. Nasze najnowsze badania [11, 19] wykazały, że receptory $5HT_{2A}$ odpowiedzialne za działanie wspomnianych antagonistów tego receptora na picie alkoholu, znajdują się w układzie mezolimbicznym na neuronach dopaminergicznym. Wykazaliśmy także, że receptory $5HT_{1A}$ związane z hamowaniem picia alkoholu przez agoniści tego receptora, to autoreceptory mieszczące się na neuronach serotonergicznym [11, 19].

ALKOHOL: DZIAŁANIA NAGRADZAJĄCE, AWERSYJNE I RÓŻNICUJĄCE

Układ nagrody (ang. reward system) obejmuje, jak wspomniano, głównie grupy neuronów dopaminergicznym i noradrenergicznym. Wykazano, że elektryczne drażnienie obszarów mózgu bogatych w te neurony wywołuje u zwierząt subiektywne odczucie „przyjemności”, dążą one bowiem do ponawiania takiej stymulacji i w specjalnych warunkach same aplikują sobie bodźce elektryczne (samodrażnienie, ang.: selfstimulation). Obszary te to głównie strefa boczna podwzgórza (w której

znajduje się wiązka neuronów wstępujących z pnia mózgu do struktur położonych ku przodowi, pęczek pośrodkowy przodomózgowia (ang.: medial forebrain bundle) oraz struktury limbiczne, np. wspomniane jądro półleżące przegrody. Wiele substancji uzależniających działa bardzo podobnie u ludzi i u zwierząt, można np. stworzyć sytuacje doświadczalne, gdzie zwierzęta (szczury, psy, małpy) same aplikują sobie dożylnie (a nawet do struktur mózgu) morfinę, kokainę lub amfetaminę (zjawisko „samopodawania” - ang.: self-administration) [12, 14, 25, 31].

Zwierzęta mogą poszukiwać miejsca, w którym otrzymują środek uzależniający, jest to zjawisko „preferencji miejsca” (ang.: place preference). Ta spektakularna metoda często stosowana jest w badaniach działania „nagradzającego” środków uzależniających [2]. Niespodziewanie, w przeciwieństwie do morfiny i środków psychostymulujących (kokaina, amfetamina) bardzo trudno jest wykazać u zwierząt nagradzające działanie alkoholu metodami *selfadministration* i place preference. Wynika to najprawdopodobniej z silnych awersyjnych działań alkoholu maskujących, przynajmniej w pierwszej fazie, efekty nagradzające [1, 29]. Uprzednie wielokrotne podanie alkoholu nasila jednak tę właściwość (zjawisko sensytyzacji) i prowadzi zarazem do wygaszenia (wskutek rozwoju tolerancji) efektów awersyjnych tak, że nagradzający wpływ, zwłaszcza niedużych dawek alkoholu (co niedawno wykazaliśmy) może się ujawnić [1, 26].

Alkohol, podobnie jak wiele innych substancji biologicznie czynnych, stanowi silny „sygnał”, który zwierzęta mogą odróżniać na zasadzie reakcji instrumentalnej (sygnał różnicujący - ang.: discriminative stimulus [4]). Uważa się, że środki uzależniające mają silny sygnał różnicujący, wynikający z ich działania wzmacniającego. Nie zawsze jest to słuszne, np. w odniesieniu do alkoholu, którego „rozpoznawanie” (jak to wynika również z naszych własnych badań) wiąże się bardziej z awersyjnymi i obwodowymi działaniami niż z właściwym wpływem „nagradzającym” (29). Sygnał różnicujący ma jednak niezwykle ważne znaczenie dla rozwoju uzależnienia, dojsć może bowiem do powiązania (asocjacji) działania pozytywnie wzmacniającego (nagradzającego) z tym sygnałem, co utrwala zachowanie związane z poszukiwaniem środka uzależniającego (ang.: drug seeking behavior).

Sygnał różnicujący alkoholu naśladują do pewnego stopnia (zależnie od dawki alkoholu będącej sygnałem różnicującym) związki opioidowe, antagoniści wapnia oraz antagoniści NMDA [7, 18, 22]. Szczególnie silnie „naśladować” mogą alkohol także niektóre środki powiązane z układem GABAergicznym, np. kwas gammahydroksymasłowy i acetylohomotauryna (akamprozat). Zaskakująco, związki wpływające na receptor 5HT₃, zarówno agoniści jak antagoniści tego receptora nie wpływają jednoznacznie na sygnał różnicujący alkoholu [19].

ROLA SYGNAŁU RÓZNICUJĄCEGO I WZMOCNIENIA W MECHANIZMIE UZALEŻNIENIA

Środek uzależniający stanowi, poprzez bezpośrednie działanie na układ nagrody, element wzmocnienia pierwotnego (ang.: primary reinforcer), jego działanie może zostać powiązane w procesie uczenia z każdym obojętnym bodźcem czy sygnałem.

Wówczas pierwotnie obojętny sygnał staje się wzmacniającym (ang.: secondary reinforcer). Proces uzależnienia psychicznego ma więc u swego podłoża także mechanizm uczenia [26].

W przypadku alkoholu istnieją, jak wspomniano, nie tylko działania pozytywne wzmacniające (np. euforyzujące oraz tłumiące lęk i napięcie), lecz także silne działania negatywne, awersyjne (senność, zaburzenia równowagi, różne efekty somatyczne) wynikające po części (a być może głównie) z przemiany do aldehydu octowego, związku o licznych działaniach awersyjnych (np. wymiotnym, wpływającym na ciśnienie tętnicze i rytm serca). Zahamowanie przemiany EtOH do aldehydu (przy pomocy 4-metylopyrazolu) osłabia awersyjne efekty EtOH i zarazem jego sygnał „różnicujący”. Z kolei zahamowanie rozkładu nagromadzonego się aldehydu przy pomocy disulfiramu niezwykle nasila awersyjne efekty EtOH, co wykorzystuje się w znanej (choć niestety mało skutecznej) terapii odwykowej.

Wewnętrzny, różnicujący sygnał alkoholu wiąże się głównie, jak wspomniano, z efektami obwodowymi i innymi o charakterze awersyjnym. Jednak w trakcie przyjmowania alkoholu efekty awersyjne ulegają osłabieniu, narastają natomiast działania wzmacniające. Mechanizm narastania tego drugiego procesu nie jest całkowicie jasny, prawdopodobnie chodzi o mechanizm sensytyzacji, znany dobrze w przypadku środków psychostymulujących, które aktywują układ dopaminergiczny. W układzie tym, wskutek przedłużającego się działania agonistów (amfetamina, kokaina, apomorfina) paradoksalnie narasta proces pobudzenia [25, 26]. Wykazano, że amfetamina i nikotyna mogą wywołać „sensytyzację” na alkohol w sensie nasilania picia i preferencji alkoholu, co dowodzi narastania efektu nagradzającego.

Można sądzić, że wskutek tych zmian różnicujący sygnał alkoholu zaczyna przybierać coraz bardziej „zabarwienie” nagradzające i że wówczas dochodzi do silnego rozwoju uzależnienia, ze wszystkimi jego konsekwencjami. Oczywiście rozwój uzależnienia fizycznego, prowadzący do ujawniania się wysoce awersyjnych objawów abstynencyjnych staje się ważnym czynnikiem podtrzymującym przymus picia (obawa przed konsekwencjami zespołu abstynencyjnego).

STRATEGIE FARMAKOTERAPII UZALEŻNIENIA OD ALKOHOLU

Podstawowym problemem leczenia uzależnienia od EtOH jest zapobieganie nawrotom picia po wyprowadzeniu pacjenta z następstw fizycznych długotrwałego spożywania alkoholu (detoksykacja). Oczywiście wielką rolę odgrywają działania psychologiczne i środowiskowe, w tym zorganizowana działalność samych chorych (Ruch Anonimowych Alkoholików itp.). Coraz więcej miejsca zaczyna jednak zdobywać farmakoterapia przyczynowa. Wynika to z postępu badań podstawowych nad neurobiologicznymi mechanizmami uzależnień.

Główne strategie są obecnie następujące:

- a) nasilanie efektów awersyjnych EtOH,
- b) osłabianie działań wzmacniających,
- c) wpływ na mechanizm picia EtOH (co w części przynajmniej pokrywa się z poprzednimi punktami),
- d) osłabienie sygnału różnicującego i jego sprzężenia z sygnałem wzmacniającym.

Działanie pierwsze to np. podawanie wspomnianego disulfiramu i innych podobnych środków blokujących dehydrogenazę aldehydową (enzym przekształcający aldehyd octowy do kwasu octowego). Terapia ta niesie wiele zagrożeń (np. zaburzenia krążenia), ma więc liczne przeciwwskazania, jej skuteczność z perspektywy czasu, okazała się ponadto stosunkowo niewielka [14, 24, 30].

Działania drugiej i trzeciej grupy, czyli hamowanie wzmocnienia i picia alkoholu, są obecnie najbardziej rozwijane i badane tak w modelach laboratoryjnych jak w klinice. W grę wchodzi liczne związki o działaniach na różne systemy receptorowe i neuroprzekaznikowe. Są to leki działające na układ dopaminergiczny zarówno agonistyczne (czyli stymulujące neurony lub receptory, np. bromokryptyna), jak i antagonistyczne (np. leki neuroleptyczne czyli antypsychotyczne). Ich skuteczność okazała się jednak mniejsza niż początkowo się spodziewano, często ze względu na działania niepożądane [17, 18, 30]. Ważne znaczenie mają leki pobudzające układ serotoninergiczny (co wynika m.in. z osłabiania przez 5-hydroksytryptaminę czyli serotoninę funkcji układu nagrody). Najlepiej poznano pod tym względem efekty antagonistów wychwytu neuronalnego (ang: uptake) takich jak fluoksetyna i fluwoksamina [9, 30], a także leków blokujących receptor 5HT₃ (ondansetron, tropisetron, zakopryd) [21, 27, 30].

Bardzo poważnie zaawansowane są badania nad wpływem antagonistów kanałów wapniowych (typu L). Leki te (np. nimodypina, nifedypina) hamują picie EtOH u zwierząt, osłabiają objawy zespołu odstawienia oraz, co jest niezwykle ważne, wydają „naśladować” EtOH w teście różnicowania, czyli „podstawiają” się za EtOH. Organizm nie rozróżnia więc dobrze EtOH od tych leków [22, 33].

Podobnie interesujące są leki wpływające pobudzająco na układ GABAergiczny. Hamują one nie tylko picie EtOH, objawy zespołu abstynencyjnego, lecz także „podstawiają” się za EtOH w teście różnicowania bodźca etanolu [7, 18, 22]. Zainteresowanie budzą: acetylohomotauryna czyli akamprozat oraz kwas gammahydroksymasłowy, gammabutyrolakton [7], a także kwas gammawinylo-masłowy. Niektóre z nich (np. akamprozat) znalazły zastosowanie kliniczne [17, 18, 24, 30].

Jak wspomniano, do pewnego stopnia morfina i inne opioidy wpływają na picie alkoholu i naśladowują jego sygnał różnicujący. Antagoniści receptorów opioidowych, np. naltrekson hamują natomiast wzmacniające działanie i picie EtOH zarówno u zwierząt jak i u ludzi. Szczególne zainteresowanie budzi naltrekson, antagonistą opioidowy działający przy podaniu doustnym. Stwarza, jak się sądzi, poważne nadzieje na postęp farmakoterapii alkoholizmu [30].

Poznanie mechanizmów uzależnień lekowych, które następuje w związku z postępowaniem badań podstawowych w dziedzinie farmakologii, neurofizjologii i neuroche-

mii ma więc kluczowe znaczenie dla opracowania przyczynowej, działającej na podstawowe ogniwa mechanizmu neurobiologiczne uzależnienia, farmakoterapii uzależnienia od alkoholu.

PIŚMIENNICTWO

1. Bienkowski P., Kuca P., Kostowski W.: *Conditioned place preference after prolonged pre-exposure to ethanol*. Polish J. Pharmacol., 1995, 47, 185-187.
2. Carr G., Fibiger H., Philips A.G.: *Conditioned place preference as a measure of drug reward*. W: Lieberman J.M., Cooper S. (red.): *Neuropharmacological Basis of Reward*, Oxford University Press, New York, 1989, 264-309.
3. Cloninger C.R.: *Neurogenetic adaptive mechanisms in alcoholism*. Science 1987, 236, 410-416.
4. Colpaert F.: *Drug discrimination: behavioral, pharmacological and molecular mechanisms of discriminative drug effects*. W: Goldberg S and Stolerman I. (red.): *Behavioral Analysis of Drug Dependence*, Academic Press, New York, 1986, 161-163.
5. Cunningham C., Noble D.: *Conditioned activation induced by ethanol: role of sensitization and conditioned place preference*. Pharmacol. Biochem. Behav. 1992, 43, 307-313.
6. Di Chiara G., Imperato A.: *Drug abused in humans preferentially increase synaptic dopamine concentration in the mesolimbic system in freely moving rats*. Proc. Natl. Acad. Sci USA, 1988, 85, 5274-5278.
7. Gessa G.L., Diana M., Fadda F., Colombo G.: *Gamma hydroxybutyric acid (GHB) for treatment of alcohol dependence*. Eur. Neuropsychopharmacology. 1993, 3, 224-226.
8. Habrat B.: *Klasyfikacja alkoholizmu wg. Cloningera*. Postępy Psychiatrii i Neurologii, 1992, 1, 155-160.
9. Habrat B.: *Selektywne inhibitory wychwyty serotoniny w leczeniu uzależnienia od alkoholu*. Leki Psychotropowe, 1993, 2, 49-58.
10. Holoway F.A., King A., Bedingfeld J., Gauvin D.V.: *Role of context in ethanol tolerance and subsequent hedonic effect*. Alcohol. 1992, 9, 109-116.
11. Jankowska E., Bidziński A., Kostowski W.: *Alcohol drinking in rats injected ICV with 5, 7 DHT: effects of 8OHDPAT and tropisetron*. Alcohol. 1994, 11, 283-288.
12. Koob G. F.: *Neurobiological sites for drug dependence*. W: Racagni G. (red.): *Biological Psychiatry*, vol. 2, Excerpta Medica, New York 1991, 36-40.
13. Kostowski W.: *Perspektywy zastosowania antagonistów kanału wapniowego w leczeniu zależności alkoholowej*. Pol. Tyg. Lek. 1990, 45, 109-112.
14. Kostowski W., Wald I. (red). *Biologiczne Mechanizmy Działania Alkoholu Etylowego*. PWN Warszawa, 1992.
15. Kostowski W.: *Interaction of ethanol with ion channels. Possible implications for mechanism of intoxication*. W: Foa P., Walsh M. (red.), Springer, New York, 1994, 436-455.
16. Kostowski W.: *Mechanizm uzależniającego działania alkoholu etylowego. Perspektywy farmakoterapii alkoholizmu. cz.I*. Magazyn Medyczny, 1994, 5 (3), 53-61.
17. Kostowski W.: *Perspektywy farmakoterapii alkoholizmu cz. II*. Magazyn Medyczny, 1994, 5 (4), 34-42.

Neurofarmakologiczne podstawy leczenia uzależnienia od alkoholu

18. Kostowski W.: *Neurobiologiczne mechanizmy uzależnienia od alkoholu etylowego*. Post. Psychiatr. Neurol., 1995, 4, 12-20.
19. Kostowski W.: *5HT₁ receptors and central effects of ethanol*. Pol. J. Pharmacol. 1996, 48, 26-36.
20. Kostowski W., Dyr W., Krząścik P.: *The abilities of 5HT₁ receptor antagonist ICS 205930 to inhibit alcohol preference and withdrawal seizures in rats*. Alcohol, 1993, 10, 369-373.
21. Le Marquand D., Pihl O., Benkelfat Ch.: *Serotonin and alcohol intake, abuse and dependence: finding of animal studies*. Biol. Psychiat., 1994, 36, 395-421.
22. Little H.J.: *Mechanisms that may underlie the behavioral effects of ethanol*. Prog. Neurobiol., 1991, 36, 171-194.
23. Myers R.D.: *New drugs for the treatment of experimental alcoholism*. Alcohol, 1994, 11, 439-451.
24. Peachey J. E., Naranjo C.A.: *The role of drugs in the treatment of alcoholism*. Drugs, 1984, 27, 171-182.
25. Salamone J.D.: *The involvement of nucleus accumbens dopamine in appetitive and aversive motivation*. Behavioral Brain Research 1994, 61, 117-138.
26. Samson H.H., Harris R.: *Neurobiology of alcohol abuse*. Trends in Pharmacol. Sci., 1992, 13, 69-75.
27. Sellers E.M., Higgins G.A., Sobell M.B.: *5HT and alcohol abuse*. Trends in Pharmacol. Sci., 1992, 13, 69-75.
28. Soderpalm B., Blomquist O., Jonson D., Engel J.A.: *Involvement of central nicotinic acetylcholine receptors in the mesolimbic. Deactivating and reinforcing properties of ethanol*. Society for Neuroscience Abstracts, 1993, 19, 610.
29. Steward R.B., Perlanski E., Tech D., Grupp L.A.: *Ethanol as a reinforcer: factors of facilitation and constraint*. Alcohol. Clin. Exp. Res., 1988, 12, 599-608.
30. Verbanck P., Barrias J., Besson J., Borg S.: *Pharmacological approach to the treatment of drinking problems: a critical overview*. Alcohol and Alcoholism, 1993 Suppl.2, 139-144.
31. Wise R.A., Rompre P.: *Brain dopamine and reward*. Ann. Rev. Psychol. 1989, 40, 191-225.
32. Yoshimoto K., Mc Bride W., Lumeng L., Li TK.: *Alcohol stimulates the release of dopamine and serotonin in the nucleus accumbens*. Alcohol. 1992, 9, 17-22.
33. Zwartau E. E., Kuzmin A. V., Patkina N. A.: *Calcium entry blockers and drug addiction*. Eur. Neuropsychopharmacol. 1993, 3, 220-221.