

Perspektywy postępu farmakoterapii uzależnienia od alkoholu w świetle rozwoju wiedzy o mechanizmach działania środków uzależniających

*New perspectives in pharmacotherapy of alcohol dependence in the light of current knowledge
about mechanisms of action of habit-forming substances*

WOJCIECH KOSTOWSKI

Z Zakładu Farmakologii i Fizjologii Układu Nerwowego IPiN w Warszawie

STRESZCZENIE. *W opracowaniu przedstawiono współczesny stan wiedzy nad biologicznymi uwarunkowaniami uzależnienia od substancji psychoaktywnych, w szczególności - uzależnienia od alkoholu. Omówiono postęp wiedzy nad neuroprzebieżnikowymi mechanizmami działania substancji uzależniających i na tym tle nowe perspektywy i próby farmakoterapii (red.).*

SUMMARY. *The paper presents the state-of-the-art knowledge about biological determinants of psychoactive substance dependence and of alcohol dependence in particular. Advances in the research on neurotransmitter mechanisms of action of habit-forming substances are discussed, and attempts at pharmacotherapy are outlined on this background (Eds.).*

Słowa kluczowe: uzależnienia / alkohol / środki psychoaktywne / mechanizmy działania / farmakoterapia
Key words: dependences / alcohol / psychoactive drugs / mechanisms of action / pharmacotherapy

Mechanizm uzależnienia od alkoholu etylowego i innych substancji uzależniających, takich jak narkotyczne środki przeciwbólowe z grupy opioidów, barbituranowe leki nasenne, benzodiazepiny czy środki psychostymulujące (amfetamina, kokaina) jest procesem złożonym. Zależy od wielu czynników, 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, np. w wypadku alkoholizmu - zaburzenia w zakresie genów regulujących aktywność dehydrogenazy alkoholowej i dehydrogenazy aldehydowej, syntezę receptorów dopaminergicznych D2 oraz syntezę wazopresyny (1, 45).

Dość powszechnie akceptowany jest podział uzależnienia od alkoholu na dwa typy

wg C.R. Cloningera (4, 19) - typ I, związany z czynnikami środowiskowymi i często z przedchorobową osobowością neurotyczną i depresyjną oraz typ II, słabiej związany z wpływami środowiskowymi, częściej występujący u mężczyzn i powiązany raczej z osobowością antisocjalną. Oba typy mogą różnić się charakterem zmian w układach neuroprzebieżnikowych, np. w typie I przeważa hipofunkcja neuronów noradrenergicznych (co mogłoby tłumaczyć silniejsze powiązanie z reakcjami depresyjnymi). Istnieją doniesienia wskazujące także na różnice w czynności układu serotonergicznego i aktywności monoaminooksydaz. Jakkolwiek podział Cloningera ma wielu przeciwników, stanowi ciekawą próbę wyodrębnienia bardziej homogennych grup osób uzależnionych od alkoholu i próbę wyjaśnienia związków uzależnienia z czynnikami endogennymi i zewnętrznymi.

HIPOTETYCZNE MECHANIZMY UZALEŻNIENIA

W wielu laboratoriach i klinikach prowadzone są intensywne badania nad mechanizmami i farmakoterapią uzależnień. Szczególne zainteresowanie budzi problem przymusu psychicznego sięgania po narkotyk czy alkohol, a więc zjawiska, które określa się też jako uzależnienie "psychiczne" (psychologiczne). Przymus ten wynika z dążenia do doświadczenia psychicznych następstw jego działania oraz z obawy wystąpienia objawów powstających w braku środka uzależniającego, czyli objawów zespołu abstynencyjnego. Mechanizm tego zjawiska związany jest z wytwarzaniem się zmian adaptacyjnych w układzie nerwowym, określanym też jako zespół neuroadaptacyjny.

W ostatnim dziesięcioleciu nastąpił poważny postęp w poznaniu mechanizmów działania różnych substancji uzależniających, w tym alkoholu etylowego (etanolu, ET-OH) na układ nerwowy, szczególnie na substancje neuroprzekaznikowe (neurotransmitery). Wiadomo obecnie, że działania morfiny i innych opioidów wynikają z wiązania się tych substancji ze specyficznymi receptorami błonowymi (receptorami opioidowymi). Podobnie, leki anksjolityczne (przeciwłękowe) pochodne benzoazepiny (np. diazepam, chlordiazepoksyd) wykazują powinowactwo do specyficznych receptorów (receptorów benzodiazepinowych). Natomiast inne silne środki uzależniające - barbiturany oraz alkohol - nie mają tak jednoznacznego powinowactwa receptorowego. Pomimo to jednak silnie wpływają na czynność układów neuroprzekaznikowych. Środki psychostymulujące takie, jak kokaina i amfetamina wywołują także określone zmiany w tych układach, szczególnie w przewodnictwie dopaminergicznym i noradrenergicznym. Niezależnie od tych charakterystycznych cech poszczególnych środków uzależniających, istnieje, jak się wydaje, pewien wspólny, lub zbliżony mechanizm odpowiedzialny za rozwój przymusu pobierania tych

środków, a więc uzależnienia psychicznego. Problem ten stosunkowo najlepiej poznany został w odniesieniu do alkoholu, opioidów i środków psychostymulujących. Omówiony zostanie dalej na przykładzie działania alkoholu z uwzględnieniem niektórych elementów działania pozostałych wymienionych powyżej środków.

Badania elektrofizjologiczne wykazały, że pojedyncze dawki alkoholu hamują funkcje receptorów dla aktywujących aminokwasów, np. receptorów glutaminergicznych, oraz kanałów wapniowych zależnych od potencjału. Inne receptory i kanały jonowe związane z mechanizmami aktywacji ulegają natomiast pobudzeniu - receptory cholinergiczne typu N (nikotynowe) i receptory serotoninowe typu 5-HT-3. Alkohol w dawkach jednorazowych nasila również oddziaływanie kwasu gamma-aminomasłowego (GABA) na receptor GABA-A (38, 43). Podczas podawania przewlekłego pojawiają się na ogół zmiany przeciwne do tych, które występują po podaniu dawki jednorazowej. Dochodzi do zwiększenia wrażliwości receptorów dopaminergicznych i glutaminergicznych oraz do osłabienia funkcji receptorów GABA-ergicznych. Przewaga oddziaływań aktywujących nad hamującymi może być przyczyną pobudzenia psychoruchowego występującego podczas przewlekłej intoksykacji alkoholem, a szczególnie w okresie odstawienia (38).

U podstaw uzależnienia psychicznego zarówno od alkoholu, jak i od innych substancji uzależniających leży oddziaływanie wzmacniające (wzmocnienie pozytywne), mające subiektywny charakter bodźca odczuwanego przyjemnie. Neuroanatomiczne i neurofizjologiczne badania w tym kierunku zapoczątkowane zostały wykryciem zjawiska samodrażnienia (ang. *self-stimulation*) u zwierząt (gryznie, psy). Polega ono na dążeniu przez zwierzęta do drażnienia elektrycznego pewnych struktur mózgu poprzez elektrody zaimplantowane domózgowo, oczywiście w specjalnych warunkach doświadczalnych. Zwierzęta wyzwalają bodziec elektryczny zamyka-

jąc obwód prądu poprzez naciśnięcie na specjalnie skonstruowany przycisk (32, 49). Wykazano, że zjawisko samodrażnienia wywołać można ze struktur mózgu zawierających szczególnie dużo neuronów katecholaminergicznych (dopaminergicznych i noradrenergicznych), np. z bocznych obszarów pod- wzgórza, struktur układu limbicznego, tzw. miejsca sinawego (*locus coeruleus*) (32, 48). Środki uzależniające takie, jak amfetamina i morfina nasilają zjawisko samodrażnienia, z drugiej strony - epizod samodrażnienia zwiększa u zwierząt pobieranie morfiny i amfetaminy oraz picie alkoholu (49, 50). Dowodzi to podobieństwa mechanizmów związanych z samodrażnieniem i pobieraniem środków uzależniających. Wydaje się, że wspólnych ogniw może być kilka, np. neuroony noradrenergiczne (silnie związane z mechanizmem samodrażnienia), dopaminergiczne oraz endogenne układy opioidowe.

Szczególne znaczenie układu dopaminergicznego

Istnieje wiele dowodów wskazujących na to, że wzmacniające działanie wielu środków uzależniających wynika z bezpośredniego lub pośredniego wpływu na neurony dopaminergiczne mózgu, a więc neurony wytwarzające neuroprzekaznik dopaminę (25, 44, 48). W mechanizmie tym uczestniczą dwa układy dopaminergiczne: mezostriałny (inaczej grzbietowy mezostriałny) i mezolimbiczny (czyli brzuszny mezostriałny). Biorą one początek w śródmózgowiu (*mesencephalon*), gdzie w obszarach tzw. A-8 - A-10 znajdują się ciała komórek neuronów wysyłające aksony do grzbietowych części prądkowia (*nucleus caudatus, putamen*) oraz do brzuszno-środkowej części jądra ogoniastego i struktur przegrody (*septum*), a szczególnie - do jądra półleżącego (*nucleus accumbens*). Uważa się, że to tzw. brzuszne prądkowie (*nucleus accumbens*) dzięki połączeniom z wieloma strukturami układu limbicznego integruje funkcje ruchowe i emocjonalne i reguluje aktywność ruchową w reakcji na bodźce emocjonalne.

Układ ten jest także silnie związany z mechanizmem wzmocnienia pozytywnego i stanowi istotny, jeśli nie główny, element układu nagrody (22, 23). Środki uzależniające typu psychostymulującego, jak amfetamina i kokaina, uwalniają dopaminę z neuronów i hamują wychwyty neuronalny tej aminy zwiększając jej stężenie w synapsach. Alkohol i morfina także nasilają uwalnianie dopaminy (8, 14, 22, 44, 50), nie jest to jednak wpływ bezpośredni. W działaniu alkoholu może pośredniczyć m. in. receptor serotoninowy 5-HT-3, interakcja ta ma miejsce w obrębie *nucleus accumbens*.

Podobnym zjawiskiem do samodrażnienia jest "samo-aplikowanie" (*self-administration*) leków uzależniających przez zwierzęta doświadczalne (najczęściej drogą dożylną, poprzez zainplantowany kateter i układ dozujący, uruchamiany przez zwierzę podobnie jak w wypadku samodrażnienia). Zarówno morfina, heroina jak i kokaina, amfetamina, a także alkohol są pobierane tą drogą przez zwierzęta laboratoryjne. Dotyczy to ok. 30 różnych leków (tabela 1). "Samopodawanie" może być także domózgowe - dotyczy to np. amfetaminy, którą szczury wstrzykują chętnie do *nucleus accumbens* (lecz nie do prądkowia). Mechanizm ten wiąże się ściśle z aktywnością neuronów dopaminergicznych w tej strukturze, wykazano bowiem, że zablokowanie w niej receptorów dopaminergicznych (przez mikroiniekcję antagonistów receptora D-2) hamuje *self-administration* amfetaminy drogą dożylną (22, 25, 38).

Wzmacniające mechanizmy różnych środków uzależniających

Biologiczne podłoże wzmacniającego działania leków jest poznane tylko fragmentarycznie i jak wspomniano, w znacznym stopniu wiąże się z mechanizmami dopaminergicznymi w strukturach limbicznych. Istnieją jednak istotne różnice w odniesieniu do poszczególnych leków i środków uzależniających. Działanie opioidów wynika, jak wspomniano uprzednio, z wpływu na specyficzne receptory

Tablica 1. *Leki, które mogą być spontanicznie pobierane (self-administration) przez szczury (wg 23)*

Leki psychostymulujące:
Kokaina
Amfetamina (d i l)
Metamfetamina
Metylfenidat
Apomorfiną
Nikotyna
Opioidy i środki zbliżone:
Heroina
Morfina
Metadon
Kodeina
Dihydromorfina
Meperydyna
Propoksyfen
Etonitazen
Nalbufina
Etylketazocyna
Butorfanol
Pentazocyna
Środki sedatywno-nasenne:
Flurazepam
Metoheksital
Pentobarbital
Amobarbital
Alkohol etylowy
Inne:
Fencyklidyna
Prokaina
ACTH

tory typu mi (22, 23). Selektowni agoniści tych receptorów, np. morfina, fentanyl i sulfentanyl wywołują efekt wzmacniający, natomiast agoniści drugiego głównego receptora - kappa (np. preparat U 50-488) wpływają awersyjnie. Wykazano to w badaniu reakcji preferencji miejsca (*place preference*) (22), czułego laboratoryjnego modelu wykazującego wzmacniające działanie leków (zwierzęta chętniej przebywają w tej części pomieszczenia, w której otrzymują środek wzmacniający, unikają go jednak, gdy podawany im jest środek o charakterze awersyjnym).

Opioidy są "samo-aplikowane" bezpośrednio do *nucleus accumbens*, a także do obszaru, w którym znajdują się ciała neuronów dopaminergicznych układu mezolimbicznego (obszar A-10). Dowodzi to udziału tych neuronów w działaniu tej grupy. Potwierdzają to doświadczenia wykazujące, że morfina nasila uwalnianie dopaminy w strukturach limbicznych. Antagonista receptorów opioidowych, nalokson, podawany w małych dawkach, nasila *self-administration* morfiny, co ma charakter reakcji kompensacyjnej (22, 23, 38).

Środki psychostymulujące. Wzmacniające działanie środków psychostymulujących (amfetamina, kokaina i in.) związane jest ściśle z aminami katecholowymi, szczególnie z dopaminą. Zahamowanie syntezy katecholamin, np. po podaniu alfa-metylo-p-tyrozyny osłabia wzmacniający wpływ tych środków (49). Małe dawki antagonistów receptorów dopaminergicznych nasilają samo-aplikowanie tych środków przez zwierzęta (co można tłumaczyć wspomnianym poprzednio mechanizmem kompensacyjnym), dawki większe mogą jednak osłabiać tę reakcję. Podanie neurotoksyny niszczącej neurony dopaminergiczne, 6-hydroksydopaminy (6-OH-DA) do *nucleus accumbens* osłabia samo-aplikowanie kokainy u szczurów, co dowodzi uszkodzenia mechanizmu wzmacniającego (22).

Wzmacniające działanie alkoholu

Wzmacniające działanie alkoholu w znacznym stopniu wiąże się z wpływem na układy

błonowe, tzw. receptory opioidowe i zostało stosunkowo najdokładniej zbadane.

Opioidy. Wzmacniające działanie morfiny i innych opioidów wynika z wpływu na recep-

katecholaminergiczne. Alkohol nasila aktywność neuronów noradrenergicznych i dopaminergicznych. Koncepcję dopaminergiczną potwierdza wykrycie uwalniania dopaminy przez alkohol w układzie limbicznym, zwłaszcza we wspomnianym *nucleus accumbens* (8). Ponadto ważne znaczenie dla wzmacniającego działania alkoholu może mieć interakcja z układami opioidowymi mózgu. Są to neurony działające za pośrednictwem peptydów opioidowych, takich jak β -endorfina, enkefalin i dynorfina. Alkohol zwiększa poziom β -endorfiny, a także enkefaliny metioninowej w ośrodkowym układzie nerwowym. Długotrwałe podawanie alkoholu u zwierząt nasila powinowactwo opioidów do receptorów delta, nie ma jednak wpływu na receptor mi. Zarówno morfina jak enkefaliny oraz β -dynorfina osłabiają picie alkoholu u zwierząt. Dowodzi to udziału nie tylko receptorów mi, lecz także receptorów kappa i delta w działaniu alkoholu (22, 47). Picie alkoholu hamowane jest także przez antagonistów opiatowych - nalokson i naltrekson (które budzą pewne nadzieje na postęp w farmakoterapii uzależnienia od alkoholu). Ich działanie może wynikać z osłabiania wzmacniających właściwości alkoholu.

Należy podkreślić, że w toku długotrwałego picia alkoholu mogą powstawać w organizmie związki endogenne, produkty kondensacji aldehydu octowego (metabolitu alkoholu) z aminami biogennymi lub kondensacji endogennych aldehydów (których stężenie w mózgu rośnie wskutek obecności aldehydu octowego) z aminami katecholaminowymi i indololaminami. W wyniku kondensacji aldehydów z katecholamidami powstają pochodne tetrahydroizochinolinoliny (TIQ), a wskutek reakcji z indoloaminami (serotonina) - pochodne beta-karbolinowe (BC) (37, 38). Badania doświadczalne na zwierzętach wykazały, że związki te mogą mieć stymulujący wpływ na preferencję i picie alkoholu (efekt taki uzyskano np. po podaniu do płynu mózgowo-rdzeniowego szczurów tetrahydropapaweroliny). Warto zauważyć, że tetrahydropapawerolina powstaje w maku lekarskim w procesie biosyntezy morfi-

ny. Pochodne beta-karboliny i TIQ (np. salsolinol) wykryto w mózgu zwierząt oraz w zwiększonych ilościach w płynie mózgowo-rdzeniowym i we krwi osób uzależnionych (37). Uważa się, że związki te mają istotne działania psychotropowe i są związane z wzmacniającym efektem alkoholu.

Rola neuronów noradrenergicznych

Noradrenalina (NA) odgrywa szczególną rolę w mechanizmie samodrażnienia (32, 50), jej znaczenie w działaniu wzmacniającym alkoholu może być więc poważne (3, 42). Alkohol wyraźnie stymuluje układ noradrenergiczny, np. zwiększa stężenie metabolitów noradrenaliny w płynie mózgowo-rdzeniowym i ich wydalanie w moczu. Szczególnie podatne na ten wpływ są osoby uzależnione (3). W zespole abstynencyjnym występuje silny wzrost aktywności neuronów NA w obszarze miejsca sinawego (*locus coeruleus*). Klonidyna, agonista hamujących autoreceptorów alfa-2 adrenergicznych, a także jej pochodne, np. lofeksydyna, osłabiają ten proces, czym można tłumaczyć korzystny wpływ tych leków na przebieg zespołów abstynencyjnych zarówno opioidowych, jak i alkoholowych (33).

Rola układu GABA-ergicznego

Mechanizmy GABA-ergiczne są także powiązane z mechanizmem uzależnienia od alkoholu. Alkohol nasila działanie GABA na receptor GABA-A (receptor ten zwiększa wnikanie jonów chloru do neuronów, co zwiększa polaryzację i procesy hamowania), zwiększa też wiązanie diazepam z receptorem benzodiazepinowym będącego częścią kompleksu receptorowego GABA-A (38, 43). Nowsze badania wykazały szczególne powinowactwo alkoholu do określonych podjednostek tego kompleksu tworzących receptor benzodiazepinowy (patrz dalej).

Antagonista receptora GABA-A, baklofen zmniejsza picie alkoholu u szczurów, podobnie (choć prawdopodobnie w wyniku nasilania awersyjnych smakowych cech alkoholo-

lu) działa pikrotoksyna, antagonistka kanału chlorowego (czyli "wykonawczego" składnika receptora GABA-A). Z kolei agoniści GABA-gamma-butyrolakton oraz acetylo-homotauryna (znana pod nazwą Acamprosate jako lek stosowany w uzależnieniu alkoholowym) także zmniejszają picie alkoholu w niektórych sytuacjach doświadczalnych (16, 43).

U osób uzależnionych od alkoholu, podobnie jak u zwierząt poddanych długotrwałemu działaniu alkoholu, spada stężenie GABA w płynie mózgowo-rdzeniowym. Osłabienie układu GABA-ergicznego może być przyczyną pojawiania się pobudzenia psychoruchowego i obniżenia progu drgawkowego.

Ostatnio wykryto znaczne powinowactwo alkoholu do podjednostki alfa-1, beta-2, gamma-2 receptora benzodiazepinowego wiążącego selektywnie wiązki należące do nowej generacji agonistów benzodiazepinowych, tzw. agonistów receptora omega-1 (6). Odkrycie to może stanowić poważny postęp na drodze do poznania molekularnych mechanizmów działania alkoholu i wyjaśnia charakter powiązania alkoholu z kompleksem receptora GABA-A-benzodiazepinowym. Wskazuje ponadto, że alkohol uważany powszechnie za substancję o działaniu mało specyficznym, posiada jednak charakterystyczne właściwości receptorowe.

NOWE KONCEPCJE UZALEŻNIENIA OD ALKOHOLU I JEGO FARMAKOTERAPII

Jak wynika z powyższych rozważań powstanie przymusu picia alkoholu może zależeć od zmian w kilku ogniwach mechanizmu wzmacniającego (np. neurony katecholaminergiczne, układy opioidowe, GABA). Istotną rolę odgrywać mogą wspomniane produkty kondensacji, za których pośrednictwem alkohol może wywierać działania ośrodkowe. Poznanie mechanizmu wzmacniającego działania alkoholu ma istotne znaczenie w rozwoju nowej strategii farmakoterapii uzależnienia. Opiera się ona na założeniu, że pa-

tomechanizm tego zjawiska rozwija się na tle zachwiania równowagi pomiędzy systemami wzmocnienia pozytywnego (nagrody) i negatywnego (kary). Niedoczynność tego pierwszego prowadzi do poszukiwania środków kompensujących niedostatek wzmocnienia - a więc środków o dużym potencjale wzmacniającającym. Z koncepcją tą zgodne są wyniki wielu badań doświadczalnych wskazujące na obniżenie aktywności limbicznego układu dopaminergicznego u zwierząt preferujących alkohol. Stwierdzono np. zmniejszenie liczby receptorów dopaminergicznych D-2 w układzie limbicznym (29), podobne zjawisko zaobserwowano także w prądkowiu, a więc w strukturze związanej głównie z regulacją procesów motorycznych. Występują zatem objawy niedoczynności procesów wzmocnienia w układzie limbicznym i osłabienie mechanizmów związanych z regulacją aktywności ruchowej. Istotnie, wykazano, że szczury preferujące alkohol zwiększają aktywność lokomotoryczną podczas picia alkoholu, u zwierząt tych narasta także stężenie metabolitów dopaminy w *nucleus accumbens* (8, 14, 21). Rozwój uzależnienia może więc kompensować dysfunkcję układów dopaminergicznych.

Za rolę hipofunkcji mezolimbicznego układu dopaminergicznego w mechanizmie preferencji alkoholu przemawiają także wyniki doświadczeń wskazujące, że poziom dopaminy w *nucleus accumbens* szczurów preferujących alkohol jest o ok. 30% niższy niż u zwierząt unikających alkoholu. Ponadto wstrzyknięcie antagonisty receptora D-2, sulpirydu do *nucleus accumbens* prowadzi do wzrostu picia alkoholu przez szczury. Można więc wysunąć przypuszczenie, że dysfunkcja neuronów dopaminergicznych jest ważnym, jeśli nie zasadniczym, powodem zwiększonej preferencji alkoholu. Dotyczy to także, co warto podkreślić, uzależnienia od opioidów oraz środków psychostymulujących.

Koncepcja niedoczynności dopaminergicznej, jakkolwiek bardzo atrakcyjna i wsparta wielu faktami, nie jest jednak pozbawiona

pewnych wątpliwości. Zmniejszenie liczby receptorów dopaminergicznych nie musi jednoznacznie dowodzić istnienia niedoczynności układu, może być np. reakcją kompensacyjną powstającą wskutek nadmiernej aktywacji neuronów i zwiększonego uwalniania neuroprzekaźnika. Może też, co podkreśla się ostatnio, dotyczyć autoreceptorów presynaptycznych (które mają charakter hamujący), sam układ może być zatem w stanie pobudzenia (44).

Poszukiwania nowych metod farmakoterapii uzależnień koncentrują się głównie, jak wspomniano, na środkach osłabiających wzmacniające działanie alkoholu i narkotyków oraz na wspomaganiu osłabionych endogennych mechanizmów wzmacniających przez preparaty mające własne działanie wzmacniające lecz mniejszy potencjał uzależniający. Przykładem tej drugiej strategii jest terapia metadonowa osób uzależnionych od opiatów. Można zastanawiać się jakie są szanse znalezienia substytutów alkoholu, mających zdolność zastąpienia wzmacniającego potencjału alkoholu i zahamowania przymusu picia. Takie związki musiałyby oczywiście mieć bardzo zbliżony, w sensie molekularnym, mechanizm działania do alkoholu bądź podobne powinowactwo do któregoś z jego istotnych ogniw. W pewnym stopniu działanie tego typu wykazują związki już znane - np. kwas gamma-hydroksymasłowy (GHB) oraz odwrotny agonista receptorów benzodiazepinowych - RO 154513 (sarmazenil). Ostatnie badania nad rolą receptora serotonergicznego 5-HT-3 stwarzają nowe możliwości rozwoju bardziej specyficznej terapii uzależnienia od alkoholu. Podobną wagę może mieć wykrycie dużego powinowactwa alkoholu do podjednostki receptora benzodiazepinowego alfa-1, beta-2, gamma-2 (6).

Układ renina-angiotenzyna-aldosteron a działanie alkoholu

Istnieją informacje wskazujące na znaczenie układu renina-angiotenzyna-aldosteron (RAA) w mechanizmie picia alkoholu. U

zwierząt aktywacja tego układu - np. w wyniku podawania diety niskosodowej i furosemidu wywołuje zahamowanie picia alkoholu (21, 44). Podobny efekt wywiera zaciśnięcie tętnicy nerkowej. Procedury te prowadzą, poprzez wzrost wydzielania reniny do zwiększenia poziomu angiotenzyny II (A-II). Wstrzyknięcie A-II szczurom powoduje zahamowanie picia alkoholu, efekt ten znosi antagonist receptorów angiotenzynowych, saralazyne (21). Sądzi się, że A-II wywiera wspomniane działanie poprzez swoiste receptory zlokalizowane w obrębie jądra pasma samotnego pnia mózgu (*area postrema-tractus solitarius*). Kontrowersyjny jest problem działania inhibitorów enzymu konwertującego (przekształcającego nieczynną angiotenzynę I do A-II). Leki te (np. kaptopryl, enalapryl, benazepryl), hamują picie alkoholu u zwierząt, efekt ten może jednak wynikać z nasilenia awersyjnego odczucia smakowego alkoholu (44). Ostatnio wykazano silny wpływ hamujący picie alkoholu po podaniu szczurom kapozydu (Capozid), mieszanki kaptoprylu z tiazydowym lekiem moczopędnym, hydrochlorotiazidem (36). Trudno określić, czy wynika to z wpływu diuretyku tiazydowego na wydzielanie reniny i angiotenzyny, czy z nasilenia awersyjnego oddziaływania smakowego. Wydzielanie A-II nasila niewątpliwie agonista receptorów β -adrenergicznych - salbutamol. Wykazano, że podanie go szczurom (także w formie inhalacji) osłabia znamienne picie i preferencje alkoholu (9).

Postępy i perspektywy farmakoterapii uzależnienia od alkoholu

Farmakoterapia uzależnienia od alkoholu dotyczy zarówno zespołów abstynencyjnych (w których tłumy się objawy nadmiernej pobudliwości różnych układów neuronalnych podawaniem różnych środków o działaniu hamującym, w tym przeciwdrgawkowych) jak i zapobiegania nawrotom picia. Ten drugi problem stanowi szczególnie interesujące zagadnienie w świetle rozważań przedstawionych

poprzednio. Zarysowują się bowiem nowe zasady i możliwości terapeutyczne, farmakologia znajduje się jednak dopiero w początkowej fazie ich opracowywania.

Kilka grup leków budzi szczególne zainteresowanie ze względu na ciekawe mechanizmy działania i nadzieje skuteczności klinicznej. Należą do nich w pierwszym rzędzie antagoniści kanału wapniowego, środki działające na układ serotonergiczny i na układ GABA-ergiczny, lista ta jednak niewątpliwie jest dłuższa. Leki o działaniu agonistycznym na układ dopaminergiczny nie znalazły szerszego zastosowania, co może wydawać się dziwne w świetle wyżej przedstawionych wyników doświadczalnych. Teoretycznie mogą one bowiem działać dzięki własnym wpływom wzmacniającym (np. bromokryptyna) konkurując z takim działaniem alkoholu. Z kolei antagoniści receptorów dopaminergicznych (leki neuroleptyczne) teoretycznie mogą zmniejszać wzmacniające działanie alkoholu. Zastosowanie bromokryptyny nie przyjęło się jednak głównie ze względu na działania niepożądane (wymioty, zaburzenia krążenia, zaburzenia hormonalne). Leki blokujące układ dopaminergiczny, a więc leki neuroleptyczne, okazały się natomiast raczej skuteczne w tłumieniu zaburzeń psychicznych związanych z uzależnieniem (18, 46). Obarczone są też licznymi wpływami niepożądanymi, szczególnie właściwością obniżania progu drgawkowego.

Antagoniści kanału wapniowego

Antagoniści kanału wapniowego (AKW) są grupą niejednorodną pod względem chemicznym. Głównymi przedstawicielami są pochodne 1,4-dihydropirydyny (DHP) jak nifedypina, nimodypina, nitrendypina, nikardypina (24, 34). Inne leki to pochodne papaweryny (werapamil, galopamil) i benzotiazepiny (diltiazem). Wapń odgrywa niezwykle ważną rolę w czynności komórek, w tym także neuronów (aktywacja neuronów, uwalnianie neuroprzekazników). W błonie komórkowej normalnie dla wapnia nieprzepuszczalnej istnieje kilka grup kanałów wapniowych. Najważniejsze to

te, które aktywują się (otwierają dla jonów wapnia wnikaających zgodnie z gradientem stężeń do wnętrza komórki) w wyniku depolaryzacji, czyli kanały zależne od potencjału oraz te, które aktywowane są poprzez receptory dla niektórych substancji neuroprzekaznikowych i neuromodulacyjnych (np. pobudzających aminokwasów), czyli kanały wapniowe zależne od receptora. Kanały zależne od potencjału dzielą się na kilka typów, wśród których najlepiej poznane i farmakologicznie opracowane są kanały L. Wspomniane leki są właśnie antagonistami kanałów L. Są stosowane powszechnie w chorobach układu krążenia (nadciśnienie, dławica piersiowa, zaburzenia rytmu), jakkolwiek ich działanie jest znacznie szersze i dotyczy także wpływu na ośrodkowy układ nerwowy. Wywierają np. działanie przeciwdrgawkowe oraz przeciwłękowe (np. hamują objawy lęku u zwierząt w zespole abstynencyjnym alkoholowym). Pojedyncze dawki alkoholu hamują napływ wapnia do komórek, natomiast podawanie przewlekłe wywołuje, jak wspomniano, wzrost liczby kanałów L w neuronach i zwiększenie stężenia wapnia wewnątrzkomórkowego (13, 34). Badania laboratoryjne (także prowadzone w naszej pracowni) wykazały, że nifedypina i inni AKW osłabiają rozwój tolerancji na niektóre działania alkoholu oraz zmniejszają reakcje lękowe u szczurów w zespole abstynencyjnym, a także inne objawy tego zespołu, jak drżenia i napady drgawek (24). Wykazano także, że środki te mogą zmniejszać natężenie objawów abstynencyjnych (w tym wymienionych wyżej) u ludzi uzależnionych od alkoholu. Na uwagę zasługuje jednak szczególnie wykazanie hamowania przez AKW picia alkoholu u zwierząt wysoce preferujących alkohol. Werapamil hamuje preferencję alkoholu u małp, pochodne dihydropirydyny (nifedypina, nikardypina, isradypina) zmniejszają, w świetle wielu badań, picie alkoholu u silnie preferujących szczurów (11, 13, 24, 34). Wydaje się więc, że pochodne dihydropirydyny i inni AKW mogą hamować zarówno objawy uzależnienia fizycznego, jak i psychicznego (34).

Zmniejszanie preferencji alkoholu przez AKW wynikać może z interakcji tych związków z mechanizmami i kanałami wapniowymi. Wskazują na to wyniki wielu badań laboratoryjnych. Na przykład nowsze badania wykazały, że pochodne DHP - nimodypina i isradypina osłabiają wzmacniające działania kokainy i amfetaminy u zwierząt (34, 51). Donoszono też o hamującym wpływie nifedypiny na euforyzujące właściwości kokainy u ludzi (34). Działanie antagonistów kanału wapniowego dotyczyć może bezpośrednio mechanizmów wzmacniających - wykazano bowiem, że isradypina hamuje uwalnianie dopaminy przez kokainę, morfinę i alkohol w obszarze brzuszno-prądkowia (czyli *nucleus accumbens*) (51). Nasze badania wykazały, że niektórzy AKW, np. nifedypina i diltiazem hamują niektóre pobudzające efekty psychomotoryczne agonistów receptorów dopaminergicznych, nasilają przy tym hamujące działania neuroleptyków (a więc antagonistów receptorowych) (34). Interakcja z układem dopaminergicznym wydaje się więc mieć istotne znaczenie w hamowaniu przez antagonistów kanału wapniowego działania wzmacniającego (a w konsekwencji - uzależniającego) zarówno alkoholu jak i innych środków uzależniających.

Antagoniści kanału wapniowego wpływają mogą, jak wspomniano, nie tylko na uzależnienie psychiczne, lecz także na objawy uzależnienia fizycznego. U zwierząt uzależnionych osłabiają drgawki audiogenne i inne objawy zespołu abstynencyjnego, np. wspomniane reakcje lękowe (34). Podkreślić trzeba, że większość AKW wykazuje wyraźne działania ośrodkowe, w tym przeciwlękowe i przeciwdrgawkowe. Antagoniści kanału wapniowego zmniejszać mogą neurotoksyczne następstwa długotrwałej intoksykacji alkoholowej. W naszych badaniach stwierdziliśmy, że nifedypina i isradypina zapobiegają zaburzeniom procesu uczenia (nabywania odruchu unikania) u szczurów poddanych długotrwałemu działaniu alkoholu (Kostowski i Obe-rsztyń, dane nie publikowane). Może to wiązać

się z zapobieganiem przez AKW przeładowaniu neuronów wapniem podczas chronicznego działania dużych dawek alkoholu, trudno też wykluczyć działanie pośrednie, poprzez zwiększenie przepływu mózgowego.

Badania kliniczne potwierdzają jednak tylko w pewnym stopniu skuteczność antagonistów kanału wapniowego w leczeniu uzależnienia od alkoholu. Dobrze udokumentowanych prób klinicznych jest bardzo niewiele i brak, jak dotychczas, przekonujących dowodów wskazujących na hamowanie nawrotów picia. Wskazane są więc dalsze badania tej grupy.

Agoniści i antagoniści receptorów dopaminergicznych

Dopamina, jak wspomniano, odgrywa ważną rolę w działaniach alkoholu. Alkohol nasila uwalnianie dopaminy z neuronów i stymuluje czynność bioelektryczną neuronów dopaminergicznych układu mezolimbicznego. Jednak podczas zespołu abstynencyjnego dochodzi do drastycznego spadku aktywności tego układu. Zarazem rośnie wrażliwość postsynaptycznych receptorów dopaminergicznych, co może mieć charakter reakcji adaptacyjnej.

Badania laboratoryjne oraz kliniczne (2, 25) wykazały, że agoniści dopaminergiczni: bromokryptyna i apomorfina hamują picie alkoholu. Wykazano także podobne działanie innego selektywnego agonisty receptorów D-2, quinpirolu u zwierząt. Szczególne nadzieje wiązano z bromokryptyną, która podawana w dawce 2,5-5,0 mg/dziennie wydaje się redukować, jak podawano (2), picie alkoholu u osób uzależnionych. Mechanizm tego działania nie został dostatecznie wyjaśniony. Uważa się, że bromokryptyna tłumii preferencję i przymus picia ze względu na własne właściwości wzmacniające, najprawdopodobniej poprzez nasilanie neuroprzeżywalności dopaminergicznego. Stosowanie bromokryptyny oraz w pewnym stopniu podobnie działającej apomorfiny nie przyjęło się jednak szerzej, głównie ze względu na wspomniane już działania niepożądane (18, 33, 46).

Spośród antagonistów receptorów dopaminergicznych na uwagę zasługuje nowszy lek neuroleptyczny z grupy tzw. podstawionych benzamidów, tiapryd. Pomaga on w niektórych sytuacjach w utrzymaniu abstynencji, szczególnie u osób z objawami lęku i zaburzeniami nastroju (41).

Leki wpływające na układ serotonergiczny

Serotonina w przeciwieństwie do katecholamin wydaje się wywierać wpływy awersyjne, uważa się także, że niektóre typy nerwic, np. lęk napadowy, wynikają, w pewnym przynajmniej stopniu, z nadczynności serotonergicznego. Wykazano wielokrotnie w różnych badaniach doświadczalnych (12, 26, 30, 35, 36), że związki nasilające przekazywanie serotonergiczne zmniejszają preferencję i picie alkoholu. Dotyczy to inhibitorów wychwytu 5-HT (np. fluoksetyna, fluoksamina, sertralina), środków uwalniających serotoninę z neuronów (fenfluramina), prekursorów serotoniny (5-hydroksytryptofan oraz tryptozyna) i rozmaitych agonistów receptorów serotoninowych. Na uwagę zasługują badania nad prekursorem serotoniny, tryptozyną (pochodna 5-hydroksytryptofanu) wykazujące, że podawanie dawki 100 mg/kg szczurom preferującym alkohol zmniejsza picie o ponad 40% (12). Należy też podkreślić, że u zwierząt preferujących alkohol obserwowano osłabienie funkcji układu serotonergicznego. Na przykład szczury linii P (*Preferring*) oraz FH (*Fawn Hooded Rats*) mają o ok. 20% niższe stężenie serotoniny i jej głównego metabolitu, kwasu 5-hydroksyindolooctowego (5-HIAA) w mózgu (35, 36, 39). Stwierdzono u tych zwierząt również zmniejszoną liczbę neuronów serotonergicznym w jądrach szwu (*raphe*) oraz wyraźne zmiany w gęstości niektórych receptorów 5-HT, w tym spadek liczby presynaptycznych receptorów 5-HT-1B (co odzwierciedla zmniejszenie liczby neuronów) i wzrost liczby receptorów postsynaptycznych 5-HT-1A (co może odzwierciedlać proces adaptacyjny). Wydaje się zatem, że osłabienie

funkcji serotonergicznego nasila picie alkoholu, a wzmocnienie funkcji tego układu wywiera efekt przeciwny.

Szczególne zainteresowanie klinicystów budzą antagoniści wychwytu serotoniny jako potencjalne leki hamujące zależność psychiczną. Badania doświadczalne wskazują na hamujący wpływ tych środków na picie alkoholu przez zwierzęta laboratoryjne (30, 35, 39). Wyniki badań klinicznych są również dość zachęcające. Wykazano hamujący wpływ zimelidyny (wycofanej przed kilku laty z lecznictwa psychiatrycznego ze względu na działania niepożądane), citalopramu, fluoksetyny i wikaliny na picie alkoholu przez osoby uzależnione (18, 20, 31, 46). Najwięcej prób klinicznych wykonano z dwoma inhibitorami wychwytu 5-HT: fluoksetyną i fluoksaminą. W latach 1986-92 opublikowano wyniki czterech prób kontrolowanych z fluoksetyną wykazujące spadek picia alkoholu o kilkanaście procent u osób uzależnionych otrzymujących dzienną dawkę od 20 do 80 mg przez okres 4-9 tygodni (20). Z fluoksaminą wykonano w tym czasie trzy większe próby kontrolowane wykazując zmniejszenie głodu alkoholu, wydłużenie okresów abstynencyjnych i redukcji towarzyszących uzależnieniu objawów depresyjnych. Na uwagę zasługują wyniki badań nad citalopramem, który w dawce dziennej 40 mg osłabia przymus picia i konsumpcję alkoholu o ok. 18% uzależnionych (31). Korzystny efekt uzyskano także łącząc wspomniane leki z terapią psychosocjalną. Wskazuje się jednak, że związki nasilające neurotransmisję serotonergiczną, szczególnie antagoniści wychwytu, mogą hamować łaknienie (działać anorektycznie), mechanizm działania wydaje się zatem być mało specyficzny (30, 46).

Warto dodać, że serotonina nasila wydzielanie reniny, która z kolei indukuje powstanie angiotenzyny II, związku hamującego picie alkoholu. Hamowanie picia alkoholu przez różne środki nasilające przekazywanie serotonergiczne może zatem wiązać się, przynajmniej w pewnej mierze, z tym mechanizmem (21).

Hamujący wpływ na wychwyt neuronalny serotoniny wykazują niemal wszystkie klasyczne, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne. Są one również stosowane w zapobieganiu picia alkoholu, szczególnie u osób z "pierwotną" depresją (lub występującą niezależnie), są jednak mniej skuteczne w leczeniu "alkoholizmu pierwotnego". Wywierają ponadto wiele działań niekorzystnych (zaburzenia układu krążenia, silne interakcje z alkoholem) (18).

Ostatnio prowadzi się badania z selektywnymi agonistami różnych podtypów receptorów serotoninergicznych, a więc lekami o bardziej selektywnym działaniu. Poznano obecnie kilka typów receptorów serotoninergicznych: 5-HT-1, 5-HT-2, 5-HT-3 i 5-HT-4, opisano także dalsze hipotetyczne grupy (5-HT-5, 5-HT-6 i 5-HT-7).

Liczne badania doświadczalne, w tym także wykonywane w naszym laboratorium, wykazują hamujący wpływ agonistów receptora 5-HT-1A na picie i preferencję alkoholu (26, 39). Działanie takie wykazują buspiron (stosowany od niedawna w lecznictwie jako niebenzodiazepinowy lek przeciwłękowy) oraz pochodna tetraliny 8-OHDPAT. Prace kliniczne potwierdzają tylko do pewnego stopnia jego skuteczność, szczególnie u uzależnionych z dużym nasileniem lęku (18, 46). Receptory 5-HT-1A zlokalizowane są postsynaptycznie w neuronach hipokampa i innych struktur limbicznych wpływając hamująco na ich czynność, mogą też mieścić się na neuronach serotoninergicznych (jako autoreceptory) hamując ich czynność bioelektryczną (26).

Ostatnio podkreśla się znaczenie receptorów typu 5-HT-3 w działaniu alkoholu i w rozwoju farmakoterapii uzależnienia od alkoholu i innych środków (5, 27, 39, 40). Receptory te zlokalizowane są m. in. na neuronach dopaminergicznych w strukturach limbicznych i mogą nasilać wydzielanie tego neuroprzekaźnika (choć mechanizm tego zjawiska nie został bliżej poznany). Alkohol zwiększa działanie serotoniny na receptor 5-HT-3, jest więc prawdopodobne, że nasila

uwalnianie dopaminy za jego pośrednictwem. Poznano wiele związków o właściwościach antagonistycznych w stosunku do receptora 5-HT-3, np. ondansetron, tropisetron, granisetron. Okazało się, że wywierają one hamujący wpływ na niektóre działania alkoholu i innych środków uzależniających, np. hamują ich wpływ na uwalnianie dopaminy (5, 17). W wyniku tego wpływu antagoniści 5-HT-3 mogą osłabiać wzmacniające działania alkoholu i opioidów. Stwierdzono także, że zmniejszają pobudzający wpływ kokainy i amfetaminy na aktywność ruchową u szczurów (5, 39). W badaniach na zwierzętach (prowadzonych także w naszym laboratorium) stwierdzono hamujący wpływ ondansetronu, tropisetronu i innych antagonistów 5-HT-3 na preferencję i konsumpcję alkoholu. Wykazaliśmy m. in. znamienne statystycznie obniżenie picia alkoholu u szczurów Wistar, po podaniu bardzo małej dawki tropisetronu (0,001 mg/kg). Preparat ten hamuje także nasilenie drgawek audiogennych u zwierząt uzależnionych po odstawieniu alkoholu (27). Nasze nowsze badania wykazują, że tropisetron może osłabiać także rozwój tolerancji na niektóre działania alkoholu. Stwierdziliśmy także, że tropisetron hamuje picie alkoholu po mikroinjekcjach do takich struktur mózgu, jak *nucleus accumbens* i ciało migdałowate. Przemawia to za limbicznym mechanizmem działania antagonistów 5-HT-3. Wstępne badania kliniczne wykonane na 71 osobach uzależnionych od alkoholu wykazały osłabienie picia alkoholu o ok. 20% w wyniku podawania ondansetronu w dawce 0,25 mg dziennie przez 6 tygodni (40).

Rola receptorów 5-HT-3 w działaniu alkoholu stanowi problem szczególnie interesujący. Wyrażna, chociaż wciąż słabo zbadana, interakcja alkoholu z tymi receptorami stwarza nadzieję na bliższe poznanie mechanizmu działania alkoholu i na rozwój farmakoterapii. Badania prowadzone w naszym laboratorium mają obecnie na celu stwierdzenie, czy agonści receptora 5-HT-3 stanowiąc mogą substytut alkoholu (podobnie jak metadon w wypadku morfiny i heroiny). Sugestia ta opie-

ra się m. in. na opisanych niedawno wynikach badań nad tzw. różnicowaniem bodźca (*drug discrimination*). Wykryto mianowicie, że antagoniści receptora 5-HT-3 nie są "odróżniane" przez szczury w tym teście, co przemawia za podobnym subiektywnym odczuwaniem alkoholu i agonistów 5-HT-3 (17). Dowodzi to ścisłego związku receptora 5-HT-3 z działaniami alkoholu.

Inne środki stosowane w leczeniu uzależnienia od alkoholu

Grupa środków próbowanych w leczeniu uzależnienia alkoholowego jest dość duża, większość z nich nie spełnia jednak oczekiwań, jakie początkowo z nimi wiązano (18, 46). Należą do nich m. in. sole litu. Lit hamuje komórkowe reakcje związane z pobudzeniem receptorów adrenergicznych alfa-1 (układ fosfatydyloinozytolu), nasila też w pewnym stopniu neuroprzekaznictwo serotoninergiczne, z mechanizmami tymi można by więc teoretycznie wiązać potencjalne właściwości kliniczne leku.

Lit (węglan litu) stosowany jest z dobrym skutkiem w profilaktyce chorób afektywnych, wykazuje szczególnie działanie przeciwmaniakalne. Donoszono o skuteczności tego leku w leczeniu uzależnienia alkoholowego, np. w utrzymywaniu abstynencji w okresie 18-miesięcznej obserwacji (10, 15). Obecnie przeważa pogląd, że jakkolwiek lit może być użyteczny w leczeniu osób z zaburzeniami nastroju (zwłaszcza w łagodzeniu niektórych zaburzeń w okresie detoksykacji), nie wpływa decydująco na sam proces uzależnienia. Badania wykonane metodą podwójnej ślepej próby na ponad 450 pacjentach nie wykazały przewagi wpływu litu nad placebo na częstość picia i inne parametry uzależnienia (np. liczbę hospitalizacji związanych z alkoholem) u osób depresyjnych i niedepresyjnych (10, 15, 28, 33).

Klonidyna i jej pochodne (np. lofeksydyna), agoniści hamujących receptorów adrenergicznych alfa-2, osłabiają napięcie zespołów abstynencyjnych opiatowych oraz alkoholowych (46). Wiąże się to z hamowaniem przez

te leki aktywności bioelektrycznej neuronów noradrenergicznych mózgu (silnie pobudzonych, jak wspomniano w okresie zespołu abstynencyjnego). Nie ma jednak dowodów (i w pewnym stopniu też teoretycznych przesłanek) wskazujących na ich skuteczność w uzależnieniu psychicznym u ludzi.

Hamujący wpływ na picie alkoholu u zwierząt wykazują neuropeptydy - cholecystokini-na (CCK 8 i jej niektóre analogi) oraz bombesyna. Podobny, chociaż kontrowersyjny w sensie określenia mechanizmu, a także ewentualnej skuteczności klinicznej wpływ na picie alkoholu wykazują antagoniści konwertazy angiotenzynowej (leki hamujące syntezę angiotenzyny II, stosowane szeroko w leczeniu chorób układu krążenia). Zainteresowanie budzi wspomniane połączenie kaptoprylu z tiazydowym diuretykiem, hydrochlorotiazidem (Capozid), określenie skuteczności tego leku wymaga jednak dalszych badań. Donoszono też o hamującym działaniu kalcytoniny, peptydu wpływającego na wbudowywanie wapnia do kości. Badania te wymagają także potwierdzenia (np. są wątpliwości co do swoistości wpływu kalcytoniny), trudno też przewidywać, czy mogą one mieć znaczenie praktyczne.

Ostatnio stwierdzono hamujący wpływ pochodnej kwasu gamma-aminomasłowego, kwasu gamma-hydroksymasłowego (GHB) stosowanego w formie gamma-butyrolaktonu na picie alkoholu u zwierząt laboratoryjnych (16). Wspomniany związek pełni, jak się wydaje, funkcję samodzielnego neuroprzekaznika i występuje w strukturach limbicznych i w prążkowie. Wstępne badania kliniczne (16) wykazały zmniejszenie przymusu picia u osób uzależnionych podczas 3-miesięcznego stosowania leku w dawce dziennej 50 mg/kg. Mechanizm działania kwasu gamma-hydroksymasłowego jest niejasny. Związek ten, w przeciwieństwie do kwasu gamma-aminomasłowego, nie wpływa na receptory GABA-A. Wykazuje jednak powinowactwo do receptorów glutaminergicznych typu NMDA (16). Podobnie do alkoholu, GHB zwiększa aktyw-

ność bioelektryczną neuronów dopaminergicznych układu mezolimbicznego. Niektórzy badacze uważają, że ze względu na wiele podobieństw do alkoholu może on służyć jako jego zastępstwo w terapii substytucyjnej. Zbliżony w działaniu do GHB jest agonista GABA, acetylo-homotauryna (Acamprosate), stosowany w niektórych krajach w utrzymywaniu abstynencji (18).

Nadzieję budzić mogą, jak poprzednio wspomniano, nowe niebenzodiazepinowe leki wpływające na podtyp receptora benzodiazepinowego omega-1, a raczej na podjednostkę alfa-1, beta-2, gamma-2 (sprawa nazewnictwa podtypów receptora benzodiazepinowego nie została ostatecznie ustalona), takie jak zolpidem i alpidem. Jak wspomniano poprzednio, stwierdzone niedawno wysokie powinowactwo alkoholu do tej konfiguracji receptorowej. Ten interesujący problem wymaga jednak dalszych badań (6).

Działanie alkoholu na układ dopaminergiczny hamowane jest przez antagonistę (niekonkurencyjnego) receptora glutaminergicznego

Tablica 2. Najważniejsze leki badane doświadczalnie i próbowane klinicznie w celu hamowania przymusu picia i zapobiegania jego nawrotom

Środki nasilające awersyjne efekty związane z alkoholem:	Środki o własnym działaniu wzmacniającym:
Disulfiram	Bromokryptyna
Karbaminonitryl wapnia	Agoniści opiatowi*
Cyjanamid wapniowy	Środki GABA-ergiczne (gamma-butyrolakton, acetylo-homotauryna)
Metronidazol	
Apomorfin ¹ *	Inne:
Inhibitory konwertazy A-II (?)	Angiotenzyna (A-II)*
	Inhibitory konwertazy A-II*
Środki hamujące wpływ alkoholu na układy wzmocnienia:	Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne ²
Naltrekson*	Leki neuroleptyczne ²
Nalokson*	Antagoniści receptora NMDA*
Buprenorfina*	Kalcytonina*
Leki serotonergiczne	Analogi wazopresyny*
Antagoniści wychwytu 5-HT	Cholecystokinina (CCK) i jej analogi*
Środki uwalniające 5-HT (fenfluramina i in.)	Bombezyzna*
Prekursory 5-HT (5-HTP, tryptozyna)*	Prostaglandyna PGE*
Antagoniści receptora 5-HT-3 (ondansetron, tropisetron)	Beta-adrenolityki ²
Sole litu	Benzodiazepiny ⁴
Tianeptyna ³ *	
Antagoniści kanału wapniowego	

*środki badane laboratoryjnie na zwierzętach

1 ma też działanie wzmacniające

2 działają głównie na zaburzenia psychiczne u osób uzależnionych

3 środek nasilający wychwyty neuronalny 5-HT

4 wyłącznie efekt przeciwlękowy, wskazane tylko krótkotrwałe stosowanie

nego typu NMDA, preparat MK-801. Niektóre badania, także wykonane w naszym laboratorium (7), wskazują na udział tego receptora w rozwoju objawów zespołu abstynencyjnego. Nie można też wykluczyć udziału receptorów glutaminergicznych we wzmacniającym wpływie alkoholu, problem ten wymaga jednak dalszych badań.

Dalsze badania kliniczne i laboratoryjne są niezbędne dla ustalenia skuteczności omawianych środków w leczeniu uzależnienia alkoholowego. Podkreśla się jednak poważne trudności metodologiczne utrudniające często interpretację (46). Wiadomo bowiem, że niektórzy pacjenci mogą dążyć do picia alkoholu w celu łagodzenia objawów związanych z problemami psychiatrycznymi, z drugiej strony problemy te mogą być wywołane długotrwałym picciem alkoholu. Konfliktowe rezultaty uzyskiwane z solami litu mogą wiązać się właśnie z tym zagadnieniem.

Leczenie uzależnienia od alkoholu jest wciąż zbyt konserwatywne i ma z konieczności głównie charakter objawowy. Przyczyną niedoskonałości farmakoterapii jest oczywiście wciąż niedostateczny stan wiedzy o patomechanizmie uzależnień, jednak badań klinicznych nad nowymi potencjalnymi lekami prowadzi się stosunkowo niewiele. Wydaje się, że wykazanie wyraźnego wpływu alkoholu na kanały jonowe powiązane z konkretnymi receptorami neuroprzekaznikowymi (receptor 5-HT-3, wspomniany podtyp receptora benzodiazepinowego), stwarza nowe perspektywy rozwoju farmakoterapii. Teoretycznie przybliża się możliwość wprowadzenia farmakoterapii bardziej swoistej niż dotychczas. Szczególnie ciekawe mogą być wyniki badań z agonistami wspomnianych receptorów (np. zolpidemem i alpidemem), a więc z "ligandami" podjednostki receptora benzodiazepinowego, do którego powinowactwo wykazuje alkohol. Nie ulega wątpliwości, że badania nad tymi związkami, podobnie jak nad agonistami receptora 5-HT-3, powinny zostać podjęte jak najszybciej.

Tabela 2 przedstawia wykaz najważniejszych środków badanych doświadczalnie na zwierzętach oraz wypróbowywanych w klinikach w celu hamowania przymusu picia i zapobiegania jego nawrotom.

PIŚMIENNICTWO

1. Blum K., Noble E.P., Sheridan E.P.: Association of the A1 allele of the D-2 dopamine receptor gene and alcoholism. *JAMA* 1990, 4, 409-416.
2. Borg A.: Bromocriptine in the prevention of alcohol abuse. *Acta Psychiatrica Scand.* 1983, 68, 100-110.
3. Borg S., Kvande H., Sedvall G.: Central norepinephrine metabolism during alcohol intoxication in addicts and healthy volunteers. *Science* 1989, 213, 1135-1137.
4. Cloninger C.R.: Neurogenetic adaptive mechanisms in alcoholism. *Science* 1987, 236, 410-416.
5. Costall B., Domeney A.M., Kelly M.E., Naylor R.J.: The effects of 5-HT-3 receptor antagonists in models of dependency and withdrawal. W: Taberner P.V., Badaway A.A. (red.): *Advances in Biological Alcohol Research*. Pergamon Press, Oxford 1990, 269-273.
6. Criswell H.E., Sinsin P., Duncan G., McCown T., Herbert J., Morrow L., Breese G.R.: Molecular basis for regionally specific action of ethanol on gamma-aminobutyric acid-A receptors: Generalization to other ligand-gated ion channels. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1993, 267, 522-537.
7. Danysz W., Dyr W., Jankowska E., Głażewski S., Kostowski W.: The involvement of NMDA receptors in acute and chronic effects of ethanol. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 1992, 16, 499-504.
8. Di Chiara G., Imperato A.: Drug abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentration in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1988, 85, 5274-5278.
9. Docherty J.M., Harding S., Grupp L.A.: Reduction of ethanol intake by aerosol inhalation of a B-adrenergic agonist. *New Route New treatment approach. Alcohol. Clin. Exp. Res.* 1993, 17, 1051-1055.
10. Dorus W., Ostrow D.G., Anton R.: Lithium treatment of depressed and nondepressed alcoholics. *JAMA* 1989, 262, 1646-1652.
11. Dyr W., Krząścik P., Kostowski W.: Comparative study of nifedipine and isradipine in animal models of alcohol dependence. *Pol. J. Pharmacol.* 1993, 45, 369-379.
12. Emouf D., Daoust M., Poulain D., Narcisse G.: Triptosine, an 1-hydroxytryptophan derivative reduces alcohol consumption in alcohol-preferring rats. *Alcohol & Alcoholism* 1992, 27, 273-276.
13. Fadda D., Garau B., Colombo B., Gessa L.: Isradipine and other calcium channel antagonists attenuate ethanol consumption in ethanol-preferring rats. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 1992, 16, 449-452.

14. Fadda F., Mosca E., Colombo G., Gessa G.L.: Effect of spontaneous ingestion of ethanol on brain dopamine metabolism. *Life Sci.* 1989, 44, 281-287.
15. Fuente de la J.R., Morse R.M., Niven R.G., Ilstrup D.M.: A controlled study on lithium carbonate in the treatment of alcoholism. *Mayo Clinic. Proc.* 1989, 64, 177-180.
16. Gessa G.L., Diana M., Fadda F., Colombo G.: Gamma hydroxybutyric acid (GHB) for treatment of ethanol dependence. *European Neuropsychopharmacology* 1993, 3, 224-225.
17. Grant K.A., Barret J.E.: Blockade of the discriminative stimulus effects of ethanol with 5-HT-3 receptor antagonists. *Psychopharmacology* 1991, 104, 451-456.
18. Habrat B.: Współczesne metody i perspektywy farmakologicznego zapobiegania nawrotom picia alkoholu. *Alkoholizm i Narkomanie* 1991, 8, 26-38.
19. Habrat B.: Klasyfikacja alkoholizmu wg Cloningera. *Postępy Psychiatrii i Neurologii, IPiN, Warszawa* 1992, 1, 155, 160.
20. Habrat B.: Selektywne inhibitory wychwytu serotoniny (SI-5-HT) w leczeniu uzależnienia od alkoholu. *Leki Psychotropowe* 1991, 1, 49-58.
21. Hubbel C.L., Chrisbacher E., Bilsky E., Reid L.D.: Manipulation of renin-angiotensin system and intake of a sweetened alcoholic beverages among rats. *Alcohol* 1992, 9, 53-62.
22. Koob G.F.: Neurobiological sites for drug dependence. W: Racagni G. i wsp. (red.): *Biological Psychiatry. Excerpta Medica* 1991, 2, 36-40.
23. Koob G.F., Vaccarino F., Amalric M., Bloom F.: Positive reinforcement properties of drugs: search for neural substrate. W: Engel J., Orelands L. (red.): *Brain Reward System and Abuse*. Raven Press, New York 1987, 35-40.
24. Kostowski W.: Perspektywy zastosowania antagonistów kanału wapniowego w leczeniu zależności alkoholowej. *Pol. Tyg. Lek.* 1990, 45, 109-112.
25. Kostowski W., Pucilowski O.: Ośrodkowe mechanizmy dopaminergiczne a działanie alkoholu etylowego. *Psychiat. Pol.* 1989, 23, 200-206.
26. Kostowski W., Dyr W.: Effects of 5-HT-1A receptor agonists on ethanol preference in the rat. *Alcohol* 1992, 9, 283-286.
27. Kostowski W., Dyr W., Krzączek P.: The abilities of 5-HT-3 receptor antagonist, ICS 205-930 to inhibit alcohol preference and withdrawal seizures in rats. *Alcohol* 1993, 10, 369-373.
28. Lejoyneux M., Ades J.: Prescription du lithium chez les alcooliques. *La Presse Medicale* 1991, 20, 1176-1179.
29. McBride W.J., Chernet E., Dyr W., Lumeng L., Li T.-K.: Densities of dopamine D-2 receptors are reduced in CNS regions of alcohol-preferring rats. *Alcohol* 1993, 10, 387-390.
30. Naranjo C.A., Bremner K.E.: Clinical pharmacology of serotonin altering medications for decreasing alcohol consumption. W: Taberner P.V., Badaway A.A. (red.): *Advances in Biomedical Alcohol Research*. Pergamon Press, Oxford 1990, 221-230.
31. Naranjo C.A., Poulos C.X., Bremner K.E., Lanctot K.: Citalopram decreases desirability, liking and consumption of alcohol in alcohol-dependent drinkers. *Clin. Pharmacol. Trends.* 1992, 51, 729-739.
32. Olds M.E., Fobes J.L.: The central basis of motivation: Intracranial self-stimulation studies. *Ann. Rev. Psychol.* 1981, 32, 523-574.
33. Peachey J.E., Naranjo C.A.: The role of drugs in the treatment of alcoholism. *Drugs* 1984, 27, 171-182.
34. Pucilowski O.: Psychopharmacological properties of calcium channel inhibitors. *Psychopharmacology* 1992, 109, 12-29.
35. Rezvani A., Overstreet D.H., Janowsky D.S.: Drug-induced reductions in ethanol intake in alcohol preferring and fawn-hooded rats. *Alcohol & Alcoholism* 1991, suppl. 1, 433-437.
36. Robertson J., Harding S., Grupp L.: Captopril and hydrochlorothiazide (Capoten) combine to enhance the reduction in voluntary alcohol intake in rats. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 1993, 17, 951-954.
37. Rommelspacher H., Schmidt L.G.: Involvement of condensation products in the process of alcohol addiction. W: Racagni G. i wsp. (red.): *Biological Psychiatry. Excerpta Medica* 1991, 2, 44-46.
38. Samson H.H., Harris R.A.: Neurobiology of alcohol abuse. *Trends in Pharmacol. Sciences* 1992, 13, 206-209.
39. Sellers E.M., Higgins G.A., Sobell M.B.: 5-HT and alcohol abuse. *Trends in Pharmacol. Sciences* 1992, 13, 69-75.
40. Sellers E.M., Romach M.K., Frecker R.C., Higgins G.A.: Efficacy of 5-HT-3 antagonist, ondansetron in addictive disorders. W: Racagni G. i wsp. (red.): *Biological Psychiatry. Excerpta Medica* 1991, 2, 294-297.
41. Shaw G.K., Majdumar S.K., Waller S., McGarvie J., Dunn G.: Tiapride in the long-term management of alcoholics of anxious or depressive temperament. *Br. J. Psychiatry* 1987, 150, 164-168.
42. Smith B.R., Amit Z.: Catecholaminergic involvement in regulating voluntary ethanol intake through the modification of its primary reinforcing properties. In: *Progress in Catechol. Res. Part B.* (red.: M. Sandler, A. Dahlstrom, R. Belmaker), Allan R. Liss, New York 1988, 447-451.
43. Smith B.R., Romidoux J., Amit Z.: GABA-ergic involvement in the acquisition of voluntary ethanol intake in laboratory rats. *Alcohol & Alcoholism* 1992, 27, 227-231.
44. Steward R.B., Perlanski E., Tech D., Grupp L.A.: Ethanol as a reinforcer for rats: Factors of facilitation and constraint. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 1988, 12, 599-608.
45. Uhl G., Blum K., Noble E., Smith S.: Substance abuse vulnerability and D-2 receptor genes. *Trends in Neurosciences* 1993, 16, 83-86.
46. Verbanck P., Barrias J., Besson J., Borg S.: Pharmacological approach to the treatment of drinking problems: a critical overview. *Alcohol & Alcoholism* 1993, suppl. 2, 139-144.

47. Volpicelli J.R., Davis M., Olgin J.: Naltrexone blocks the post-shock increase of ethanol consumption. *Life Sci.* 1986, 38, 481-487.
48. Wise R.A., Rompre P.: Brain dopamine and reward. *Ann. Rev. Psychol.* 1989, 40, 191-225.
49. Wise R.A.: Action of drugs of abuse on brain reward system. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1980, 13, 213-223.
50. Wise R.A., Bozarth M.A.: Action of drugs of abuse on brain reward system. An update with specific attention to opiates. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1982, 17, 239-243.
51. Zwartau E.E., Kuzmin A.V., Patkina N.A.: Calcium entry blockers and drug addiction. *European Neuropsychopharmacology* 1993, 3, 220-221.

*Adres: Prof. Wojciech Kostowski, Zakład Farmakologii i Fizjologii Układu Nerwowego IPiN,
Al. Sobieskiego 1/9, 02-957 Warszawa*