

Farmakoterapia alkoholowych zespołów abstynencyjnych

BOGUSŁAW HABRAT

Z II Kliniki Psychiatrycznej IPiN w Warszawie

Artykuł omawia współczesne metody leczenia alkoholowych zespołów abstynencyjnych. Opisuje typowe postępowanie tzw. detoksykacyjne (klometiazolem i benzodiazepinami), jak i leczenie lekami o selektywnym wpływie na neuroprzebieżność oraz nowe terapie "niekonwencjonalne" (red.)

Słowa kluczowe: alkoholowe zespoły abstynencyjne - psychofarmakoterapia

Alkoholowe zespoły abstynencyjne (AZA) wg najnowszej X Rewizji Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Przyczyn Zgonów (ICD 10) dzielą się na zespoły abstynencyjne niepowikłane (dawniej: niepsychotyczne) i powikłane majaczeniem lub napadami drgawkowymi. AZA niepowikłane są jedną z częstszych przyczyn interwencji medycznych, a psychiatrycznych - w szczególności. Nielezione najczęściej przemijają spontanicznie. Wiąże się to jednak z przykrymi doznaniem, a u części chorych, szacowanej na ok. 5%, może dochodzić do groźnych powikłań pod postacią majaczenia alkoholowego i napadów drgawkowych.

Postępowanie w AZA bywa zazwyczaj zróżnicowane w zależności od nasilenia objawów. W łagodnie przebiegających zespołach abstynencyjnych może wystarczyć jedynie powstrzymanie się od picia alkoholu, doustne nawadnianie. Często takie zespoły mijają bez leczenia. Im cięższe zespoły abstynencyjne, tym wymagają intensywniejszego leczenia. Im cięższe AZA, tym większa rola przypada zapobieganiu i leczeniu powikłań niż psychofarmakoterapii. Szczegółowo takie postępowanie opisano w innych publikacjach (20,21,24,58).

TZW. POSTĘPOWANIE DETOKSYKACYJNE

Leczenie AZA - to cały szereg procedur nazywanych najczęściej, choć niezbyt precyzyjnie, detoksykacją. W rzeczywistości nie idzie tu o detoksykację *sensu stricto*, gdyż pacjenci z ob-

jawami abstynencyjnymi najczęściej już nie mają alkoholonii ani acetaldehydemii we krwi lub mają jedynie śladową. Podawane parenteralnie płyny podaje się najczęściej nie w celu forsowania diurezy, lecz aby poprawić zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej i energetycznej. Podobnie witaminy bardziej służą uzupełnianiu niedoborów witaminowych niż bezpośredniemu eliminowaniu alkoholu, aldehydu octowego i innych substancji toksycznych. Do postępowania detoksykacyjnego zalicza się także podawanie leków wpływających na neuroprzebieżność, które mają łagodzić psychiczne i wegetatywne objawy abstynencyjne oraz skracać okres ich trwania.

Istnieją opinie poddające w wątpliwość celowość intensywnego leczenia niepowikłanych AZA. Podkreśla się, że wpływ drogiej, intensywnej farmakoterapii jest wątpliwy, a polepszenie jest prawdopodobnie wynikiem naturalnego przebiegu zespołu abstynencyjnego. Nowsze badania z użyciem czułych skal np. CI-WAA (48) wykazały, że odpowiednio prowadzona farmakoterapia nie tylko łagodzi objawy abstynencyjne, ale i skracą okres ich trwania. Inne zastrzeżenia pod adresem farmakoterapii dotyczą faktu zmniejszania przez nią negatywnego warunkowania. Skądinąd jednak dość powszechnie wiadomo, że jedną z cech osób uzależnionych jest oporność na wzmocnienia negatywne. Poważniejszym jednak argumentem przeciwko intensywnej detoksykacji osób uzależnionych jest fakt częstszego występowania

powikłanych AZA wśród osób często i intensywnie detoksykowanych oraz zasadne podejrzenia, że takie postępowanie może powodować zjawisko tzw. "rozniecania" (*kindling*) (3). Polega ono na tym, że powtarzające się bodźce pod postacią alkoholizowania się i gwałtownej detoksykacji mogą torować wyładowania czynności bioelektrycznej manifestujące się napadami drgawkowymi, a nawet majaczeniem. Sprawa ta jest niejasna, dowody na jej prawdziwość są raczej natury spekulacyjno-teoretycznej, potwierdzone jedynie badaniami na zwierzętach (34). Czasami tłumaczy się to zjawisko jako artefakt wynikający z tego, że częstsze detoksykacje zdarzają się osobom ciężiej uzależnionym.

Mimo dość powszechnego w Polsce zjawiska parenteralnego podawania płynów osobom uzależnionym, brak jest jednoznacznych dowodów na celowość takiego postępowania. Z jednej strony troskliwa opieka internistyczna, na którą składa się głównie parenteralne podawanie płynów, uważana jest za jeden z decydujących czynników zmniejszenia śmiertelności w majaczeniu alkoholowym (20,24,28,58). Z drugiej strony, w szeregu krajów nawadnianie parenteralne w niepowikłanych AZA stanowi raczej odstępstwo od reguły niż postępowanie rutynowe (preferuje się tam nakłanianie do picia dużej ilości płynów zawierających potas i fruktozę - najlepszy jest sok pomarańczowy). Istnieją również podejrzenia, że intensywne nawadnianie parenteralne w stanach rozregulowanej gospodarki wodno-elektrolitowej (m. in. nadmiar hormonu przeciwdiuretycznego) może prowadzić do stanów przedobrzękowych mózgu i powodować powikłania drgawkowe lub majaczeniowe. Zasadne jest jednak parenteralne uzupełnianie znacznych niedoborów jonów potasu (6) i magnezu (61). Ilości płynów podawanych parenteralnie przekraczające 1500-2000ml/dobę zwiększają znacznie ryzyko wystąpienia powikłań obrzękowych pochodzenia zarówno nerkowego jak i krążeniowego.

Podobnie podawanie witamin w stanach niepowikłanych AZA nie zawsze znajduje uzasadnienie. O ile hipowitaminoza tiaminy (wit. B₁)

u osób uzależnionych jest częsta (9,25), to wpływ przewlekłego picia alkoholu na obniżenie poziomu innych witamin nie jest zbyt dobrze udowodniony (9,29), a poziomy witaminy B₁₂ są niejednokrotnie podwyższone (szczególnie u osób z hepatopatiami) (29).

PSYCHOFARMAKOTERAPIA PODSTAWOWA

Za leki z wyboru w leczeniu zespołów abstynencyjnych (szczególnie niepowikłanych) uważa się kłometiazol (20,21,26,60) i anksjolityki (35,36,41,44). W niektórych stanach wskazane jest podawanie leków neuroleptycznych, szybciej opanowujących podniecenie. W AZA powikłanych napadami drgawkowymi częstsze zastosowanie mogą mieć leki przeciwdrgawkowe.

Kłometiazol jest preferowany w większości krajów europejskich. Ma działanie sedatywne, nasenne i przeciwdrgawkowe, zapobiega rozwinięciu się powikłanych form AZA. Zaletami są stosunkowo nieliczne objawy niepożądane i krótki okres półtrwania (ok. 1-3 godz., u osób u uszkodzeniem wątroby - dłuższy). W razie nieskuteczności kłometiazolu umożliwia to bezpieczną zamianę leku. Krótki okres półtrwania wymusza specjalny tryb kuracji: kłometiazol w drażetkach podaje się w małych dawkach, ale stosunkowo często (nawet co 2-3 godziny). Za dawkę maksymalną uważa się 8g/dobę dożylnie, a 6g doustnie, przy dawkach tej wysokości wzrasta jednak ryzyko powikłań. Istnieją *dwie główne strategie* leczenia kłometiazolem. Jedna zakłada, że podniecenie pacjenta (szczególnie w majaczeniu alkoholowym) może prowadzić do fatalnych powikłań i należy jak najszybciej opanować objawy odstawiennic (7). W tym celu kłometiazol dożylnie należy podawać szybko (ponad 100 kropli na minutę), a po wprowadzeniu pacjenta w płytki sen należy podtrzymywać ten stan małymi dawkami leku. Postępowanie takie wiąże się jednak ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia depresji oddechowej i trudności diagnostycznych związanych z różnicowaniem snu polekowego od rozpoczynającej się śpiączki. Częściej stosowane jest inne postępowanie, polegająca na podawaniu mniej-

szych dawek klometiazolu (a w przypadku podawania dożylnego - na wolniejszym przetaczaniu roztworu: 30-40 kropli na minutę). Dawkowanie tego leku powinno być zindywidualizowane i tak dobrane, aby wyraźnie łagodzić wegetatywne i psychiczne objawy abstynencyjne, a jednocześnie nie powodować głębokiego snu "farmakologicznego".

Głównymi przeciwwskazaniami do stosowania klometiazolu są: zatrucie alkoholem lub innymi związkami, choroby płuc i oskrzeli, uczulenie na lek, kwasica. Objawami niepożądanymi są najczęściej: alergia na lek (kichanie i kaszel), zwiększenie ilości gęstej, trudno odkształzalnej wydzieliny w drzewie oskrzelowym, a poważnym powikłaniem - depresja układu oddechowego. Klometiazol stosuje się krótko, w zasadzie nie dłużej niż 7-10 dni, ze względu na możliwość krzyżowej tolerancji z alkoholem i powstania uzależnienia.

Współcześnie stosuje się do leczenia AZA prawie wyłącznie *anksjolityki* z grupy *benzodiazepin*. Leczenie wodzianem chlorału lub paraldehydem ma znaczenie jedynie historyczne. *Barbituranów* i podobnie działających leków nasennych i anksjolitycznych (*meprobamat*) praktycznie nie stosuje się ze względu na ich toksyczność, pogłębianie zaburzeń metabolicznych oraz synergizm i krzyżową tolerancję z alkoholem. Do leczenia AZA stosowano praktycznie wszystkie benzodiazepiny z podobnym skutkiem. Mimo, że trudno wykazać wyższość jednej pochodnej benzodiazepiny nad inną, najczęściej stosuje się benzodiazepiny o szerokim, "zrównoważonym" profilu tzn. wykazującym podobne właściwości sedatywne, nasenne i przeciwdrgawkowe. Najczęściej stosowane są *diazepam* i *chlordiazepoksyd* (35,41). W AZA niepowikłanych anksjolityk podaje się drogą doustną, w majaczeniu lub powikłaniach drgawkowych - dożylnie, rzadziej domięśniowo. Preferuje się podawanie anksjolityków "z ręki", gdyż niektóre preparaty na naszym rynku mają tendencję do krystalizowania się i wytrącania w roztworach kroplówek w lub w obecności niektórych materiałów, z których zbudowane są aparaty do przetaczania. Benzodiazepiny podawane do-

mięśniowo wchłaniają się stosunkowo wolno i nierównomiernie. Podobnie jak w przypadku klometiazolu, tak i w stosunku do dawkowania benzodiazepin istnieją kontrowersje. Leczenie AZA wymaga zazwyczaj większych dawek benzodiazepin niż w innych schorzeniach. Jedną z metod jest tzw. *metoda szybkiego wysycania*, tj. podawania benzodiazepin aż do ustąpienia objawów odstawiennych, a następnie - podtrzymywane tego terapeutycznego poziomu leku. Metoda ta, prawdopodobnie bardziej skuteczna i chętniej aprobowana przez pacjentów wiąże się jednak z pewnym ryzykiem wystąpienia poważnych objawów ze strony ośrodkowego, szczególnie w przypadkach braku pewności co do nieobecności alkoholu we krwi u pacjenta. Metoda ta stosowana jest często w ośrodkach w Stanach Zjednoczonych i niektórych w Europie Zachodniej, ale należy pamiętać, że ośrodki te najczęściej rutynowo oznaczają trzeźwość pacjenta (laboratoryjnie lub pomiarem wydychanego powietrza) i posiadają zaplecze anestetyczne umożliwiające niesienie szybkiej i skutecznej pomocy w razie groźnych powikłań. *Druga metoda* - to podawanie benzodiazepin w dawce nieprzekraczającej ekwiwalentu 30-40mg diazepam na dobę. Metoda ta jest mniej spektakularna, ale i niesie znacznie mniejsze ryzyko powikłań.

Duże zainteresowanie budzi stosowanie anksjolityków o innym mechanizmie działania niż GABA-ergiczny. *Buspiron* jest względnie nowym anksjolitykiem serotoninergicznym. Wykazano jego skuteczność w leczeniu zespołów abstynencyjnych u osób uzależnionych od alkoholu (53), ale wymaga to jeszcze potwierdzenia.

Część przypadków AZA wymaga podawania *neuroleptyków*. Dotyczy to głównie przypadków majaczenia alkoholowego, opornego na konwencjonalne formy leczenia (klometiazol, benzodiazepiny), a przebiegającego ze znacznym podnieceniem. Generalnie rzecz biorąc, neuroleptyki są bardziej skuteczne w leczeniu objawów psychotycznych i podniecenia niż anksjolityki. Jednak w grupach osób leczonych neuroleptykami liczba objawów niepożądanych jest znacznie większa podobnie jak śmiertel-

ność. Neuroleptyki nie posiadają właściwości przeciwdrgawkowych (a nawet mogą obniżać próg drgawkowy), silnie działają na układ wegetatywny (powikłania krążeniowe), są toksyczne wobec narządów mięszkowych, mogą powodować ostre dyskinezy. Przy doborze neuroleptyków uwzględnia się ich toksyczność i wpływ na układ krążeniowy, stąd najczęściej preferuje się *butyrofenony* (a nie fenotiazyny), a z nich *haloperidol*.

Lekiem, który nie jest klasycznym neuroleptykiem, ale który ma podobne działanie (dopaminolityczne) jest *tiapryd*. Stosowany jest chętnie we Francji (40), ale także w Polsce w niektórych ośrodkach uznawany jest za alternatywę leczenia "klasycznego" (59).

LEKI DRUGIEGO RZUTU

Należą do nich głównie leki o selektywnym wpływie na neuroprzekaznictwo. Leki te budzą duże zainteresowanie badawcze ze względu na możliwość lepszego poznania pewnych "wycinków" etiopatogenezy uzależnienia i zespołów abstynencyjnych. Ich zastosowanie klinicznie jest dość ograniczone ze względu na selektywne oddziaływanie na neuroprzekaznictwo, a głównie - na brak działania przeciwdrgawkowego.

Najstarszymi lekami drugiego rzutu stosowanymi w terapii AZA są *leki blokujące receptor beta-adrenergiczny*. Wykazują one silne działanie na wegetatywny komponent zespołu uzależnienia, przypisuje się im także działanie przeciwłkowe, choć być może jest to zjawisko wtórne (33). Tachykardia i hipertonia są objawami bardzo częstymi w AZA, stąd dość częste stosowanie beta-blokerów. Ta grupa leków pozbawiona jest jednak działania przeciwdrgawkowego, nie zapobiega też rozwinięciu się majaczenia. Niewykluczone, że nawet może stymulować jego wystąpienie (47). Innymi mankamentami są liczne przeciwwskazania do stosowania tej grupy leków oraz pogłębianie tendencji do ortostatycznych spadków ciśnienia u osób uzależnionych.

Nadaktywność noradrenergiczna obserwowana klinicznie a potwierdzona badaniami biochemicznymi i fizjologicznymi powodowała po-

szukiwanie innych sposobów oddziaływania na AZA. Podobne działanie jak leki blokujące receptor β -adrenergiczny mają leki działające na ośrodkowy receptor α_2 -adrenergiczny. Najwięcej prac poświęcono *klonidynie* (5,17,19,38,43,45,57). Stwierdzono, że jest lekiem redukującym objawy AZA nawet skuteczniej niż chlorodiazepoksyd (5,38), nie wykazuje krzyżowej tolerancji wobec alkoholu (17), szczególnie dobrze redukuje nadciśnienie (38). Późniejsze prace były już mniej entuzjastyczne. W pracy Robinsona i wsp. (43) znaczna część pacjentów musiała przerwać leczenie klonidyną ze względu na wystąpienie objawów psychotycznych, napady drgawkowe lub dramatyczne ortostatyczne spadki ciśnienia. Także Schuckit (45) nie rekomenduje klonidyny do rutynowego leczenia pisząc, że nie spełnia obu warunków dla nowszej generacji leków: nie jest bardziej skuteczna ani nie powoduje mniejszej liczby objawów niepożądanych.

Pewną nadzieją na "rehabilitację" tej grupy leków była *lofeksydyna*, która miała powodować mniej powikłań krążeniowych, ale po kilku próbach (12,16) słuch o niej zaginął.

Kolejnymi próbami optymalizacji leczenia AZA były próby z *antagonistami kanału wapniowego* (8,31). Wykazano efektywność w leczeniu AZA *nimodipiny* (1,4) i *karoweryny* (30). Wadami tej grupy leków jest skłonność do powikłań krążeniowych (zapaści) i brak zapobiegania wystąpieniu psychozy i to chyba powoduje, że nie są używane zbyt często mimo interesujących właściwości: zapobiegania drgawkom (mechanizm nie jest jasny) (31) i wpływu na mniejszą konsumpcję alkoholu po odtruciu (42).

Zapobieganie wystąpieniu napadów drgawkowych jest jedną z najistotniejszych właściwości, jakich oczekuje się od leków stosowanych w terapii AZA. Dlatego też leki pozbawione takich właściwości czasami kojarzy się z *lekami przeciwdrgawkowymi*. Leki przeciwpadaczkowe stosuje się również w monoterapii. W szeregu ośrodków w Stanach Zjednoczonych leki przeciwdrgawkowe stosuje się rutynowo w czasie detoksykacji osób, które miały w wywiadzie na-

pady drgawkowe, przy czym Amerykanie preferują *fenytoinę*. W Europie, szczególnie w Niemczech szeroko stosowana jest *karbamazepina* (14,15,23,51,52). Stwierdzono jej skuteczność porównywalną do benzodiazepin, a objawy uboczne obserwowano rzadko (37). Niezbyt częste stosowanie karbamazepiny w innych krajach spowodowane jest obawami przed jej toksycznością. Szacuje się, że do 25% osób z majaczeniem trafia do szpitali z alkoholemią, a karbamazepina wykazuje synergistyczne działanie toksyczne z alkoholem. U znacznej części osób uzależnionych istnieje różnego stopnia uszkodzenie wątroby, a karbamazepina może bądź pogłębiać to uszkodzenie, bądź być inaczej metabolizowana, co może prowadzić do jej kumulacji do stężeń toksycznych (13,32). Karbamazepina może pogłębiać istniejącą już kwasicę. Długi okres półtrwania może też utrudniać zmiany leku.

METODY NIEKONWENCJONALNE

Pewien brak postępu w leczeniu AZA spowodował poszukiwania metod alternatywnych. Do takich metod należy zaliczyć m.in. leczenie analgetycznymi dawkami *podtlenku azotu* (18). Autor tej metody wywodzącej się z Republiki Południowej Afryki opisuje tą metodę jako skuteczną, bezpieczną i tanią. Podtlenek azotu jest gazem dość powszechnie używanym w gabinetach dentystrycznych a jedną z jego zalet jest brak powikłań. Na materiale 7000 pacjentów autorzy zaobserwowali szybką i efektywną redukcję objawów abstynencyjnych oraz brak powikłań. Stwierdzono, że pacjenci leczeni tą metodą mogli mieć zredukowaną ilość leków psychotropowych aż o 80%, a ich czas pobytu w szpitalu skrócił się średnio o 20%. Technika ta może być stosowana ambulatoryjnie a także przez przeszkolony personel pielęgniarski. Istotne jest również, że pacjenci leczeni tą metodą mieli dłuższe okresy abstynencji. Brak jest wyników badań nad tą metodą w innych ośrodkach, mankamentem jest też konieczność zakupu drogiej aparatury i przeszkolenia osób leczących.

Innym niekonwencjonalnym leczeniem zespołów abstynencyjnych jest stosowana w niektórych ośrodkach w Polsce metoda podawania dospojówkowego 0,25% roztworu *fizostygminy* (2,50). Mimo dość niejasnych przesłanek teoretycznych takiego leczenia, okazało się ono skuteczne. Wykazano skuteczność znacznie przewyższającą placebo, podkreślano natychmiastowość efektu oraz obniżający wpływ na ciśnienie krwi. Dospojówkowa droga podawania fizostygminy spowodowana była chęcią uniknięcia poważnych objawów niepożądanych obserwowanych przy podawaniu tego leku drogą dożylną. Badania kontrolowane z użyciem diazepam (2) nie wykazały wyższej skuteczności tej terapii, stwierdzono przy tym częste występowanie objawów niepożądanych (ból głowy), które w sposób istotny mogą ograniczać używanie tej metody. Autorzy (2) zwracają jednak uwagę na konieczność kontynuowania badań nad zastosowaniem fizostygminy jako leczenia wprowadzającego do terapii AZA, bowiem efekt pierwszej dawki jest spektakularnie szybki.

Stan układu dopaminergicznego w AZA nie jest dokładnie poznany, a pierwsze próby zastosowania leków dopaminergicznych były słabo uzasadnione teoretycznie. Empirycznie jednak wykazano, że *bromokryptyna* może działać łagodząco na AZA (10,11). Późniejsze badania opierały się m.in. na pozytywnych wynikach stosowania bromokryptyny u zwierząt (54). Bromokryptyna nie znalazła się jednak wśród leków rutynowo używanych do leczenia AZA mimo swej skuteczności. Po pierwsze pozbawiona ona była działania zapobiegającego napadom drgawkowym a po drugie jeden z objawów ubocznych (nudności i wymioty) zmuszał do stopniowania dawkowania i dawkę efektywną (7,5-15mg na dobę) osiągnano dopiero po kilku dniach, kiedy objawy abstynencyjne już dawno zmniejszyły swe apogeum (22).

Postulowano stosowanie kortykosterydów i ACTH oraz małych dawek insuliny w majaczeniu alkoholowym, ale głównie ze względów "somatycznych" (działanie przeciwwstrząsowe, "ogólnowzmacniające", poprawiające odżywienie komórek) (7). Słuczewski i wsp. (49) opisali

skuteczne leczenie AZA niepowikłanych i psychoz alkoholowych przy pomocy *wazopresyny* i *kortykotropiny*, dyskutując przy tym przypuszczalne mechanizmy ich działania (zmiany neuroprzebieżności wynikające ze sprzężeń zwrotnych, bezpośrednie działanie fragmentów polipeptydów na układy przekaźnikowe). Mimo braku kontynuacji prób tego typu leczenia, neuropeptydy (szczególnie *wazopresyna*, *oksytocyna* i ich analogi) budzą duże zainteresowanie badawcze ze względu na ich rolę w patogenezie uzależnienia (55).

Próby stosowania *węglanu litu* okazały się mało zachęcające, gdyż zredukował on tylko niektóre objawy abstynencyjne (46).

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne w zasadzie nie są stosowane do leczenia ostrych AZA głównie z powodu obaw o wystąpienie lub zaostrzenie majaczenia (działanie przeciwcholinergiczne) jak i z powodu obniżania przez nie progów drgawkowego. Jednak *doksepina*, która ma właściwości przybliżone do anksjolityków bywa próbowana w leczeniu niepsychotycznych AZA (56), a nawet majaczenia drżennego (58). U 20 przebadanych chorych autorzy stosowali dawki do 250 mg domięśniowo doksepiny na dobę i obserwowali szybkie ustępowanie objawów majaczenia przy jednoczesnym braku istotniejszych objawów niepożądanych szczególnie napadów drgawkowych. Autorzy podkreślają ekonomiczny aspekt takiej kuracji (*doksepina* jest znacznie tańsza od wlewek *klometiazolu*).

Leki nootropowe takie jak *piracetam* i *centrofenoksyna* stosowane są raczej jako leki wspomagające w cięższych przypadkach majaczenia i w stanach zagrażającej śpiączki, choć opisywano zachęcające wyniki leczenia stanów abstynencyjnych i majaczenia alkoholowego (39).

Uważa się, że istotną rolę w patogenezie majaczenia alkoholowego odgrywa hypomagnezemia. Stwierdzono, że hypomagnezemia spowodowana innymi niż alkoholizm czynnikami może powodować wystąpienie objawów podobnych do majaczenia alkoholowego z napadami drgawkowymi (27). Implikowałoby to suplementowanie jonów *magnezu*. Jednak z badań *Wilsona* i *wsp.* (61) wynika, że rutynowe podawanie

magnezu nie jest celowe. Suplementowanie jonów *magnezu* powinno dotyczyć jedynie przypadków z ewidentną hypomagnezemią oraz przypadków przebiegających z niemiernością akcji serca, która częstokroć jest podatna na magnezoterapię.

Pewne nadzieje wiąże się z lekami nowej generacji, m.in. o selektywnym oddziaływaniu na podtypy receptorów serotonergicznym (*ondansetron*). Dotychczasowe badania przedkliniczne z tym lekiem wniosły szereg informacji nt. patogenezy zespołów abstynencyjnych, natomiast dane kliniczne dotyczące jego skuteczności w AZA są skąpe. Istotnym mankamentem tego leku jest jego wysoka cena.

PISMIENNICTWO

1. Altamura A.C., Regazzetti M.G., Porta M.: Nimodipine in human alcohol withdrawal syndrome. *Europ. Neuropsychopharmacol.* 1990, 1, 37-40.
2. Babicz E., Bidzan L., Bilikiewicz A., Murawski K., Szmanda R.: Próba zastosowania 0,25% roztworu fizyotyminy w formie kropli do worka spojówkowego w leczeniu wczesnych zespołów abstynencyjnych. *Pamiętnik Szóstych Gdańskich Dni Lecznictwa Psychiatrycznego.* Jurata, 18-19.X.1991r. PTP, O. Gdański, Gdańsk 1992, 207-212.
3. Ballenger J.C., Post R.M.: Kindling as a model for alcohol withdrawal syndromes. *Brit. J. Psychiatr.* 1978, 133, 1-4.
4. Banger M., Benkert O., Roschke J., Hebenstreit M., Philipp M., Aldenhoff J.B.: Nimodipine in acute alcohol withdrawal state. *J. Psychiatr. Res.* 1992, 26, 117-123.
5. Baumgartner G.R., Rowen R.C.: Clonidine vs chloridiazepoxide in the management of acute alcohol withdrawal syndrome. *Arch. Intern. Med.* 1987, 147, 1223-1226.
6. Beckmann J.: Alkoholentzugdelir und Hypokaliaemie. *Nervenarzt.* 1990, 61, 444-446.
7. Bilikiewicz A.: *Zarys Metod Leczenia w Psychiatrii.* PZWL, Warszawa 1987.
8. Bone G.H.A., Majchrowicz E., Martin P.R., Linnoila M., Nutt D.J.: A comparison of calcium antagonists and diazepam in reducing ethanol withdrawal tremors. *Psychopharmacol.* 1989, 99, 386-388.
9. Borg S., Waldenlind L.: Vitamin B treatment in alcoholism. W: National Board of Health and Welfare Drug Information Committee, Sweden: Pharmacological treatment of alcoholism: withdrawal and aversion therapy. Uppsala, 1985, 123-129.
10. Borg V., Weinholdt T.: A preliminary double-blind study of two dopaminergic drugs: apomorfine and bromocriptine /Parlodol/ in the treatment of the alcohol-withdrawal syndrome. *Curr. Ther. Res.* 1980, 27, 170-177.

11. Borg V., Weinholdt T.: Bromocriptine in the treatment of the alcohol-withdrawal syndrome. *Acta psychiatr. scand.* 1982, 65, 101-111.
12. Brunning J., Mumford J.P., Keaney F.P.: Lofexidine in alcohol withdrawal states. *Alcohol Alcoholism.* 1986, 21, 167-170.
13. Burghardt E.: Intoxikation mit Carbamazepin bei bestehender Alkoholabhaengigkeit in suizidaler Absicht - Eine Kasuistik. W: Mueller - Oerlinghausen B., Haas S., Stoll H.-D. /red./: Carbamazepin in der Psychiatrie. Thieme, Stuttgart 1989, 79-80.
14. Burghardt E.: Behandlungen des Alkoholentzugssyndroms mit Carbamazepin: Erfahrungen an einem psychiatrischen Landeskrankenhaus. W: Mueller - Oerlinghausen B., Haas S., Stoll H.-D. /red./: Carbamazepin in der Psychiatrie. Thieme, Stuttgart 1989, 70-75.
15. Busch H.: Klinische Studien mit Carbamazepin beim Alkoholentzugssyndrom: Methodische Aspekte des Wirksamkeitsnachweises. W: Mueller - Oerlinghausen B., Haas S., Stoll H.-D. /red./: Carbamazepin in der Psychiatrie. Thieme, Stuttgart 1989, 58-62.
16. Cushman P.Jr., Forbes R., Lerner W., Stewart M.: Alcohol withdrawal syndromes: clinical management with lofexidine. *Alcoholism.* 1985, 9, 103-108.
17. Elton M.: Alcohol withdrawal: Clinical symptoms and management of the syndrome. *Acta psychiatr. scand.* 1986, 73, suppl. 327, 80-90.
18. Gillman M.A., Lichtigfeld F.J.: Analgesic nitrous oxide for alcohol withdrawal: A critical appraisal after 10 years' use. *Postgrad. Med. J.* 1990, 66, 543-546.
19. Glue P., Nutt D.: Clonidine in a alcohol withdrawal: a pilot study of differential symptom responses following i.v. clonidine. *Alcohol Alcoholism.* 1987, 22, 161-166.
20. Habrat B.: Leczenie majaczenia alkoholowego. Materiały informacyjno - Szkoleniowe z Psychofarmakoterapii. 1987, wiosna, 1-16.
21. Habrat B.: Leczenie psychoz alkoholowych. W: Dąbrowski S., Jaroszyński J., Puzyński S. /red./: Psychiatria. T II, PZWL, Warszawa 1988, 282-284.
22. Habrat B., Puzyński S.: Próba leczenia alkoholowego zespołu abstynencyjnego za pomocą bromokryptyny. W: Puzyński S., Habrat B. /red./: Zagadnienia Alkoholizmu i Innych Uzależnień. Materiały XXXV Zjazdu Psychiatrów Polskich. Warszawa 1986, 9, 26-28. PZWL, Warszawa 1989, t I, 129-133.
23. Herzmann C.E.: Zum Stellenwert des Carbamazepin bei stationaerer Entzugbehandlung von Alkoholabhaengigen. W: Mueller - Oerlinghausen B., Haas S., Stoll H.-D. /red./: Carbamazepin in der Psychiatrie. Thieme, Stuttgart 1989, 64-68.
24. Hese R.T., Sikora G., Żurawik M., Kotnis J.: Co decyduje o spadku śmiertelności u chorych leczonych z powodu majaczenia drżennego. *Psychiatr. Pol.* 1991, 25, 5-55.
25. Hoyumpa A.M.: Mechanism of vitamin deficiencies in alcoholism. *Alc. Clin. Exp. Res.* 1986, 10, 573-581.
26. Huffmann G.: Delirium tremens und "praedelirante" Syndrome. W: Fluegel K.A. /red./: Neurologische ud psychiatrische Therapie. Perimed Vrlg. Erlangen 1978, 387-390.
27. Kanios K.: Neurologiczne aspekty zaburzeń metabolizmu magnezu. *Terapia i Leki.* 1985, 35, 123-127.
28. Ketner M., Lutyńska E., Sierzpowska A.: Wyniki leczenia majaczenia drżennego /delirium tremens/ w latach 1972-1979 na materiale własnym. *Psychiatr. Pol.* 1981, 15, 337-341.
29. Kielhorn F.-W.: Vitamin B12 und Folsaure bei chronischem Alkoholmissbrauch. *Suchtgefahren.* 1985, 31, 255-259.
30. Koppi S., Eberhardt G., Haller R., Koenig P.: Calcium-channel- blocking agent in the treatment of acute alcohol withdrawal - Caroverine versus meprobamate in a randomized double-blind study. *Neuropsychobiology.* 1987, 17, 49-52.
31. Kostowski W.: Perspektywy stosowania antagonistów kanału wapniowego w leczeniu zależności alkoholowej. *Pol. Tyg. Lek.* 1990, 45, 109-111.
32. Kraemer G., Rothacher G., Theisohn M.: Intoxication bei ambulanter Therapie eines Alkoholentzugssyndroms mit Carbamazepin in Retardformulierung. W: Mueller - Oerlinghausen B., Haas S., Stoll H.-D. /red./: Carbamazepin in der Psychiatrie. Thieme, Stuttgart 1989, 76-78.
33. Kraus M.L., Gottlieb L.D., Horwitz R.I., Anscher M.: Randomized clinical trial of atenolol in patients with alcohol withdrawal. *N. Engl. J. Med.* 1985, 313, 905-909.
34. Lechtenberg R., Worner T.M.: Seizure risk with recurrent alcohol detoxification. *Arch. Neurol.* 1990, 47, 535-538.
35. Liskow B.I., Goodwin D.W.: Pharmacological treatment of alcohol intoxication, withdrawal and dependence: A critical review. *J. St. Alc.* 1987, 48, 356-370.
36. Litten R.Z., Allen J.P.: Pharmacotherapies for alcoholism: Promising agents and clinical issues. *Alc. Clin. Exp. Res.* 1991, 15, 620-633.
37. Malcolm R., Ballenger J.C., Sturgis E.T., Anton R.: Double-blind controlled trial comparing carbamazepine to oxazepam treatment of alcohol withdrawal. *Am. J. Psychiatry.* 1989, 146, 617-621.
38. Manhem P., Nilsson L.H., Moberg A.-N., Wadstein J., Hokfeld B.: Alcohol withdrawal: Effects of clonidine treatment on sympathetic activity, the renin-aldosterone system, and clinical symptoms. *Alc. Clin. Exp. Res.* 1985, 9, 238-243.
39. Mezer J.G., Forst R., Mezer-Wahl L.: Verlauf des alkoholischen Praedelir unter den Behandlung mit Piracetam. *Dtsch. Med. Wchschr.* 1979, 911-914.
40. Murphy D.J., Shaw G.K., Clarke I.: Tiapride and chloromethiazole in alcohol withdrawal: a double-blind trial. *Alcohol Alcoholism.* 1983, 18, 227-237.
41. Nutt D., Adinoff B., Linnoila M.: Benzodiazepines in the treatment of alcoholism. W: Gallenter /red./: Recent Advances in Alcoholism 283-313.
42. Rezvani A.H., Grady D.R., Janowsky D.S.: Effects of calcium-channel blockers on alcohol consumption in alcohol-drinking monkeys. *Alcohol Alcoholism.* 1991, 26, 161-167.
43. Robinson B.J., Robinson G.M., Maling J.B., Johnson R.H.: Is clonidine useful in the treatment of alcohol withdrawal? *Alc. Clin. Exp. Res.* 1989, 13, 95-98.
44. Rommelspacher H., Schmidt L.G., Helmchen H.: Pathobiochemie un Pharmakotherapie des

- Alkoholentzugssyndroms. Nervenarzt. 1991, 62, 649-657.
45. Schuckit M.A.: Clonidine and the treatment of withdrawal. Drug Abuse Alc. Newsletter. 1987, 16.
 46. Sellers E.M., Cooper S.D., Zilm D.H., Shanks C.: Lithium treatment during alcohol withdrawal. Clin. Pharmacol. Ther. 1976, 20, 199-206.
 47. Sellers E.M., Naranjo C.A.: New strategies for the treatment of alcohol withdrawal. Psychopharmacol. Bull. 1986, 22, 88-92.
 48. Shaw J.M., Kolesar G.S., Sellers E.M.: Development of optimal treatment tactics for alcohol withdrawal. I. Assessment and effectiveness of support care. J. Clin. Psychopharmacol. 1981, 1, 382-387.
 49. Stuczewski F.i., Tichomirow S.M., Bachariew W.D.: Neuropeptidy w terapii alkoholizmu i alkoholnych psychozow. Z. Nowopat. Psychiatr. im. Korsakowa, 1985, 85, 244-247.
 50. Stojek A., Bilikiewicz A., Wolny S.: Local physostigmine in the management of early alcohol withdrawal. Brit. J. Addict. 1987, 82, 927-930.
 51. Stuppaeck C.H., Barnas C., Hackenberg H., Miller C.H., Fleischhacker W.W.: Carbamazepine monotherapy in the treatment of alcohol withdrawal. International Clin. Psychopharmacol. 1990, 5, 273-278.
 52. Stuppaeck C.H., Pycha R., Miller C., Whithworth A.B., Oberbauer H., Fleischhacker W.W.: Carbamazepine versus oxazepam in the treatment of alcohol withdrawal: A double-blind study. Alcohol Alcoholism. 1992, 27, 153-158.
 53. Tollefson G.D., Montague-Clouse J., Tollefson S.L.: Treatment of comorbid generalized anxiety in a recently detoxified alcoholic population with a selective sero-tonergic drug /buspirone/. J. Clin. Psychopharmacol. 1992, 12, 19-26.
 54. Trzaskowska E., Pucitowski O., Kostowski W., Bidziński A.: Effects of 6-hydroxydopamine-induced lesions of A10 dopaminergic neurons and neuroleptic or bromocriptine treatment on ethanol withdrawal syndrome in rats. Pol. J. Pharmacol. Pharm. 1983, 35, 339-349.
 55. Verbanck P., Barrias J., Besson J., Borg S.: Pharmacological approach of the treatment of drinking problems: A critical review. Alcohol Alcoholism /w druku/
 56. Voina S., Filippini L.: Doświadczenia z doksepina - nową pochodną dwubenzoksepiny - w leczeniu psychozesopu abstynencji u alkoholików. Schweiz. Rundschau Med. Praxis. 1971, 60, 1179-1183.
 57. Walinder J., Svensson T.H.: Pharmacological treatment of abstinence reactions. Clonidine: a new treatment model. 1986, 73, suppl. 327, 144-148,
 58. Wasik A., Florek S., Sidorowicz S., Dąbrowa A.: Zastosowanie Sinequanu w iniekcjach w leczeniu majaczenia drżennego. W: Pamiętnik Piątych Gdańskich Dni Lecznictwa Psychiatrycznego. Gdynia 8-9.V.1989r. PTP Oddział Gdańsko - Pomorski, Gdańsk 1990, 123-128.
 59. Welbel L., Ketner M., Jedliński K.: Tiapryd w leczeniu majaczenia alkoholowego. Probl. Alkohol. 1986, 32, 10, 5-7.
 60. Welbel L., Zaremba J., Kowalewska I.: Klometiazol /chlorometiazol/ w leczeniu majaczenia alkoholowego. Psychiatr. Pol. 1982, 16, 19-24.
 61. Wilson A., Vulcano B.: A double-blind, placebo-controlled trial of magnesium sulfate in the ethanol withdrawal syndrome. Al. Clin. Exp. Res. 1984, 8, 542-545.

Adres: Dr Bogusław Habrat, II Klinika Psychiatryczna IPiN, Al. Sobieskiego 1/9, 02-957 Warszawa