

Praca poglądowa

Review

PRZEMYSŁAW BIEŃKOWSKI¹, BOGUSŁAW HABRAT², MAREK JAREMA^{3,7},
PAWEŁ MIERZEJEWSKI¹, JERZY SAMOCHOWIEC⁴, MARCIN WOJNAR⁵, JANUSZ RYBAKOWSKI⁶

Długoterminowa farmakoterapia wspierająca utrzymywanie abstynencji lub zmniejszająca spożycie alkoholu u osób uzależnionych od alkoholu. Zalecenia Sekcji Farmakoterapii Polskiego Towarzystwa Badań nad Uzależnieniami (PTBU) i Sekcji Psychofarmakologii Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (PTP)

Long-term pharmacotherapy aimed at maintaining abstinence or reducing alcohol intake in alcohol-dependent individuals. Guidelines of the Pharmacotherapy Section of the Polish Society for Research on Addictions (PTBU) and the Psychopharmacology Section of the Polish Psychiatric Association (PTP)

¹ Zakład Farmakologii, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa

² Zespół Profilaktyki i Leczenia Uzależnień, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa

³ III Klinika Psychiatrii, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa

⁴ Katedra i Klinika Psychiatrii, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin

⁵ Katedra i Klinika Psychiatryczna, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

⁶ Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

⁷ Konsultant Krajowy ds. Psychiatrii

STRESZCZENIE

Artykuł prezentuje Zalecenia Sekcji Farmakoterapii Polskiego Towarzystwa Badań nad Uzależnieniami (PTBU) i Sekcji Psychofarmakologii Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (PTP) w odniesieniu do długoterminowej farmakoterapii wspierającej utrzymywanie abstynencji lub zmniejszającej spożycie alkoholu u dorosłych pacjentów uzależnionych od alkoholu. Poza praktycznymi wskazówkami dotyczącymi długoterminowej farmakoterapii uzależnienia od alkoholu przedstawiono podstawowe obszary niepewności, tj. zagadnienia wymagające dalszych badań i naukowej dyskusji.

ABSTRACT

The article presents the Guidelines of the Pharmacotherapy Section of the Polish Society for Research on Addictions (PTBU) and the Psychopharmacology Section of the Polish Psychiatric Association (PTP) on long-term pharmacotherapy aimed at maintaining abstinence or reducing alcohol intake in adult, alcohol-dependent patients. Apart from practical guidelines on long-term pharmacotherapy for alcohol dependence, the authors present basic areas which require further studies and scientific debate.

Słowa kluczowe: uzależnienie od alkoholu, farmakoterapia, abstynencja, redukcja spożycia alkoholu, zalecenia

Key words: alcohol dependence, pharmacotherapy, abstinence, reduction of alcohol intake, guidelines

WPROWADZENIE. PODSTAWOWE ZAŁOŻENIA I CEL PUBLIKACJI

We wszystkich krajach wysokorozwiniętych koszty szkodliwego używania i uzależnienia od alkoholu stanowią znaczące obciążenie dla systemów opieki zdrowotnej. Koszty te wynikają z konieczności leczenia samego uzależnienia, ale także – a nawet przede wszystkim – z faktu, iż spożycie alkoholu pozostaje „w tle” wielu poważnych schorzeń psychicznych i somatycznych, podnosząc ogólne koszty opieki medycznej (WHO 2010; Rehm i wsp. 2011; Bogucki i wsp. 2013). Nadmierne spożycie alkoholu jest też istotnym czynnikiem ryzyka przedwczesnego zgonu, przy czym nadumieralność wywołana nadużywaniem alkoholu dotyczy przede wszystkim osób uzależnionych (Rehm i wsp. 2011; Jakubczyk i Wojnar 2012). Wobec powyższego nie dziwi fakt, że rozwój i wprowadzanie do praktyki nowych, skutecznych i bezpiecznych metod leczenia uzależnienia od alkoholu przewijają się w stanowiskach wielu organizacji i towarzystw naukowych (Soyka i wsp. 2008; WHO 2010; Lingford-Hughes i wsp. 2012).

Obserwowany na przestrzeni ostatnich dwóch dekad, zgodny z postulatami środowisk naukowych, intensywny rozwój badań nad farmakoterapią uzależnienia od alkoholu wymaga uporządkowania podstawowych danych i zidentyfikowania celów dla dalszych analiz naukowych. W pracy przedstawiono zalecenia Sekcji Farmakoterapii Polskiego Towarzystwa Badań nad Uzależnieniami (PTBU) i Sekcji Psychofarmakologii Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (PTP) dotyczące długoterminowej farmakoterapii nakierowanej na:

- podtrzymanie całkowitej abstynencji po próbie zaprzestania picia alkoholu,
- zapobieganie nawrotom picia,
- zmniejszenie liczby i intensywności epizodów ciężkiego picia (*heavy drinking days*; >5 standardowych porcji dziennie dla mężczyzn, >4 porcje standardowe dziennie dla kobiet),
- zmniejszenie całkowitego spożycia alkoholu (spożycie w gramach czystego alkoholu na jednostkę czasu),
- zmniejszenie ryzyka szkód zdrowotnych i społecznych w wyniku wymienionych wyżej oddziaływań u dorosłych pacjentów uzależnionych od alkoholu.

Intencją autorów niniejszego opracowania jest, by zawarte w nim zalecenia miały charakter stwierdzeń udokumentowanych naukowo, tj. aby były poparte badaniami przeprowadzonymi zgodnie z zasadami medycyny opartej na dowodach (*evidence-based medicine*, EBM) udostępnionymi w formie publikacji.

Podstawowym celem zaleceń jest dostarczenie lekarzom, przede wszystkim psychiatrom, wskazówek praktycznych (spełniających jednak kryteria EBM) w kwestii przewlekłego leczenia farmakologicznego uzależnienia od alkoholu. Ponadto celem publikacji jest określenie podstawowych obszarów niepewności, tj. obszarów wymagających, często pilnie, dalszych badań i naukowej dyskusji.

Należy podkreślić, że zalecenia nie zastąpią pogłębionej diagnozy połączonej z indywidualnym doborem terapii, zawsze po kompleksowym rozważeniu bilansu korzyści–ryzyko. Zalecenia nie zastępują też zapisów charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) zatwierdzonych przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych lub Europejską Agencję ds. Leków. (Wszystkie wspomniane w tekście ChPL są dostępne na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych lub u podmiotów odpowiedzialnych za wprowadzanie do obrotu wspomnianych w tekście leków).

Co istotne, niniejsze zalecenia nie są standardami lub algorytmami postępowania terapeutycznego. Te ostatnie charakteryzuje nieporównanie większe uszczegółowienie, co pozostawia mniejszy margines wyboru adresatowi takich opracowań. Zalecenia sformułowane w niniejszej pracy nie mają też charakteru ostatecznego i powinny być modyfikowane w wypadku pojawienia się nowych randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych lub nowych danych dotyczących bezpieczeństwa farmakoterapii. Publikacja niniejszych zaleceń powinna być traktowana jako punkt wyjścia i zaproszenie środowisk zajmujących się terapią uzależnień do naukowej dyskusji na temat przyszłych zmian i uzupełnień. Autorzy stoją na stanowisku, że inne ważne obszary farmakoterapii (np. leczenie alkoholowych zespołów abstynencyjnych, leczenie pacjentów z marskością wątroby, leczenie pacjentów z tzw. podwójną diagnozą) mogą być przedmiotem osobnych, bardziej szczegółowych opracowań lub aneksów.

METODA

Zalecenia zawarte w niniejszej pracy oparto na systematycznym przeglądzie rekomendacji i wytycznych z ostatniej dekady (m.in. American Psychiatric Association 2006; Soyka i wsp. 2008; NICE 2011; Lingford-Hughes i wsp. 2012). Wykorzystano też polskie opracowanie na ten temat autorstwa Habrata (2011), opublikowane jako rozdział w pozycji książkowej pt. *Standardy leczenia farmakologicznego*

niektórych zaburzeń psychicznych (Jarema 2011). Uwzględniono także prace poglądowe poświęcone farmakoterapii uzależnienia od alkoholu oraz najważniejsze randomizowane, kontrolowane badania kliniczne i metaanalizy takich badań (m.in. Srisurapanont i Jarusuraisin 2005; Snyder i Bowers 2008; Rösner i wsp. 2008, 2010a,b; Jørgensen i wsp. 2011; Gual i wsp. 2013; Maisel i wsp. 2013). Podstawowy zestaw wykorzystanej literatury naukowej przedstawiono w rozdziale „Piśmiennictwo”.

Powstawanie zaleceń było procesem, w ramach którego wcześniejsze wersje tekstu poddawano kolejnym uzgodnieniom w gronie autorów oraz konsultacjom zewnętrznym. Ostatecznych uzgodnień dokonano na zasadzie konsensu wśród autorów opracowania. Autorzy chcieliby w tym miejscu podziękować wszystkim osobom – w tym wielu lekarzom oraz terapeutom uzależnień – za uwagi i komentarze do wcześniejszych propozycji zaleceń. Niektóre z tych osób, szczególnie zaangażowane w ten proces, wymieniono z imienia i nazwiska w akapicie „Podziękowania”.

Za ostateczną wersję zaleceń przedstawioną w niniejszej pracy odpowiadają tylko autorzy.

Zalecenia dotyczące wyboru celu terapeutycznego

Wybór celu dla przewlekłej farmakoterapii uzależnienia od alkoholu powinien być poprzedzony diagnozą stanu psychicznego i somatycznego uwzględniającą cechy osobowości i charakterystykę środowiska, w którym żyje pacjent. Elementy diagnozy wpływające na wybór celu terapeutycznego obejmują m.in. dotychczasowy przebieg choroby, w tym wyniki poprzednich prób leczenia, współistniejące zaburzenia psychiczne, ocenę funkcji wątroby i innych narządów, ocenę rokowania. Cel terapeutyczny powinien być dobrany indywidualnie do aktualnych potrzeb i możliwości pacjenta (American Psychiatric Association 2006; Habrat 2011; NICE 2011; Lingford-Hughes i wsp. 2012).

Abstynencja jest właściwym celem terapeutycznym i stanem klinicznym dla większości pacjentów, w tym dla pacjentów ze współistniejącymi poważnymi obciążeniami psychiatrycznymi i somatycznymi (Lejoyeux and Lehert 2011; NICE 2011; EASL 2012; Addolorato i wsp. 2013).

Zmniejszenie spożycia alkoholu może być celem terapeutycznym dla pacjentów niewyrażających zgody na przyjęcie abstynencji jako celu terapeutycznego lub u pacjentów, u których wielokrotne próby utrzymania abstynencji zakończyły się niepowodzeniem. Zmniejszenie spożycia alkoholu jako długoterminowy lub jedyny cel terapeutyczny powinno być

powiązane z uzasadnionymi oczekiwaniami korzyści zdrowotnych, rodzinnych lub zawodowych, a osiągnięte korzyści powinny być monitorowane i dokumentowane (NICE 2011; Lingford-Hughes i wsp. 2012).

Cele terapeutyczne mogą zmieniać się w czasie. Ustalenie zmniejszenia spożycia alkoholu jako celu terapeutycznego nie wyklucza zmiany celu na całkowitą abstynencję. Zmniejszenie spożycia alkoholu i zmniejszenie ryzyka szkód zdrowotnych (zawodowych, społecznych) powinno być traktowane – u części pacjentów – jako cel pośredni na drodze do osiągnięcia abstynencji (Niciu i Arias 2013; Aubin i Daepfen 2013).

Zalecenia dotyczące do wyboru leku

Każdy pacjent uzależniony od alkoholu jest potencjalnym kandydatem do przewlekłej farmakoterapii, a odstąpienie od prób wdrożenia farmakoterapii spełniającej kryteria EBM wymaga uzasadnienia. Należy wyraźnie podkreślić, że stosowanie któregośkolwiek spośród omówionych niżej leków bez interwencji psychospołecznych nie jest zalecane (Rösner i wsp. 2008; Soyka i wsp. 2008; Rösner i wsp. 2010a,b; Mann i Hermann 2010; NICE 2011; Lingford-Hughes i wsp. 2012; Maisel i wsp. 2013).

Do leków **pierwszego rzutu**, tj. leków o udokumentowanej skuteczności w długoterminowej terapii wspierającej utrzymywanie abstynencji lub zmniejszającej ilość wypijanego alkoholu i intensywność jego picia, należą: akamprozat, naltrekson i nalmefen. Do leków **drugiego rzutu** należy disulfiram w postaci doustnej (Jørgensen i wsp. 2011; Leyoyeux i Lehert 2011; NICE 2011; Lingford-Hughes i wsp. 2012; Aubin i Daepfen 2013; Maisel i wsp. 2013).

Inne leki psychotropowe mogą być stosowane do leczenia schorzeń współwystępujących i/lub u pacjentów z tzw. podwójnym rozpoznaniem. Ponadto u pacjentów uzależnionych od alkoholu z alkoholowym uszkodzeniem wątroby można rozważyć stosowanie baklofenu (EASL 2012; Addolorato i wsp. 2013).

Pozycja poszczególnych leków może ulec zmianie w wypadku pojawienia się nowych wyników badań.

Zalecenia dotyczące łączenia farmakoterapii z innymi oddziaływaniami terapeutycznymi

Długoterminowa farmakoterapia wspierająca utrzymywanie abstynencji lub zmniejszająca spożycie alkoholu powinna być stosowana łącznie z interwencjami psychospołecznymi. Wyniki badań nie pozwalają aktualnie na dobór leku do rodzaju oddziaływań psychospołecznych (lub odwrotnie). Łączenie metod terapeutycznych powinno więc odbywać się zgodnie z zasadą maksymalizacji korzyści i minimalizacji ryzyka, z uwzględnieniem preferencji pacjenta

i dostępności danej metody terapeutycznej (American Psychiatric Association 2006; Soyka i wsp. 2008; Habrat 2011; NICE 2011; Lingford-Hughes i wsp. 2012).

Zalecenia dotyczące stosowania poszczególnych leków

Celem zaleceń nie jest kompleksowy przegląd właściwości farmakodynamicznych i farmakokinetycznych leków wymienionych jako preparaty pierwszego lub drugiego rzutu. Dlatego w tym miejscu ograniczono się do podania najważniejszych cech leków, które pozwalają odróżnić jedne od drugich oraz warunkują wstępną decyzję o wyborze produktu leczniczego.

Akamprozat

Lek jest modulatorem układu GABA-ergicznego i słabym antagonistą receptorów glutaminianergicznych NMDA, którego korzystny wpływ, przy przewlekłym stosowaniu, polega przede wszystkim na podtrzymywaniu abstynencji. Na podstawie wyników badań przedklinicznych można założyć, że mechanizm działania leku przekłada się na normalizację zaburzonego po odstawieniu alkoholu przekąźnictwa GABA-ergicznego i glutaminianergicznego. Lek może też hamować zależne od receptorów NMDA procesy pamięciowe prowadzące do nawrotu picia (Poldrugo i wsp. 2005; Soyka i wsp. 2008; Mann i Hermann 2010; Rösner i wsp. 2010a).

W wypadku korzystnych zmian w zachowaniu osoby leczonej (utrzymywanie abstynencji) lek może być stosowany do 12 miesięcy. Jednak optymalny czas leczenia nie jest możliwy do sprecyzowania na podstawie dostępnych wyników badań.

Nie wykazano zwiększonej skuteczności akamprozatu w połączeniu z konkretną metodą wsparcia psychospołecznego; ChPL mówi o stosowaniu leku z jednocześnie prowadzoną psychoterapią. Wydaje się, że działanie leku jest niezależne od płci leczonych osób. Lek nie wchodzi w istotne interakcje z alkoholem. Podstawowym przeciwwskazaniem do stosowania leku jest ciężka niewydolność nerek lub wątroby (Mann i Hermann 2010; Mason i Lehert 2012; Maisel i wsp. 2013).

Naltrekson

Naltrekson jest nieselektywnym antagonistą receptorów opioidowych, który – stosowany przewlekłe – zmniejsza intensywność epizodów picia oraz liczbę dni, w których dochodzi do epizodu ciężkiego picia. Na podstawie wyników badań przedklinicznych można założyć, że lek hamuje aktywację układu endogennych opioidów po podaniu alkoholu,

co przekłada się na ograniczenie głodu (*craving*) wywołanego spożyciem pierwszych porcji alkoholu i zmniejszenie spożycia alkoholu w czasie epizodu picia (Bienkowski i wsp. 1999; Rösner i wsp. 2008, 2010b; Niciu i Arias 2013).

Lek wydłuża abstynencję, choć wydaje się pod tym względem mniej skuteczny od akamprozatu. ChPL mówi o stosowaniu leku w celu zapobiegania nawrotom picia, wydłużania abstynencji i redukcji głodu. W wypadku korzystnych zmian w zachowaniu osoby leczonej (istotna redukcja picia, utrzymywanie abstynencji) lek może być stosowany do 6 miesięcy. Jednak optymalny czas leczenia nie jest możliwy do sprecyzowania na podstawie dostępnych wyników badań (Soyka i wsp. 2008; NICE 2011; Jarosz i wsp. 2013; Maisel i wsp. 2013). Opublikowana niedawno metaanaliza badań klinicznych wskazuje na polimorfizm A118G genu receptora opioidowego mi (OPRM1) jako potencjalny biomarker odpowiedzi terapeutycznej na naltrekson (Chamorro i wsp. 2012).

Podstawowymi przeciwwskazaniami do stosowania leku są ciężkie zaburzenia czynności nerek lub wątroby oraz uzależnienie opioidowe. Należy podkreślić, że naltrekson i nalmefen, jako antagoniści receptorów opioidowych są związkami praktycznie pozbawionymi działania opioidoergicznego i potencjału uzależniającego. Oba leki mogą natomiast wywoływać opioidowy zespół abstynencyjny u osób przyjmujących przewlekłe opioidy (American Psychiatric Association 2006; Habrat 2011; Lingford-Hughes i wsp. 2012; Franck i Jayaram-Lindström 2013).

Nalmefen

Nalmefen jest antagonistą receptorów opioidowych, który zmniejsza intensywność epizodów picia oraz liczbę dni, w których dochodzi do epizodu ciężkiego picia. Zgodnie z ChPL, lek powinien być stosowany w modelu „w razie potrzeby” (*as-needed dosing*) (Karhuvaara i wsp. 2007; Gual i wsp. 2013; Mann i wsp. 2013; Niciu i Arias 2013). W modelu tym o przyjęciu nalmefenu decyduje sam pacjent, szacując możliwość wystąpienia okazji do spożycia alkoholu, czyli sytuacji zwiększonego ryzyka. Na podstawie wyników badań przedklinicznych można założyć, że lek hamuje aktywację układu endogennych opioidów po podaniu alkoholu, co przekłada się na ograniczenie głodu wywołanego spożyciem pierwszych porcji alkoholu i zmniejszenie spożycia alkoholu w czasie epizodu picia (Bienkowski i wsp. 1999; Franck i Jayaram-Lindström 2013; Niciu i Arias 2013).

Nalmefen można stosować u pacjentów, u których średnie dzienne spożycie alkoholu jest większe niż 60 g/dobę dla mężczyzn, lub 40 g/dobę dla kobiet

– po dwóch tygodniach od wstępnej oceny, która – zgodnie z ChPL i protokołem badań przedrejestracyjnych (Gual i wsp. 2013; Mann i wsp. 2013) – powinna poprzedzać włączenie leczenia. Korzystny efekt leku wydaje się bardziej nasilony u osób spożywających większe ilości alkoholu na początku terapii i zmniejszających spożycia po ocenie wstępnej (van der Brink i wsp. 2013).

W odróżnieniu od naltreksonu i akamprozatu stosowanie nalmefenu jest zalecane u osób aktualnie pijących, bez okresu abstynencji poprzedzającego włączenie leku. Nalmefenu nie należy podawać pacjentom wykazującym somatyczne objawy odstawienia alkoholu lub wymagającym detoksykacji. Lek powinien być stosowany razem ze stałym wsparciem psychospołecznym ukierunkowanym na przestrzeganie zasad leczenia i redukcję spożycia alkoholu (np. model BRENDA stosowany w badaniach przedrejestracyjnych; Volpicelli 2001; Starosta i wsp. 2006). W wypadku korzystnych zmian w zachowaniu osoby leczonej (istotne zmniejszenie picia) lek może być stosowany przez 6–12 miesięcy. Jednak optymalny czas leczenia nie jest możliwy do sprecyzowania na podstawie dostępnych wyników badań.

Podstawowym przeciwwskazaniem do stosowania nalmefenu są ciężkie zaburzenia czynności nerek lub wątroby oraz uzależnienie od opiatów (Habrat 2011; Franck i Jayaram-Lindström 2013).

Disulfiram

Opublikowane wyniki badań pozwalają przyjąć, że disulfiram może być lekiem drugiego rzutu do podtrzymywania abstynencji. Lek działa poprzez hamowanie dehydrogenazy aldehydowej, prowadząc do akumulacji aldehydu octowego i szeregu odczuwanych awersyjnie reakcji organizmu (np. nudności, uderzenia gorąca, kołatanie serca). Rozważane są inne efekty farmakologiczne disulfiramu, w tym pobudzający wpływ na przekąźnictwo dopaminergiczne w ośrodkowym układzie nerwowym w wyniku hamowania β -hydroksylazy dopaminowej (Charpeaud i wsp. 2011; Jørgensen i wsp. 2011; Lingford-Hughes i wsp. 2012).

Przesłanką do stosowania leku przed wypróbowaniem leków pierwszego rzutu są głównie preferencje samego pacjenta. Lek powinien być podawany w adekwatnych dawkach, drogą doustną (p.o.), z zachowaniem odpowiedniego odstępu od ostatniego epizodu picia (ChPL). Disulfiram podawany p.o. powinien być przyjmowany przy świadkach (pod nadzorem), ponieważ ten element terapii jest uważany za jeden z warunków skuteczności leczenia. Lek powinien być stosowany po odpowiedniej edukacji pacjenta,

wraz z interwencją psychospołeczną. Stosowanie disulfiramu w innych postaciach (implanty) nie jest rekomendowane (Habrat 2011; Jørgensen i wsp. 2011; NICE 2011; Lingford-Hughes i wsp. 2012).

Lek można podawać po uwzględnieniu przeciwwskazań, do których należą m.in. choroby serca i niektóre zaburzenia psychiczne.

WNIOSKI ODNOŚNIE DO OBSZARÓW WYMAGAJĄCYCH DALSZYCH BADAŃ

Wnikliwej ocenie w dalszych badaniach powinny podlegać następujące aspekty przewlekłej farmakoterapii uzależnienia od alkoholu (Mann i Hermann 2010; Habrat 2011; NICE 2011; Franck i Jayaram-Lindström 2013):

- optymalny moment rozpoczęcia i czas stosowania zalecanej farmakoterapii,
- skuteczność i bezpieczeństwo różnych kombinacji lekowych,
- skuteczność i bezpieczeństwo kombinacji różnych oddziaływań psychospołecznych i farmakologicznych, ze szczególnym uwzględnieniem kombinacji krótkich interwencji i wymienionych wyżej leków – przeprowadzanych i ordynowanych w warunkach podstawowej opieki zdrowotnej, oddziałów lub przychodni neurologicznych, ortopedyczno-urazowych i innych,
- skuteczność naltreksonu w połączeniu z tzw. *medical management* (Anton i wsp. 2006; Rösner i wsp. 2010b) w warunkach europejskich (w tym polskich) systemów opieki zdrowotnej,
- skuteczność i bezpieczeństwo leków w postaci *depot*, zwłaszcza w odniesieniu do antagonistów receptorów opioidowych (Lobmaier i wsp. 2011),
- skuteczność i bezpieczeństwo takich leków, jak topiramata, baklofen, ondansetron lub kwas γ -hydroksymasłowy (Arbaizar i wsp. 2010; Leone i wsp. 2010; Addolorato i wsp. 2013),
- czynniki predykcyjne, w tym biomarkery, odpowiedzi na leczenie poszczególnymi preparatami,
- wpływ na skuteczność i bezpieczeństwo leczenia takich czynników, jak: płeć, współistniejące zaburzenia psychiczne i somatyczne, stosowanie leków z innych grup, podtyp uzależnienia, współpraca pacjenta i rodziny w czasie leczenia,
- skuteczność i bezpieczeństwo farmakoterapii w tzw. populacjach specjalnych: u młodzieży, osób w podeszłym wieku, kobiet w ciąży,
- skuteczność i bezpieczeństwo farmakoterapii u pacjentów uzależnionych od alkoholu i nikotyny, z uwzględnieniem wpływu leku na spożycie

wyrobów tytoniowych oraz szkody zdrowotne związane z używaniem tych wyrobów,

- skuteczność i bezpieczeństwo farmakoterapii u pacjentów uzależnionych od alkoholu oraz innych substancji psychoaktywnych,
- wybór punktów końcowych dla badań klinicznych umożliwiających ocenę jakości życia pacjenta oraz korzyści społeczne i ekonomiczne ze stosowania leków.

Jest rzeczą oczywistą, że powyższa lista nie obejmuje wielu innych problemów wymagających intensywnych badań. Sformułowanie „pełnej” listy zagadnień wymaga przede wszystkim podejścia interdyscyplinarnego uwzględniającego specyfikę nie tylko farmakoterapii, ale także oddziaływań terapeutycznych, którym farmakoterapia może i powinna towarzyszyć (psychoterapia, terapia behawioralna, krótkie interwencje, terapia środowiskowa).

Kluczowym wyzwaniem naukowym, prawdopodobnie na kolejne dekady, będzie opracowanie spersonalizowanej terapii uzależnienia od alkoholu opartej na obiektywnym (np. wykorzystującym biomarkery) wyborze kombinacji konkretnych interwencji psychospołecznych i farmakologicznych. Wydaje się bowiem, że właśnie interdyscyplinarność podejścia do terapii oraz stworzenie oferty dla pacjenta obejmującej zróżnicowane interwencje psychospołeczne i farmakoterapeutyczne może przełożyć się na pożądaną od dawna wzrost efektywności leczenia uzależnienia od alkoholu (Mann i Hermann 2010; Jakubczyk i Wojnar 2012; Aubin i Daeppen 2013).

PODZIĘKOWANIA

Autorzy chcieliby wyrazić wdzięczność następującym osobom, które przekazały uwagi natury praktycznej lub teoretycznej do wcześniejszych wersji tekstu: Pani Jagodzie Fudale i zespołowi doradców z Państwowej Agencji Rozwiązywania Problemów Alkoholowych, Pani Dr hab. n. med. Halinie Sienkiewicz-Jarosz z Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie oraz Panu Dr. Romanowi Wojnarowi z zespołem dydaktyków Polsko-Niemieckiego Instytutu Terapii Uzależnień i Błękitnego Krzyża w Polsce.

PIŚMIENNICTWO

- Addolorato G, Mirijello A, Leggio L, Ferrulli A, Landolfi R. Management of alcohol dependence in patients with liver disease. *CNS Drugs*. 2013; 27: 287–99.
- American Psychiatric Association (APA). American Psychiatric Association Practice Guidelines for the Treatment of Psychiatric Disorders, 2006.
- Anton RF, O'Malley SS, Ciraulo DA, Cisler RA, Couper D, Donovan DM, Gastfriend DR, Hosking JD, Johnson BA, LoCastro JS, Longabaugh R, Mason BJ, Mattson ME, Miller WR, Pettinati HM, Randall CL, Swift R, Weiss RD, Williams LD, Zweben A; COMBINE Study Research Group. Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence: the COMBINE study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006; 295: 2003–2017.
- Arbaizar B, Diersen-Sotos T, Gómez-Acebo I, Llorca J. Topiramate in the treatment of alcohol dependence: a meta-analysis. *Actas Esp Psiquiatr*. 2010; 38: 8–12.
- Aubin HJ, Daeppen JB. Emerging pharmacotherapies for alcohol dependence: A systematic review focusing on reduction in consumption. *Drug Alcohol Depend*. 2013; 133: 15–29.
- Bienkowski P, Kostowski W, Koros E. Ethanol-reinforced behaviour in the rat: effects of naltrexone. *Eur J Pharmacol*. 1999; 374: 321–327.
- Bogucki M, Gierczyński J, Gryglewicz J. Ekonomiczne aspekty skutków picia alkoholu w Europie i w Polsce. Instytut Organizacji Ochrony Zdrowia Uczelni Łazarskiego, Warszawa 2013.
- Chamorro AJ, Marcos M, Mirón-Canelo JA, Pastor I, González-Sarmiento R, Laso FJ. Association of μ -opioid receptor (OPRM1) gene polymorphism with response to naltrexone in alcohol dependence: a systematic review and meta-analysis. *Addict Biol*. 2012; 17: 505–512.
- Charpeaud T, Geneste J, Schmidt J, Llorca PM, Brousse G. Disulfiram and addiction: reminders and new perspectives of use. *Therapie*. 2011; 66: 273–280.
- European Association for the Study of Liver (EASL). EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease. *J Hepatol*. 2012; 57: 399–420.
- Franck J, Jayaram-Lindström N. Pharmacotherapy for alcohol dependence: status of current treatments. *Curr Opin Neurobiol*. 2013; 23: 692–699.
- Gual A, He Y, Torup L, van den Brink W, Mann K; for the ESENSE 2 Study Group. A randomised, double-blind, placebo-controlled, efficacy study of nalmefene, as-needed use, in patients with alcohol dependence. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013. doi:pii: S0924-977X(13)00075-8. 10.1016/j.euroneuro.2013.02.006.
- Habrat B. Uzależnienia od substancji psychoaktywnych i niektóre stany w ich przebiegu. W: Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych. Jarema M. (red.), Via Medica 2011.
- Jakubczyk A, Wojnar M. Total abstinence or harm reduction – different strategies of alcohol treatment in research studies and international guidelines. *Psychiatr Pol*. 2012; 46: 373–386.
- Jarosz J, Miernik K, Wąchal M, Walczak J, Krumpl G. Naltrexone (50 mg) plus psychotherapy in alcohol-dependent patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2013; 39: 144–160.
- Jørgensen CH, Pedersen B, Tønnesen H. The efficacy of disulfiram for the treatment of alcohol use disorder. *Alcohol Clin Exp Res*. 2011; 35: 1749–1758.
- Karhuvaara S, Simojoki K, Virta A, Rosberg M, Löyttyniemi E, Nurminen T, Kallio A, Mäkelä R. Targeted nalmefene with simple medical management in the treatment of heavy drinkers: a randomized double-blind placebo-controlled multicenter study. *Alcohol Clin Exp Res*. 2007; 31: 1179–1187.
- Lejoyeux M, Leher P. Alcohol-use disorders and depression: results from individual patient data meta-analysis of the acamprosate-controlled studies. *Alcohol Alcohol*. 2011; 46: 61–67.
- Leone MA, Vigna-Taglianti F, Avanzi G, Brambilla R, Faggiano F. Gamma-hydroxybutyrate (GHB) for treatment of alcohol withdrawal and prevention of relapses. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; CD006266.

20. Lingford-Hughes AR, Welch S, Peters L, Nutt DJ; British Association for Psychopharmacology, Expert Reviewers Group. BAP updated guidelines: evidence-based guidelines for the pharmacological management of substance abuse, harmful use, addiction and comorbidity: recommendations from BAP. *J Psychopharmacol.* 2012; 26: 899–8952.
21. Lobmaier PP, Kunø N, Gossop M, Waal H. Naltrexone depot formulations for opioid and alcohol dependence: a systematic review. *CNS Neurosci Ther.* 2011; 17: 629–636.
22. Maisel NC, Blodgett JC, Wilbourne PL, Humphreys K, Finney JW. Meta-analysis of naltrexone and acamprosate for treating alcohol use disorders: when are these medications most helpful? *Addiction.* 2013; 108: 275–293.
23. Mann K, Hermann D. Individualised treatment in alcohol-dependent patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2010; 260 Suppl 2: S 116–120.
24. Mann K, Bladström A, Torup L, Gual A, van den Brink W. Extending the treatment options in alcohol dependence: a randomized controlled study of as-needed nalmefene. *Biol Psychiatry.* 2013; 73: 706–713.
25. Mason BJ, Leher P. Acamprosate for alcohol dependence: a sex-specific meta-analysis based on individual patient data. *Alcohol Clin Exp Res.* 2012; 36: 497–508.
26. NICE, National Institute for Health and Clinical Excellence. Alcohol dependence and harmful alcohol use (CG115). National Institute for Health and Clinical Excellence. London, 2011.
27. Niciu MJ, Arias AJ. Targeted opioid receptor antagonists in the treatment of alcohol use disorders. *CNS Drugs.* 2013; 27: 777–787.
28. Poldrugo F, Haeger DA, Comte S, Walburg J, Palmer AJ. A critical review of pharmaco-economic studies of acamprosate. *Alcohol Alcohol.* 2005; 40: 422–430.
29. Rehm J, Zatonksi W, Taylor B, Anderson P. Epidemiology and alcohol policy in Europe. *Addiction.* 2011; 106 Suppl 1: 11–19.
30. Rösner S, Leucht S, Leher P, Soyka M. Acamprosate supports abstinence, naltrexone prevents excessive drinking: evidence from a meta-analysis with unreported outcomes. *J Psychopharmacol.* 2008; 22: 11–23.
31. Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Vecchi S, Srisurapanont M, Soyka M. Opioid antagonists for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010a; CD001867.
32. Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Leher P, Vecchi S, Soyka M. Acamprosate for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010b; CD004332.
33. Snyder JL, Bowers TG. The efficacy of acamprosate and naltrexone in the treatment of alcohol dependence: a relative benefits analysis of randomized controlled trials. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2008; 34: 449–461.
34. Soyka M, Kranzler HR, Berglund M, Gorelick D, Hesselbrock V, Johnson BA, Möller HJ; WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Substance Use Disorders. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Substance Use and Related Disorders, Part 1: Alcoholism. *World J Biol Psychiatry.* 2008; 9: 6–23.
35. Srisurapanont M, Jarusuraisin N. Opioid antagonists for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; CD001867.
36. Starosta AN, Leeman RF, Volpicelli JR. The BRENDA model: integrating psychosocial treatment and pharmacotherapy for the treatment of alcohol use disorders. *J Psychiatr Pract.* 2006; 12: 80–89.
37. van den Brink W, Aubin HJ, Bladström A, Torup L, Gual A, Mann K. Efficacy of as-needed nalmefene in alcohol-dependent patients with at least a high drinking risk level: results from a subgroup analysis of two randomized controlled 6-month studies. *Alcohol Alcohol.* 2013; 48: 570–578.
38. Volpicelli J. Combining Medication and Psychosocial Treatments for Addictions: The BRENDA Approach. Guilford Press, USA, 2001.
39. World Health Organization (WHO). Global strategy to reduce harmful use of alcohol. Geneva, Switzerland 2010.

Autor do korespondencji:

Prof. Przemysław Bieńkowski

Zakład Farmakologii, Instytut Psychiatrii i Neurologii

ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa

tel.: +48 22 45 82 676

e-mail: bienkow@ipin.edu.pl
