

Long-term pharmacotherapy aimed at maintaining abstinence or reducing alcohol intake in alcohol-dependent individuals. Guidelines from the Section of Pharmacotherapy of Polish Society for Research on Addictions (PTBU) and the Section of Psychopharmacology of Polish Psychiatric Association (PTP) – 2019 update

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) – uaktualnienie 2019

Przemysław Bieńkowski¹, Marcin Wojnar¹, Paweł Mierzejewski², Jerzy Samochowiec³, Bogusław Habrat⁴, Marek Jarema⁵, Janusz Rybakowski⁶



Received 20.10.2019

Accepted 23.10.2019

KEYWORDS

- alcohol dependence
- pharmacotherapy
- abstinence
- reduction of alcohol consumption
- guidelines

SŁOWA KLUCZOWE

- uzależnienie od alkoholu
- farmakoterapia
- abstynencja
- ograniczenie spożycia alkoholu
- zalecenia

AFFILIATION / AFILIACJA

- 1 Katedra i Klinika Psychiatryczna, Warszawski Uniwersytet Medyczny w Warszawie
- 2 Zakład Farmakologii, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie
- 3 Katedra i Klinika Psychiatrii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie
- 4 Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie
- 5 III Klinika Psychiatrii, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie
- 6 Klinika Psychiatrii Dorosłych, Zakład Pielęgniarstwa Psychiatrycznego, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Marcin Wojnar
Warszawski Uniwersytet Medyczny, Katedra i Klinika Psychiatryczna
ul. Nowowiejska 27,
00-665 Warszawa, Poland
email: marcin@wum.edu.pl

ABSTRACT

The article presents update of the 2013 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 for long-term pharmacotherapy of alcohol dependence, the authors present the areas of uncertainty, which still require further studies and scientific debate.

STRESZCZENIE

W artykule przedstawiono aktualizację zaleceń Sekcji Farmakoterapii Polskiego Towarzystwa Badań nad Uzależnieniami (PTBU) i Sekcji Psychofarmakologii Polskiego

Towarzystwa Psychiatrycznego (PTP) z 2013 roku odnośnie do długoterminowej farmakoterapii wspierającej utrzymywanie abstynencji lub zmniejszającej ilość i intensywność picia alkoholu u dorosłych pacjentów uzależnionych od alkoholu. Poza praktycznymi wskazówkami dotyczącymi długoterminowej farmakoterapii uzależnienia od alkoholu, przedstawiono wciąż istniejące obszary niepewności, tj. zagadnienia wymagające dalszych badań i naukowej dyskusji.

Introduction. Basic assumptions and purpose of the publication

In all developed countries, the costs of harmful use of alcohol and alcohol dependence are a significant burden on health systems. These costs result from the need to treat the addiction itself, but also – and above all – from the fact that alcohol consumption is “in the background” of many serious mental and somatic illnesses, increasing the general costs of medical care (WHO 2010, Rehm *et al.* 2011, Bogucki *et al.* 2013). Excessive alcohol consumption is also an important risk factor for premature death, and alcohol-related excess mortality is mainly related to addicts (Rehm *et al.* 2011, Jakubczyk *et al.* 2012). Therefore, it is not surprising that the development and introduction of new, effective and safe methods of treating alcohol dependence is taking place in the positions of many scientific organisations and societies (Soyka *et al.* 2008, WHO 2010, Lingford-Hughes *et al.* 2012, Soyka *et al.* 2018).

The intensive development of research on pharmacotherapy of alcohol dependence observed in the last decades, following demands of scientific communities, requires ordering basic data and identifying objectives for further scientific analyses. The article presents an update of the guidelines formulated in 2013 by 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 the following:

- maintaining total abstinence after an attempt to stop drinking alcohol,
- preventing relapses to drinking,
- reduction in the number and intensity of heavy drinking days: > 5 standard portions per day for men, > 4 standard portions per day for women,
- reduction of total alcohol consumption (consumption in grams of pure alcohol per unit of time),
- health and social harm reduction as a result of the aforementioned impacts in adult alcohol-dependent patients.

The intention of the authors of this article was that the recommendations contained herein should be of a scientifically documented nature, i.e. they should be supported by research conducted in accordance with the principles of evidence-based medicine (EBM) made available in the form of a publication. **The primary aim** of the recommendations is to provide physicians, especially psychiatrists, with practical guidelines (meeting the EBM criteria) on chronic pharmacological treatment of alcohol dependence. In addition, it aims to identify the main areas of uncertainty, i.e. areas that require, often urgently, further research and scientific discussion.

It should be stressed that the recommendations do not replace the in-depth diagnosis combined with the individual choice of therapy, always after a comprehensive consideration of the benefit-risk balance. Nor do the recommendations replace the records of the summary of product characteristics (SmPC) approved by the Office for Registration of Medicinal Products, Medical Devices and Biocidal Products or the European Medicines Agency (All SmPCs mentioned in the text are available on the website of the Office for Registration of Medicinal Products or from entities responsible for placing on the market medicines mentioned in the text).

Importantly, these recommendations are not standards or algorithms for therapeutic management. The latter is characterised by incomparably greater detail, which leaves a smaller margin of choice for the recipient of such studies. The recommendations made in this article are also not definitive and should be modified in the event of new randomized, controlled clinical trials or new data on pharmacovigilance. The publication of these recommendations should be seen as a starting point and an invitation for addiction management communities to scientifically discuss future developments and additions. The authors are of the opinion that other important areas of pharmacotherapy (e.g. treatment of alcohol withdrawal syndromes, treatment of patients with liver cirrhosis, treatment of patients with so-called dual diagnosis) may be the subject of separate, more detailed studies or annexes.

Method

The recommendations contained in this article are based on a systematic review of the recommendations and guidelines of the last decade (American Psychiatric Association 2006, Soyka *et al.* 2008, NICE 2011, Lingford-Hughes *et al.* 2012, Rolland *et al.* 2016, Goh and Morgan 2017, American Psychiatric Association 2017, Shen 2018, Soyka *et al.* 2018, Castre *et al.* 2019). A Polish study on the subject was used (Habratt 2011). The review papers on pharmacotherapy of alcohol dependence and the most important randomised controlled clinical trials and meta-analyses of such trials were also taken into account (Srisurapanont and Jarusuraisin 2005, Snyder and Bowers 2008, Rösner *et al.* 2008 2010a, b, Jørgensen *et al.* 2011, Gual *et al.* 2013, Maisel *et al.* 2013). This update has been supplemented with works that were published in 2013–2019. The basic set of scientific literature used is presented in the “References” section.

The development of recommendations was a process in which earlier versions of the text were subject to further arrangements among authors and external consultations. The final arrangements were made on the basis of consensus among the authors of the study. The authors would like to thank everyone, including many physicians and addiction therapists for their remarks and comments on the previous recommendations. Some of these people, particularly those involved in the process, are listed by name in the “Acknowledgements” section.

The final version of the recommendations in this article is the sole responsibility of the authors.

Recommendations for the choice of treatment target

The choice of a target for chronic alcohol dependence pharmacotherapy should be preceded by a diagnosis of mental and somatic status, taking into account personality traits and the characteristics of the environment in which the patient lives. Elements of diagnosis influencing the choice of treatment target include, among others, the current course of the disease, including the results of previous treatment attempts, coexisting mental disorders, evaluation of liver and other organs functions, prognosis. The treatment target should be chosen individually according to the current needs and possibilities of the patient (American Psychiatric Association 2006, Habratt 2011, NICE 2011, Lingford-Hughes *et al.* 2012, Rolland *et al.* 2016, American Psychiatric Association 2017, Goh and Morgan 2017, Shen 2018, Soyka *et al.* 2018, Castre *et al.* 2019).

Abstinence is an appropriate treatment target and clinical condition for most patients, including patients with concomitant severe psychiatric and somatic disorders (Lejoyeux and Lehert 2011, NICE 2011, EASL 2012, Addolorato *et al.* 2013).

Reducing alcohol consumption may be a treatment target for patients who do not agree to accept abstinence as a treatment target, or for patients whose repeated attempts to maintain abstinence have failed. Reducing alcohol consumption as a long-term or sole treatment target should be linked to legitimate expectations for health, family or professional benefits, and the achieved benefits should be monitored and documented (NICE 2011, Lingford-Hughes *et al.* 2012).

The treatment targets can change over time. The setting of a reduction in alcohol consumption as a treatment target does not preclude changing the target for total abstinence. Reducing alcohol consumption and reducing the risk of health damage (occupational, social) should be treated for some patients as an intermediate target for achieving abstinence (Nicholas and Arias 2013, Aubin and Daepfen 2013).

Recommendations for the choice of medication

Every alcohol-dependent patient is a potential candidate for chronic pharmacotherapy, and the withdrawal from attempts to implement pharmacotherapy meeting the EBM criteria requires justification. It should be made clear that the use of any of the following drugs without psychosocial interventions is not recommended (Rösner *et al.* 2008, Soyka *et al.* 2008, Rösner *et al.* 2010a, b, Mann and Hermann 2010, NICE 2011, Lingford-Hughes *et al.* 2012, Maisel *et al.* 2013, Soyka *et al.* 2018).

First-line drugs, i.e. drugs with proven effectiveness in long-term therapy to support abstinence or reduce alcohol consumption and intensity of drinking include acamprosate, naltrexone and nalmefene. **Second-line** drugs include oral disulfiram and baclofen (Jørgensen *et al.* 2011, Leyoyeux and Lehert 2011, NICE 2011, Lingford-Hughes *et al.* 2012, Aubin and Daepfen 2013, Maisel *et al.* 2013, Agabio *et al.* 2018, Minozzi *et al.* 2018, de Beaurepaire *et al.* 2019). The use of baclofen, which is a drug registered in Poland for another indication, may be considered in particular for alcohol-dependent patients with alcoholic liver disease (EASL 2012, Addolorato *et al.* 2013).

Other psychotropic drugs may be used to treat comorbidities and/or patients with so-called dual diagnosis. The position of individual drugs may change if new research results are available.

Recommendations for combining pharmacotherapy with other therapeutic approaches

Long-term pharmacotherapy that supports abstinence or reduces the amount and intensity of alcohol consumption should be used in conjunction with psychosocial interventions. Research results do not currently allow to

choose a drug for the type of psychosocial interactions (or vice versa). The combination of therapeutic approaches should therefore be based on the principle of benefit maximisation and risk minimisation, taking into account the preferences of the patient and the availability of the therapeutic approach in question (American Psychiatric Association 2006, Soyka *et al.* 2008, Habrat 2011, NICE 2011, Lingford-Hughes *et al.* 2012, Rolland *et al.* 2016, American Psychiatric Association 2017, Goh and Morgan 2017, Shen 2018, Soyka *et al.* 2018, Castre *et al.* 2019).

Recommendations for the use of respective drugs

The aim of the recommendations is not to comprehensively review the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of drugs listed as first- or second-line preparations. Therefore, this section is limited to the key characteristics of the drugs that distinguish them from each other and condition the initial decision on the choice of the medicinal product.

Acamprosate

The drug is a modulator of GABA-ergic system and a weak antagonist of NMDA glutamate receptors, which beneficial effect in case of chronic use is mainly based on maintaining abstinence. Based on the results of pre-clinical studies, it can be assumed that the mechanism of action of the drug translates into normalisation of the impaired GABA-ergic and glutamatergic transmission after alcohol withdrawal. The drug can also inhibit NMDA-receptor-dependent memory processes leading to a relapse in drinking (Poldrugo *et al.* 2005, Soyka *et al.* 2008, Mann and Hermann 2010, Rösner *et al.* 2010a, Soyka *et al.* 2018).

In case of beneficial changes in the behaviour of the treated person (maintaining abstinence) the drug can be used for up to 12 months. However, the optimal treatment time cannot be specified on the basis of the available research results.

No increased efficacy of acamprosate in combination with a specific psychosocial support method has been demonstrated; the SmPC describes a drug being used with concomitant psychotherapy.

The analysis of COMBINE results shows that people with lower body weight with a short period of abstinence prior to treatment benefit more from using acamprosate (Gueorguieva *et al.* 2015). Compared to people with a longer abstinence period, this group of patients may have a higher activity of the glutamatergic system; lower body weight determines a sufficiently high concentration of the drug in the blood.

A controlled, randomised study on 327 patients of the Japanese population confirmed the effectiveness of acamprosate in maintaining abstinence (Higuchi *et al.* 2015).

Meta-analysis of clinical trials proved that acamprosate significantly reduces the risk of relapse within 6 months; interestingly, patients from Europe interrupt the therapy less frequently (Donoghue *et al.* 2015).

It seems that the action of the drug is independent of the gender of the people being treated. The drug has no significant interactions with alcohol. The basic contraindication for using the drug is severe renal or liver failure (Mann and Hermann 2010, Mason and Leher 2012, Maisel *et al.* 2013).

Naltrexone

Naltrexone is a non-selective opioid receptor antagonist that, when used chronically, reduces the intensity of alcohol consumption and the number of days of heavy drinking. Based on the results of pre-clinical studies it can be assumed that the drug inhibits the activation of the endogenous opioid system after administration of alcohol, which translates into a reduction in craving caused by consumption of the first portions of alcohol and a reduction in alcohol consumption during a drinking episode (Bieńkowski *et al.* 1999, Rösner *et al.* 2008 2010b, Niciu et Arias 2013). The efficacy of naltrexone during the first 8 weeks of treatment in young people who drink alcohol harmfully (≥ 4 days of intensive drinking in the pre-study period) compared to placebo in a 12-month study (DeMartini 2016) was confirmed, but over time the effect decreased. Similar results were obtained by Fridberg *et al.* (2014), showing a decrease in the number of drinking days among harmful alcohol drinkers and smokers, and Kahler *et al.* (2017) on an independent group of harmful smokers. Both groups of researchers confirmed that long-term monitoring of risk behaviour in longitudinal studies is more important than pharmacological intervention.

The search for endophenotypes with a particularly good response to naltrexone was undertaken in their studies by Mann *et al.* (2018), who demonstrated the effectiveness of naltrexone in alcohol addicts responding with drinking to positive reinforcement. Such dependencies were not found in drinkers due to negative reinforcements. Garbutt *et al.* (2016) described an interesting relationship of the “sweet liking” phenotype, craving for alcohol and a good response to naltrexone. Ross *et al.* (2017) showed another model: the drug prolongs abstinence, although it seems less effective in this respect than acamprosate in people addicted to alcohol who react to negative reinforcements by drinking. In a pilot study by Miranda (2014), naltrexone showed an effect that reduces the sensitivity to alcohol exposure in adolescents.

The SmPC provides for the use of naltrexone to prevent relapses, prolong abstinence and reduce alcohol cravings. In case of beneficial changes in the behaviour of the treated person (significant reduction of consumption,

maintaining abstinence) the drug can be used for up to 6 months. However, the optimal treatment time cannot be specified on the basis of the available research results (Soyka *et al.* 2008, NICE 2011, Jarosz *et al.* 2013, Maisel *et al.* 2013, Soyka *et al.* 2018). A recently published meta-analysis of clinical trials indicates the A118G polymorphism in the mu opioid receptor gene (OPRM1) as a potential biomarker of therapeutic response to naltrexone (Chamorro *et al.* 2012, Oslin *et al.* 2015).

The basic contraindications for using the drug are severe renal or liver dysfunction and opioid dependence. It should be emphasised that naltrexone and nalmefene, as opioid receptor antagonists, are compounds with practically no opioidergic effect or addictive potential. Both drugs may cause opioid withdrawal syndrome in chronic opioid users (American Psychiatric Association 2006, Habrat 2011, Lingford-Hughes *et al.* 2012, Franck and Jayaram-Lindström 2013, Rolland *et al.* 2016, American Psychiatric Association 2017, Goh and Morgan 2017, Shen 2018, Soyka *et al.* 2018, Castre *et al.* 2019).

Nalmefene

Nalmefene is an opioid receptor antagonist that reduces the intensity of drinking episodes (amount of consumed alcohol) and the number of days of heavy drinking (Mann *et al.* 2013, Miyata *et al.* 2019). According to the SmPC, the drug should be used in an “as-needed dosing” model (Karhuvaara *et al.* 2007, Gual *et al.* 2013, Mann *et al.* 2013, Niciu and Arias 2013). In this model, the patient decides about taking nalmefene by estimating the possibility of drinking alcohol, i.e. a situation of increased risk of drinking. Based on the results of pre-clinical studies it can be assumed that the drug inhibits the activation of the endogenous opioid system after administration of alcohol, which translates into a reduction in craving caused by consumption of the first portions of alcohol and a reduction in alcohol consumption during a drinking episode (Bieńkowski *et al.* 1999, Franck and Jayaram-Lindström 2013, Niciu and Arias 2013).

Nalmefene seems to be more effective in patients whose average daily alcohol consumption is greater than 60 g/day for men or 40 g/day for women – two weeks after the initial assessment, which according to the SmPC and pre-registration study protocol (Gual *et al.* 2013, Mann *et al.* 2013) should precede the initiation of treatment. Beneficial effects seem to be more pronounced in those who consume more alcohol at the beginning of therapy and do not reduce consumption after the initial assessment (van der Brink *et al.* 2013, Aubin *et al.* 2015). The effect of the drug does not diminish over time – in one clinical trial nalmefene was more effective (compared to placebo) after 12 months of therapy than with a similar assessment performed 6 months after starting treatment (van den Brink *et al.* 2014).

Unlike naltrexone and acamprosate, nalmefene is recommended for current drinkers without a period of abstinence before the drug is taken. Nalmefene should not be administered to patients with somatic alcohol withdrawal symptoms or requiring detoxification. The drug should be used together with ongoing psychosocial support aimed at observing the principles of treatment and reducing alcohol consumption (e.g. BRENDA model used in pre-registration studies; Starosta *et al.* 2006). In case of beneficial changes in the patient’s behaviour or somatic state (e.g. significant reduction in alcohol consumption, decrease in liver enzyme concentration) the drug may be used for 6–12 months. However, the optimal treatment time cannot be specified on the basis of the available research results (Aubin *et al.* 2015, Miyata *et al.* 2019).

The most common side effects of nalmefene include insomnia, nausea and dizziness. The main contraindications for nalmefene are severe renal or liver dysfunction, acute alcohol withdrawal symptoms, opioid dependence, use of opioids or opioids from illegal sources. Nalmefene as an opioid receptor antagonist may cause acute withdrawal symptoms in opioid users (Habrat 2011, Franck and Jayaram-Lindström 2013, Aubin *et al.* 2015).

Disulfiram

Published research results allow us to assume that disulfiram may be a second-line drug to maintain abstinence. The drug works by inhibiting aldehyde dehydrogenase leading to the accumulation of acetaldehyde and a number of adverse reactions of the body (e.g. nausea, hot flushes, palpitations). Other pharmacological effects of disulfiram are considered, including a stimulating effect on dopamine transmission in the central nervous system as a result of inhibition of dopamine β -hydroxylase (Charpeaud *et al.* 2011, Jørgensen *et al.* 2011, Lingford-Hughes *et al.* 2012).

The results of clinical trials, especially those aimed at maintaining abstinence, are not unambiguous. One of the important reasons is the specific model of action of the drug based on the fear of negative consequences after alcohol consumption. In blinded trials, the same concerns occurred in both the study group and the placebo group, hence the significant placebo effect and the inability to distinguish whether it was caused by the drug or a placebo (Bogenschutz *et al.* 2016).

Studies conducted on the Japanese population indicate the effectiveness of disulfiram in maintaining abstinence in patients with inactive aldehyde dehydrogenase-2 (ALDH2) and its ineffectiveness in the general population (Yoshimura *et al.* 2014). Pharmacogenetic studies link the efficacy of disulfiram to single-nucleotide polymorphism near the dopamine beta-hydroxylase (DBH) gene, rs1611115 (C-1021T). The “CC” genotype is to be associated with a better response to disulfiram (Arias *et al.* 2014).

For patients with concomitant anxiety disorders, it may be beneficial to temporarily add lorazepam to disulfiram (Bogenschutz *et al.* 2016). As a result, adherence to medical recommendations is improved and the abstinence period is extended.

The premise for using the drug before trying first-line drugs is mainly the patient's own preferences. The drug should be administered in appropriate doses, by oral route of administration (*per os*), after an appropriate period from the last drinking episode (SmPC). Disulfiram administered orally should be received with witnesses (under supervision), as this element of therapy is considered to be one of the conditions for the effectiveness of treatment. The drug should be used after appropriate education of the patient together with psychosocial intervention. The use of disulfiram in other forms (implants) is not recommended (Habrat 2011, Jørgensen *et al.* 2011, NICE 2011, Lingford-Hughes *et al.* 2012).

The drug may be administered after taking into account contraindications, which include, among others, heart diseases and some mental disorders.

Baclofen

Baclofen is a GABA-B receptor agonist and is a drug authorised in Poland to treat spastic conditions of various aetiologies. Baclofen has been registered for the treatment of alcohol-dependent patients only in France (up to 80 mg daily), but it is known that in some European countries (Italy, Austria, Germany) and Australia it is used off-label (Minozziet *al.* 2018, de Beaurepaire *et al.* 2019).

Preclinical trials have shown that in laboratory animals, baclofen reduces alcohol consumption and seeking for alcohol (Colombo and Gessa 2018). It has been demonstrated that the effect of the drug on the course of alcohol dependence results directly from its effect on the GABA-B receptor in the ventral tegmental area in the central nervous system (Agabio and Colombo 2014, de Beaurepaire 2018). According to Olivier Ameisen, the pioneer of using baclofen, the effect of the drug is to achieve by the addicted person total "indifference" to alcohol, which makes the consumption of alcohol unpleasant and the rewarding effect of drinking disappear (Ameisen 2005).

According to randomised clinical trials, baclofen may reduce craving for alcohol and significantly reduce alcohol consumption (Addolorato *et al.* 2011, Leggio *et al.* 2013, Muller *et al.* 2015, Ponizovsky *et al.* 2015, Reynaud *et al.* 2017, Morley *et al.* 2018). Meta-analyses confirm that the drug significantly increases the chances of maintaining abstinence and extends the time to relapse (Thomson *et al.* 2017, Pierce *et al.* 2018). This drug is more effective in patients with severe addiction, who drink alcohol intensively in large quantities (Beraha *et al.* 2016, Agabio *et al.* 2018).

Baclofen can be useful in patients with liver diseases, especially in patients with significant organ damage in the course of alcoholic liver disease (Addolorato *et al.* 2007, Leggio *et al.* 2012, Yamini *et al.* 2014, Morley *et al.* 2018, Mosoni *et al.* 2018). In this group, the drug has a favourable safety profile due to its limited liver metabolism. The effectiveness and safety of baclofen used to maintain abstinence or prevent relapse in people addicted to alcohol with cirrhosis of the liver was initially confirmed by a team of Italian researchers led by Addolorato, in a series of trials using small doses of the drug (30 mg per day) (Addolorato *et al.* 2007, Addolorato *et al.* 2011, Addolorato *et al.* 2013), and most recently by Agabio *et al.* (2018) and de Beaurepaire *et al.* (2019).

In most studies, the occurrence and severity of side effects of baclofen was related to the dose and rate of increasing the dose of the drug. Excessive sedation and related consequences such as drowsiness, weakening, dizziness and inhibition are among the most common side effects of baclofen. It is indicated that the use of baclofen should be avoided in patients with encephalopathy in the course of liver damage and in patients with renal failure, or possibly used with low doses (15 mg per day) (Agabio *et al.* 2018, de Beaurepaire *et al.* 2019).

Due to the lack of registration of baclofen for the treatment of alcohol dependence in Poland, this drug should be used in the second-line pharmacotherapy or as a medicine of choice if there are any contraindications for the use of registered drugs. A typical example of such a situation is a patient with liver failure in whom the use of naltrexone or nalmefene is contraindicated. Baclofen can be safely prescribed in doses from 30 to 80 mg per day; it should be gradually introduced and discontinued due to the risk of withdrawal symptoms, but long-term use of the drug does not increase the risk of developing addiction (Minozzi *et al.* 2018, de Beaurepaire *et al.* 2019).

Conclusions on areas for further research

The following aspects of chronic alcohol dependence pharmacotherapy should be thoroughly evaluated in further studies (Mann and Hermann 2010, Habrat 2011, NICE 2011, Franck and Jayaram-Lindström 2013):

- optimal starting point and duration of recommended pharmacotherapy,
- effectiveness and safety of various drug combinations,
- effectiveness and safety of a combination of different psychosocial and pharmacological interactions, with particular reference to the combination of short interventions and the above mentioned drugs, carried out and ordered in primary care settings, neurological, orthopaedic and traumatic wards or clinics and others,
- effectiveness of naltrexone in combination with so-called medical management (Anton *et al.* 2006, Rösner

et al. 2010b) within European (including Polish) health care systems,

- effectiveness and safety of depot drugs, especially with regard to opioid receptor antagonists (Lobmaier *et al.* 2011),
- effectiveness and safety of drugs such as topiramate, ondansetron or γ -hydroxybutyrate (Arbaizar *et al.* 2010, Leone *et al.* 2010, Addolorato *et al.* 2013),
- predictive factors, including response biomarkers to treatment with respective preparations,
- influence on the effectiveness and safety of treatment of factors such as gender, coexisting mental and somatic disorders, use of drugs from other groups, subtype of addiction, patient and family cooperation during treatment,
- effectiveness and safety of pharmacotherapy in the so-called “special populations”: young people, the elderly, pregnant women,
- effectiveness and safety of pharmacotherapy in alcohol- and nicotine-dependent patients, including the effect of the medicine on tobacco consumption and the health damage associated with use of such products,
- effectiveness and safety of pharmacotherapy in patients addicted to alcohol and other psychoactive substances,
- selection of endpoints for clinical trials to assess the quality of life of the patient and the social and economic benefits of the use of drugs.

It is clear that the above list does not cover many other problems requiring intensive research. Compiling

a “complete” list of issues requires, first of all, an interdisciplinary approach taking into account the specificity not only of pharmacotherapy but also of the therapeutic interactions that pharmacotherapy can and should accompany (psychotherapy, behavioural therapy, short interventions, environmental therapy).

A key scientific challenge, probably for the next decades, will be to develop personalised alcohol dependence treatment based on an objective (e.g. biomarker-based) choice of combination of specific psychosocial and pharmacological interventions. It seems that it is the interdisciplinary approach to therapy and providing the patient with a choice that includes various psychosocial and pharmacotherapeutic interventions can translate into the long-desired increase in the effectiveness of alcohol dependence treatment (Mann and Hermann 2010, Jakubczyk and Wojnar 2012, Aubin and Daeppen 2013).

Acknowledgements

The authors would like to express their gratitude to the following people who provided practical or theoretical comments on the earlier versions of the text: Ms. Jagoda Fudala and the team of advisors from the State Agency for the Prevention of Alcohol Related Problems, Ms. prof. dr hab. n. med. Halina Sienkiewicz-Jarosz from the Institute of Psychiatry and Neurology in Warsaw, and Mr. Dr. Roman Wojnar with a team of educators from the Polish-German Blue Cross Addiction Therapy Institute in Poland. ■

Wprowadzenie. Podstawowe założenia i cel publikacji

We wszystkich krajach wysoko rozwiniętych koszty szkodliwego używania i uzależnienia od alkoholu stanowią znaczące obciążenie dla systemów opieki zdrowotnej. Koszty te wynikają nie tylko 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, Soyka i wsp. 2018).

Obserwowany na przestrzeni ostatnich 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 uaktualnienie sformułowanych w 2013 roku zaleceń Sekcji Farmakoterapii Polskiego Towarzystwa Badań nad Uzależnieniami (PTBU) i Sekcji Psychofarmakologii Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (PTP) odnośnie do długoterminowej farmakoterapii skierowanej 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 (*harm reduction*) w wyniku wymienionych wyżej oddziaływań u dorosłych pacjentów uzależnionych od alkoholu.

Intencją autorów niniejszego opracowania było, by zawarte w nim zalecenia miały charakter stwierdzeń udokumentowanych naukowo, tj. 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 kryteria *EBM*) odnośnie do 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 pogłębianej diagnozy połączonej z indywidualnym doбором 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 dla adresata takich opracowań. Zalecenia sformułowane w niniejszej pracy nie mają też charakteru ostatecznego i powinny być modyfikowane w przypadku 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 (American Psychiatric Association 2006, Soyka i wsp. 2008, NICE 2011, Lingford-Hughes i wsp. 2012, Rolland i wsp. 2016, Goh i Morgan 2017, American Psychiatric Association 2017, Shen 2018, Soyka i wsp. 2018, Castre i wsp. 2019). Wykorzystano polskie opracowanie na ten temat (Habrata 2011). Uwzględniono także prace poglądowe poświęcone farmakoterapii uzależnienia od alkoholu oraz najważniejsze randomizowane, kontrolowane badania kliniczne i metaanalizy takich badań (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). Niniejsze uaktualnienie uzupełniono o prace, które zostały opublikowane w latach 2013–2019. 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 odnośnie do 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, Habrata 2011, NICE 2011, Lingford-Hughes i wsp. 2012, Rolland i wsp. 2016, American Psychiatric Association 2017, Goh i Morgan 2017, Shen 2018, Soyka i wsp. 2018, Castre i wsp. 2019).

Abstynencja jest odpowiednim celem terapeutycznym i stanem klinicznym dla większości pacjentów, w tym dla osób ze współistniejącymi poważnymi obciążeniami psychiatrycznymi i somatycznymi (Lejoyeux i Leherter 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 tych, 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 zmiany powinny być monitorowane i dokumentowane (NICE 2011, Lingford-Hughes i wsp. 2012).

Cele terapeutyczne mogą zmieniać się w czasie. Ustalenie zmniejszenia spożycia alkoholu jako efektu terapeutycznego nie wyklucza zmiany celu na całkowitą abstynencję. Zmniejszenie spożycia alkoholu i 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 odnośnie do wyboru leku

Każdy pacjent uzależniony od alkoholu jest potencjalnym kandydatem do przewlekłej farmakoterapii, a odstępianie 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, Soyka i wsp. 2018).

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 oraz baklofen (Jørgensen i wsp. 2011, Leyoyeux i Lehert 2011, NICE 2011, Lingford-Hughes i wsp. 2012, Aubin i Daepfen 2013, Maisel i wsp. 2013, Agabio i wsp. 2018, Minozzi i wsp. 2018, de Beaupaire i wsp. 2019). Stosowanie baklofenu, który jest lekiem zarejestrowanym w Polsce w innym wskazaniu, można rozważyć w szczególności u pacjentów uzależnionych od alkoholu z alkoholowym uszkodzeniem wątroby (EASL 2012, Addolorato i wsp. 2013).

Inne leki psychotropowe mogą być stosowane do leczenia schorzeń współwystępujących i/lub u pacjentów z tzw. podwójnym rozpoznaniem. Pozycja poszczególnych leków może ulec zmianie w przypadku pojawienia się nowych wyników badań.

Zalecenia odnośnie do łączenia farmakoterapii z innymi oddziaływaniami terapeutycznymi

Długoterminowa farmakoterapia wspierająca utrzymywanie abstynencji lub zmniejszająca ilość i intensywność picia 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, Rolland i wsp. 2016, American Psychiatric Association 2017, Goh i Morgan 2017, Shen 2018, Soyka i wsp. 2018, Castre i wsp. 2019).

Zalecenia dotyczące stosowania poszczególnych leków

Celem zaleceń nie jest kompleksowy przegląd właściwości farmakodynamicznych i farmakokinetycznych leków wymienionych jako preparaty pierwszego lub drugiego rzutu. W tym miejscu ograniczono się zatem do podania najważniejszych cech leków, które odróżniają je od siebie 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 przekaźnictwa GABA-ergicznego i glutaminianergicznego. Lek może też hamować zależne od receptorów NMDA procesy pamięciowe prowadzące do nawrotu picia (Pol-drugo i wsp. 2005, Soyka i wsp. 2008, Mann i Hermann 2010, Rösner i wsp. 2010a, Soyka i wsp. 2018).

W przypadku 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.

Analiza wyników badania COMBINE wskazuje, że większą korzyść ze stosowania akamprozatu odnoszą osoby o prawidłowej masie ciała z krótkim okresem abstynencji poprzedzającym leczenie (Gueorguieva i wsp. 2015). W porównaniu z osobami z dłuższym okresem abstynencji, ta grupa pacjentów może mieć większą aktywność układu glutaminianergicznego; prawidłowa

masa ciała natomiast determinuje odpowiednio duże stężenie leku we krwi.

Kontrolowane, randomizowane badanie na 327 pacjentach populacji japońskiej potwierdziło skuteczność akamprozatu w utrzymywaniu abstynencji (Higuchi i wsp. 2015). Metaanaliza badań klinicznych wykazała, że akamprozat istotnie redukuje ryzyko nawrotu w ciągu 6 miesięcy; co ciekawe, pacjenci z Europy rzadziej przerywają terapię (Donoghue i wsp. 2015).

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 Leher 2012, Maisel i wsp. 2013).

Naltrekson

Naltrekson jest nieselektywnym antagonistą receptorów opioidowych, który – stosowany przewlekłe – zmniejsza intensywność picia alkoholu oraz liczbę dni, w których dochodzi do epizodów 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 pierwszej porcji alkoholu i zmniejszenie spożycia alkoholu w czasie epizodu picia (Bieńkowski i wsp. 1999, Rösner i wsp. 2008 2010b, Niciu i Arias 2013). Potwierdzono skuteczność naltreksonu w ciągu pierwszych 8 tygodni terapii u młodych osób pijących alkohol szkodliwie (≥ 4 dni intensywnego picia w okresie poprzedzającym włączenie do badania) w porównaniu z placebo w badaniu trwającym 12 miesięcy (DeMartini 2016), jednak w miarę upływu czasu efekt ten się zmniejszał. Podobne wyniki uzyskali Fridberg i wsp. (2014), wykazując zmniejszenie liczby dni picia u osób szkodliwie pijących alkohol i palących tytoń, oraz Kahler i wsp. (2017) na niezależnej grupie palaczy pijących szkodliwie. Obie grupy badaczy potwierdziły, że długoterminowy monitoring zachowań ryzykownych w badaniach podłużnych ma większe znaczenie niż interwencja farmakologiczna.

Poszukiwanie endofenotypów ze szczególnie dobrą odpowiedzią na naltrekson podjęli w swoich badaniach Mann i wsp. (2018), którzy wykazali skuteczność naltreksonu u osób uzależnionych od alkoholu reagujących piciem na wzmocnienia pozytywne. Takich zależności nie stwierdzono u osób pijących z powodu wzmocnień negatywnych. Ciekawą zależność z fenotypem *sweet liking*, głodem alkoholu i dobrą odpowiedzią na naltrekson opisali Garbutt i wsp. (2016). Z kolei inny model wykazali Ross i wsp. (2017): lek wydłuża abstynencję, choć wydaje się pod tym względem mniej skuteczny od akamprozatu u osób uzależnionych od alkoholu reagujących piciem na wzmocnienia negatywne. W pilotażowym badaniu

Mirandy (2014) naltrekson wykazywał wpływ zmniejszający wrażliwość na ekspozycje alkoholowe u młodzieży.

ChPL stanowi o stosowaniu naltreksonu w celu zapobiegania nawrotom picia, wydłużania abstynencji i redukcji głodu alkoholu. W przypadku korzystnych zmian w zachowaniu osoby leczonej (istotna redukcja picia, utrzymywanie abstynencji) lek może być stosowany do 6 miesięcy. Optymalny czas leczenia nie jest jednak możliwy do sprecyzowania na podstawie dostępnych wyników badań (Soyka i wsp. 2008, NICE 2011, Jarosz i wsp. 2013, Maisel i wsp. 2013, Soyka i wsp. 2018). 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, Oslin i wsp. 2015).

Podstawowymi przeciwwskazaniami do stosowania leku są ciężkie zaburzenia czynności nerek lub wątroby oraz uzależnienie od opioidów. 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, Rolland i wsp. 2016, American Psychiatric Association 2017, Goh i Morgan 2017, Shen 2018, Soyka i wsp. 2018, Castre i wsp. 2019).

Nalmefen

Nalmefen jest antagonistą receptorów opioidowych, który zmniejsza intensywność epizodów picia (ilość wypijanego alkoholu) oraz liczbę dni, w których dochodzi do epizodu ciężkiego picia (Mann i wsp. 2013, Miyata i wsp. 2019). 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 picia. 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 pierwszej porcji alkoholu i zmniejszenie spożycia alkoholu w czasie epizodu picia (Bieńkowski i wsp. 1999, Franck i Jayaram-Lindström 2013, Niciu i Arias 2013).

Nalmefen wydaje się bardziej skuteczny 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. Korzystne działanie leku wydaje się

bardziej nasilone u osób spożywających większe ilości alkoholu na początku terapii i niezmniejszających picia po ocenie wstępnej (van der Brink i wsp. 2013, Aubin i wsp. 2015). Działanie leku nie słabnie z czasem – w jednym z badań klinicznych nalmefen był bardziej skuteczny (względem placebo) po 12 miesiącach terapii niż przy podobnej ocenie dokonywanej po 6 miesiącach od włączenia leczenia (van den Brink i wsp. 2014).

W odróżnieniu od stosowania naltreksonu i akamprozatu, przyjmowanie nalmefenu jest zalecane u osób aktualnie pijących, bez okresu abstynencji poprzedzającego włączenie leku. Nalmefenu nie należy podawać pacjentom wykazującym somatyczne objawy z 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, Starosta i wsp. 2006). W przypadku korzystnych zmian w zachowaniu lub w stanie somatycznym pacjenta (np. istotne zmniejszenie spożycia alkoholu, spadek stężenia enzymów wątrobowych) lek może być stosowany przez 6–12 miesięcy. Optymalny czas leczenia nie jest jednak możliwy do sprecyzowania na podstawie dostępnych wyników badań (Aubin i wsp. 2015, Miyata i wsp. 2019).

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych nalmefenu należą bezsenność, nudności i zawroty głowy. Podstawowymi przeciwwskazaniami do stosowania nalmefenu są ciężkie zaburzenia czynności nerek lub wątroby, ostre objawy odstawienia alkoholu, uzależnienie od opioidów, przyjmowanie leków opioidowych lub opioidów pochodzących z nielegalnych źródeł. Nalmefen jako antagonist receptorów opioidowych może u osób przyjmujących opioidy wywoływać ostre objawy abstynencyjne (Habrat 2011, Franck i Jayaram-Lindström 2013, Aubin i wsp. 2015).

Disulfiram

Opublikowane wyniki badań pozwalają przyjąć, że disulfiram może być lekiem drugiego rzutu do podtrzymywania abstynencji. Lek działa przez hamowanie dehydrogenazy aldehydowej, prowadząc do kumulacji 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).

Wyniki badań klinicznych, szczególnie te nakierowane na utrzymanie abstynencji, nie są jednoznaczne. Jedną z istotnych przyczyn jest specyficzny model działania leku oparty na obawie negatywnych konsekwencji po

spożyciu alkoholu. W przypadku badań zaślepionych takie same obawy występowały zarówno w grupie badanej, jak i grupie placebo, stąd znaczny efekt placebo i brak możliwości odróżnienia działania leku od placebo (Bogenschutz i wsp. 2016).

Badania przeprowadzone na populacji Japończyków wskazują na skuteczność disulfiramu w utrzymaniu abstynencji u pacjentów z nieaktywną dehydrogenazą-2 aldehydu (ALDH2) przy braku jego skuteczności w populacji ogólnej (Yoshimura i wsp. 2014). Badania farmakogenetyczne wiążą skuteczność disulfiramu z polimorfizmem typu SNP w pobliżu genu kodującego beta-hydroksylazę DBH, rs1611115 (C-1021T). Wariant „CC” ma być związany z lepszą odpowiedzią na działanie disulfiramu (Arias i wsp. 2014).

W przypadku pacjentów ze współwystępującymi zaburzeniami lękowymi korzystne może być krótkotrwałe dołączenie lorazepamu do disulfiramu (Bogenschutz i wsp. 2016). W wyniku tego poprawia się przestrzeganie zaleceń lekarskich (*adherence*) i wydłuża okres abstynencji.

Przesłanką do stosowania preparatu 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. Podawanie disulfiramu w innych postaciach (implanty) nie jest rekomendowane (Habrat 2011, Jørgensen i wsp. 2011, NICE 2011, Lingford-Hughes i wsp. 2012).

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

Baklofen

Baklofen jest agonistą receptorów GABA-ergicznym typu B i jest lekiem dopuszczonym w Polsce do leczenia stanów spastycznych o różnej etiologii. Baklofen uzyskał rejestrację do leczenia pacjentów uzależnionych od alkoholu jedynie we Francji (w dawce do 80 mg na dobę), jednak wiadomo, że w niektórych krajach europejskich (Włochy, Austria, Niemcy) oraz w Australii jest stosowany w tym wskazaniu pozarejestracyjnie (*off label*) (Minozzi i wsp. 2018, de Beurepaire i wsp. 2019).

W badaniach przedklinicznych wykazano, że u zwierząt laboratoryjnych baklofen zmniejsza spożycie alkoholu i ogranicza jego poszukiwanie (Colombo i Gessa 2018). Dowiedziono, że wpływ leku na przebieg uzależnienia od alkoholu wynika bezpośrednio z działania na receptor GABA-B w obszarze pola brzuszno nakrywki

w ośrodkowym układzie nerwowym (Agabio i Colombo 2014, de Beaurepaire 2018). Według pioniera stosowania baklofenu, Oliviera Ameisena, efektem działania leku jest osiągnięcie całkowitego „zobojętnienia” wobec alkoholu osoby uzależnionej, które sprawia, że spożywanie alkoholu przestaje być przyjemne i zanika nagradzający efekt picia (Ameisen 2005).

Jak wynika z randomizowanych badań klinicznych, baklofen może zmniejszać nasilenie głodu alkoholowego oraz znacznie ograniczać ilość wypijanego alkoholu (Addolorato i wsp. 2011, Leggio i wsp. 2013, Muller i wsp. 2015, Ponizovsky i wsp. 2015, Reynaud i wsp. 2017, Morley i wsp. 2018). Metaanalizy potwierdzają, że lek istotnie zwiększa szanse utrzymania abstynencji oraz wydłuża czas do nawrotu picia (Thomson i wsp. 2017, Pierce i wsp. 2018). Lek ten jest skuteczniejszy u pacjentów z ciężkim przebiegiem uzależnienia, pijących alkohol intensywnie w dużych ilościach (Beraha i wsp. 2016, Agabio i wsp. 2018).

Baklofen może być przydatny w przypadku pacjentów z chorobami wątroby, zwłaszcza u chorych ze znaczącym uszkodzeniem narządu w przebiegu alkoholowej choroby wątroby (Addolorato i wsp. 2007, Leggio i wsp. 2012, Yamini i wsp. 2014, Morley i wsp. 2018, Mosoni i wsp. 2018). W tej grupie lek ma korzystny profil bezpieczeństwa ze względu na ograniczony metabolizm wątrobowy. Skuteczność i bezpieczeństwo baklofenu stosowanego w celu utrzymania abstynencji lub zapobiegania nawrotowi picia u osób uzależnionych od alkoholu z marskością wątroby potwierdził początkowo zespół badaczy włoskich kierowany przez Addolorato, w serii badań z użyciem małych dawek leku (30 mg na dobę) (Addolorato i wsp. 2007, Addolorato i wsp. 2011, Addolorato i wsp. 2013), a ostatnio Agabio i wsp. (2018) oraz de Beaurepaire i wsp. (2019).

W większości badań występowanie i nasilenie działań niepożądanych baklofenu było związane z wielkością i szybkością zwiększania dawki leku. Nadmierna sedacja i związane z nią konsekwencje, jak senność, osłabienie, zawroty głowy i uczucie przytłumienia, należą do najczęstszych działań niepożądanych baklofenu. Wskazuje się, że należy unikać stosowania baklofenu u pacjentów z encefalopatią w przebiegu uszkodzenia wątroby oraz u pacjentów z niewydolnością nerek, ewentualnie stosować małe dawki leku (15 mg na dobę) (Agabio i wsp. 2018, de Beaurepaire i wsp. 2019).

Z uwagi na brak rejestracji baklofenu do leczenia uzależnienia od alkoholu w Polsce, lek ten powinien być stosowany w drugim rzucie farmakoterapii lub jako lek z wyboru w przypadku istnienia przeciwwskazań do stosowania leków zarejestrowanych. Typowym przykładem takiej sytuacji jest pacjent z niewydolnością wątroby, u którego zastosowanie naltreksonu lub nalmefenu jest przeciwwskazane. Baklofen może być bezpiecznie przepisywany w dawkach od 30 do 80 mg na dobę – należy go stopniowo włączać i odstawiać ze względu na ryzyko objawów abstynencyjnych, jednak długotrwałe

przyjmowanie leku nie zwiększa ryzyka rozwoju uzależnienia (Minozzi i wsp. 2018, de Beaurepaire i wsp. 2019).

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 topiramid, 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 Daepfen 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 prof. 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. ■

Conflict of interest and financial support was not declared. / Nie zgłoszono konfliktu interesów oraz dofinansowania.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helseńskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Authors' contribution / Wkład autorów: All authors have equally contributed to the creation of the work / Wszyscy autorzy w równym stopniu przyczynili się do powstania pracy.

References / Piśmiennictwo

1. Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Vonghia L, Mirijello A, *et al.* Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study. *Lancet* 2007; 370(9603): 1915–1922.
2. Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Bedogni G, Caputo F, *et al.* Dose response effect of baclofen in reducing daily alcohol intake in alcohol dependence: secondary analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Alcohol Alcohol* 2011; 46(3): 312–317.
3. 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.
4. Agabio R, Colombo G. GABA-B receptor ligands for the treatment of alcohol use disorder: preclinical and clinical evidence. *Front Neurosci* 2014; 8: 140.
5. Agabio R, Sinclair JM, Addolorato G, Aubin HJ, Beraha EM, Caputo F, *et al.* Baclofen for the treatment of alcohol use disorder: the Cagliari Statement. *Lancet Psychiatry* 2018; 5(12): 957–960.
6. Ameisen O. Complete and prolonged suppression of symptoms and consequences of alcohol-dependence using high-dose baclofen: a self-case report of a physician. *Alcohol Alcohol* 2005; 40(2): 147–150.
7. American Psychiatric Association (APA). American Psychiatric Association Practice Guidelines for the Treatment of Psychiatric Disorders: Compendium 2006. American Psychiatric Publishing, Incorporated 2006.
8. American Psychiatric Association (APA). American Psychiatric Association Practice Guidelines for the Treatment for the Pharmacological Treatment of Patients with Alcohol Use Disorder. American Psychiatric Association Publishing 2017.
9. Anton RF, O'Malley SS, Ciraulo DA, Cisler RA, Couper D, Donovan DM, *et al.* COMBINE Study Research Group. Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence: the COMBINE study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295: 2003–2017.
10. 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.
11. Arias AJ, Gelernter J, Gueorguieva R, Ralevski E, Petrakis IL. Pharmacogenetics of naltrexone and disulfiram in alcohol dependent, dually diagnosed veterans. *Am J Addict* 2014; 23(3): 288–293.
12. Aubin HJ, Daepfen JB. Emerging pharmacotherapies for alcohol dependence: A systematic review focusing on reduction in consumption. *Drug Alcohol Depend*. 2013; 133: 15–29.
13. Aubin HJ, Reimer J, Nutt DJ, Bladström A, Torup L, François C, *et al.* Clinical relevance of as-needed treatment with nalmefene in alcohol-dependent patients. *Eur Addict Res* 2015; 21: 160–168.
14. de Beaupaire R. A Review of the Potential Mechanisms of Action of Baclofen in Alcohol Use Disorder. *Front Psychiatry* 2018; 9: 506.
15. de Beaupaire R, Sinclair JMA, Heydtmann M, Addolorato G, Aubin H-J, Beraha EM, *et al.* The Use of Baclofen as a Treatment for Alcohol Use Disorder: A Clinical Practice Perspective. *Front Psychiatry* 2019; 9: 708.

16. Beraha EM, Saleminck E, Goudriaan AE, Bakker A, de Jong D, Smits N, *et al.* Efficacy and safety of high-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence: A multicentre, randomised, double-blind controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016; 26(12): 1950–1959.
17. Bieńkowski P, Kostowski W, Koros E. Ethanol-reinforced behaviour in the rat: effects of naltrexone. *Eur J Pharmacol* 1999; 374: 321–327.
18. Bogenschutz MP, Bhatt S, Bohan J, Foster B, Romo P, Wilcox CE, *et al.* Coadministration of disulfiram and lorazepam in the treatment of alcohol dependence and co-occurring anxiety disorder: an open-label pilot study. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2016; 42(5): 490–499.
19. Bogucki M, Gierczyński J, Gryglewicz J. Ekonomiczne aspekty skutków picia alkoholu w Europie i w Polsce. Instytut Organizacji Ochrony Zdrowia Uczelni Łazarskiego, Warszawa, 2013.
20. Castre S, Mäkelä N, Alho H. Selecting an appropriate alcohol pharmacotherapy: review of recent findings. *Curr Opin Psychiatry*. 2019; 32: 266–274.
21. 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.
22. Charpeaud T, Geneste J, Schmidt J, Llorca PM, Brousse G. Disulfiram and addiction: reminders and new perspectives of use. *Therapie* 2011; 66: 273–280.
23. Colombo G, Gessa GL. Suppressing Effect of Baclofen on Multiple Alcohol-Related Behaviors in Laboratory Animals. *Front Psychiatry* 2018; 9: 475.
24. DeMartini KS, Gueorguieva R, Leeman RF, Corbin WR, Fucito LM, Kranzler HR, *et al.* Longitudinal findings from a randomized clinical trial of naltrexone for young adult heavy drinkers. *J Consult Clin Psychol* 2016; 84: 185–190.
25. Donoghue K, Elzerbi C, Saunders R, Whittington C, Pilling S, Drummond C. The efficacy of acamprosate and naltrexone in the treatment of alcohol dependence, Europe versus the rest of the world: a meta-analysis. *Addiction* 2015; 110(6): 920–930.
26. European Association for the Study of Liver (EASL). EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2012; 57: 399–420.
27. Franck J, Jayaram-Lindström N. Pharmacotherapy for alcohol dependence: status of current treatments. *Curr Opin Neurobiol* 2013; 23: 692–699.
28. Fridberg DJ, Cao D, Grant JE, King AC. Naltrexone Improves quit rates, attenuates smoking urge, and reduces alcohol use in heavy drinking smokers attempting to quit smoking. *Alcohol Clin Exp Res* 2014; 38: 2622–2629.
29. Garbutt JC, Kampov-Polevoy AB, Kalka-Juhl LS, Gallop RJ. Association of the sweet-liking phenotype and craving for alcohol with the response to naltrexone treatment in alcohol dependence: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2016; 73: 1056–1063.
30. Goh ET, Morgan MY. Review article: pharmacotherapy for alcohol dependence – the why, the what and the wherefore. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45: 865–882.
31. Gual A, He Y, Torup L, van den Brink W, Mann K; for the ESENSE 2 Study Group. A randomized, double-blind, placebo-controlled, efficacy study of nalmefene, as-needed use, in patients with alcohol dependence. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013; 23: 1432–1442.
32. Gueorguieva R, Wu R, Tsai WM, O'Connor PG, Fucito L, Zhang H, *et al.* An analysis of moderators in the COMBINE study: Identifying subgroups of patients who benefit from acamprosate. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015; 25(10): 1586–1599.
33. Habrat B. Uzależnienia od substancji psychoaktywnych i niektóre stany w ich przebiegu. In: Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych. Jarema M. (red.), Via Medica, 2011.
34. Higuchi S; Japanese Acamprosate Study Group. Efficacy of acamprosate for the treatment of alcohol dependence long after recovery from withdrawal syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled study conducted in Japan (Sunrise Study). *J Clin Psychiatry* 2015; 76(2): 181–188.
35. 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.
36. Jarosz J, Miernik K, Wąchal M, Walczak J, Kruppl 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.
37. 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.
38. Kahler CW, Cioe PA, Tzilos GK, Spillane NS, Leggio L, Susan E., *et al.* A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial of Oral Naltrexone for Heavy Drinking Smokers Seeking Smoking Cessation Treatment. *Alcohol Clin Exp Res* 2017; 41: 1201–1211.
39. Karhuvaara S, Simojoki K, Virta A, Rosberg M, Löyttyniemi E, Nurminen T, *et al.* 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.
40. Leggio L, Ferrulli A, Zambon A, Caputo F, Kenna GA, Swift R, *et al.* Baclofen promotes alcohol abstinence in alcohol dependent cirrhotic patients with hepatitis C virus (HCV) infection. *Addict Behav* 2012; 37: 561–564.
41. Leggio L, Zywiak WH, McGeary JE, Edwards S, Fricchione SR, Shoaff JR, *et al.* A human laboratory pilot study with baclofen in alcoholic individuals. *Pharmacol Biochem Behav* 2013; 103(4): 784–791.
42. Lejoyeux M, Leheret P. Alcohol-use disorders and depression: results from individual patient data meta-analysis of the acamprosate-controlled studies. *Alcohol Alcohol* 2011; 46: 61–67.
43. 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.
44. 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: 899–952.
45. Lobmaier PP, Kunøe N, Gossop M, Waal H. Naltrexone depot formulations for opioid and alcohol dependence: a systematic review. *CNS Neurosci Ther* 2011; 17: 629–636.
46. 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.
47. 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.
48. Mann K, Hermann D. Individualised treatment in alcohol-dependent patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2010; 260 Suppl 2: 116–120.
 49. Mann K, Roos CR, Hoffmann S, Nakovics H, Leménager T, Heinz A, *et al.* Precision Medicine in Alcohol Dependence: A Controlled Trial Testing Pharmacotherapy Response Among Reward and Relief Drinking Phenotypes. *Neuropsychopharmacol* 2018; 43: 891–899.
 50. 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.
 51. Minozzi S, Saullé R, Rösner S. Baclofen for alcohol use disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018; 11: CD012557.
 52. Miranda R, Ray L, Blanchard A, Reynolds EK, Monti PM, Chun T, *et al.* Effects of naltrexone on adolescent alcohol cue reactivity and sensitivity: An initial randomized trial. *Addict Biol* 2014; 19: 941–954.
 53. Miyata H, Takahashi M, Murai Y, Tsuneyoshi K, Hayashi T, Meulien D, *et al.* Nalmefene in alcohol-dependent patients with a high drinking risk: a randomized controlled trial. *Psychiatry Clin Neurosci* 2019; doi: 10.1111/pcn.12914.
 54. Morley KC, Baillie A, Fraser I, Furneaux-Bate A, Dore G, Roberts M, *et al.* Baclofen in the treatment of alcohol dependence with or without liver disease: multisite, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Psychiatry* 2018; 212: 362–369.
 55. Mosoni C, Dionisi T, Vassallo GA, Mirijello A, Tarli C, Antonelli M, *et al.* Baclofen for the treatment of alcohol use disorder in patients with liver cirrhosis: 10 years after the first evidence. *Front Psychiatry* 2018; 9: 474.
 56. Müller CA, Geisel O, Pelz P, Higl V, Krüger J, Stickel A, *et al.* High-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence (BACLAD study): a randomized, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015; 25(8): 1167–1177.
 57. NICE, National Institute for Health and Clinical Excellence. Alcohol dependence and harmful alcohol use (CG115). National Institute for Health and Clinical Excellence. London, 2011.
 58. Niciu MJ, Arias AJ. Targeted opioid receptor antagonists in the treatment of alcohol use disorders. *CNS Drugs* 2013; 27: 777–787.
 59. Oslin DW, Leong SH, Lynch KG, Berrettini W, O'Brien CP, Gordon AJ, *et al.* Naltrexone vs Placebo for the Treatment of Alcohol Dependence: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* 2015; 72(5): 430–437.
 60. Pierce M, Sutterland A, Beraha EM, Morley K, van den Brink W. Efficacy, tolerability, and safety of low-dose and high-dose baclofen in the treatment of alcohol dependence: A systematic review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2018; 28(7): 795–806.
 61. 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.
 62. Ponzovsky AM, Rosca P, Aronovich E, Weizman A, Grinshpoon A. Baclofen as add-on to standard psychosocial treatment for alcohol dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with 1 year follow-up. *J Subst Abuse Treat* 2015; 52: 24–30.
 63. Rehm J, Zatoński W, Taylor B, Anderson P. Epidemiology and alcohol policy in Europe. *Addiction*. 2011; 106 Suppl 1: 11–19.
 64. Reynaud M, Aubin HJ, Trinquet F, Zakine B, Dano C, Dematteis M, *et al.* A Randomized, Placebo-Controlled Study of High-Dose Baclofen in Alcohol-Dependent Patients -The ALPADIR Study. *Alcohol Alcohol* 2017; 52(4): 439–446.
 65. Rolland B, Paille F, Gillet C, Rigaud A, Moirand R, Dano C, *et al.* Pharmacotherapy for Alcohol Dependence: The 2015 Recommendations of the French Alcohol Society, Issued in Partnership with the European Federation of Addiction Societies. *CNS Neuroscience & Therapeutics* 2016; 22: 25–37.
 66. Roos CR, Mann K, Witkiewitz K. Reward and relief dimensions of temptation to drink: Construct validity and role in predicting differential benefit from acamprosate and naltrexone. *Addict Biol* 2017; 22: 1528–1539.
 67. Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Vecchi S, Srisurapanont M, Soyka M. Opioid antagonists for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2010a; CD001867.
 68. Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Leher P, Vecchi S, Soyka M. Acamprosate for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2010b; CD004332.
 69. 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.
 70. Shen WW. Anticraving therapy for alcohol use disorder: A clinical review. *Neuropsychopharmacol Reports* 2018; 38: 105–116.
 71. 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.
 72. 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.
 73. Soyka M, Kranzler HR, Hesselbrock V, Kasper S, Mutschler J, Möller HJ, WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Substance Use Disorders. Guidelines for biological treatment of substance use and related disorders, part 1: Alcoholism, first revision. *World J Biol Psychiatry* 2017; 18: 86–119.
 74. Srisurapanont M, Jarusuraisin N. Opioid antagonists for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD001867.
 75. 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.
 76. Thompson A, Owens L, Richardson P, Pirmohamed M. Systematic review: Baclofen dosing protocols for alcohol use disorders used in observational studies. *Eur Neuropsychopharmacol* 2017; 27(11): 1077–1089.
 77. 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.
 78. van den Brink W, Sørensen P, Torup L, Mann K, Gual A; SENSE Study Group. Long-term efficacy, tolerability and safety of nalmefene as-needed in patients with alcohol

- dependence: A 1-year, randomised controlled study. *J Psychopharmacol* 2014; 28: 733–744.
79. World Health Organization (WHO). Global strategy to reduce harmful use of alcohol. Geneva, Switzerland, 2010.
80. Yamini D, Lee SH, Avanesyan A, Walter M, Runyon B. Utilization of baclofen in maintenance of alcohol abstinence in patients with alcohol dependence and alcoholic hepatitis with or without cirrhosis. *Alcohol Alcohol* 2014; 49(4): 453–456.
81. Yoshimura A, Kimura M, Nakayama H, Matsui T, Okudaira F, Akazawa S, *et al.* Efficacy of disulfiram for the treatment of alcohol dependence assessed with a multicenter randomized controlled trial. *Alcohol Clin Exp Res* 2014; 38: 572–578.