

Praca pogładowa

Review

DARIA ZIELIŃSKA¹, KAJA WIECZOREK², MARCIN SIWEK³,
BARBARA BĘTKOWSKA-KORPAŁA⁴, DOMINIKA DUDEK³

Farmakoterapia zaburzeń afektywnych dwubiegunowych współwystępujących z uzależnieniem od alkoholu

Pharmacological treatment of bipolar disorder comorbid with alcohol dependence

¹ Szpital Specjalistyczny im. dr. J. Babińskiego w Krakowie

² Instytut Psychologii Stosowanej Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

³ Zakład Zaburzeń Afektywnych Katedry Psychiatrii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie; Instytut Farmakologii Polskiej Akademii Nauk, Kraków

⁴ Zakład Psychologii Lekarskiej Katedry Psychiatrii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie

STRESZCZENIE

Współwystępowanie zespołu uzależnienia od alkoholu (ZUA) i choroby afektywnej dwubiegunowej (CHAD) stanowi duże wyzwanie zarówno diagnostyczne, jak i terapeutyczne. Prawidłowe postawienie podwójnej diagnozy jest w tym wypadku utrudnione ze względu na podobieństwo niektórych objawów CHAD oraz ZUA. Mylna diagnoza prowadzić może do stosowania nieprawidłowego leczenia farmakologicznego, a także pogorszenia przebiegu i rokowania w CHAD, z kolei trafne rozpoznanie obu współistniejących zaburzeń wymaga właściwego postępowania terapeutycznego. Jest ono skomplikowane nie tylko ze względu na złożoność objawów, ale też często z powodu złej współpracy z pacjentem, co może prowadzić do powikłań wynikających z interakcji zażywanych leków z alkoholem.

W poniższej pracy przybliżono wyniki najważniejszych, przeprowadzonych w ciągu ostatnich kilkunastu lat badań, które miały na celu oszacowanie skuteczności poszczególnych leków w leczeniu omawianej populacji pacjentów. Lekiem o udowodnionej skuteczności, zalecanym jako terapia pierwszego rzutu jest kwas walproinowy. Część spośród omówionych leków wykazała pewną skuteczność w leczeniu objawów obu zaburzeń jedynie w badaniach otwartych (m.in. topiramate, aripiprazole), z kolei leki typowo stosowane w leczeniu objawów uzależnienia od alkoholu są zalecane w celu redukcji spożycia alkoholu przez pacjentów i tym samym zmniejszają ryzyko powikłań farmakoterapii. W ostatnim czasie rośnie także zainteresowanie baklofenem i nalmefenem, które wykazały pewną skuteczność w zmniejszaniu objawów uzależnienia, nadal jednak dane na temat korzyści z ich stosowania u pacjentów z podwójną diagnozą są bardzo skąpe.

ABSTRACT

Comorbidity of alcohol dependence and bipolar disorder (BD) poses a diagnostic and therapeutic challenge. A correct diagnosis is difficult to arrive at because of the similarity of symptoms occurring in both illnesses. A diagnostic mistake can lead to an incorrect pharmacological treatment and, in consequence, to BD deterioration. However, proper diagnosis requires a specific therapy, which is complicated not only because the symptoms are complex, but also because of the difficulties of cooperating with patients, who may tend to mix medication with alcohol.

The main aim of this article is to present the results of the studies conducted in order to evaluate the effectiveness of different kinds of drugs used in this group of patients. The medication recommended as the first line treatment is valproic acid. Some of the described drugs proved to be effective in both of these illnesses but only in the open-label studies (i.e. topiramate, aripiprazole), whereas the drugs usually used in alcohol dependence are recommended to reduce drinking and consequently the possible complications. Lately, attention has been paid to baclofen and nalmefene, which have shown some efficiency but data concerning the dual-diagnosis patients is still scarce.

Słowa kluczowe: choroba afektywna dwubiegunowa, uzależnienie od alkoholu, psychofarmakologia, współwystępowanie

Key words: bipolar disorder, alcohol dependence, psychopharmacology, comorbidity

EPIDEMIOLOGIA I KONSEKWENCJE KLINICZNE WSPÓLWYSTĘPOWANIA CHOROBY AFEKTYWNEJ DWUBIEGUNOWEJ I UZALEŻNIENIA OD ALKOHOŁU

Współwystępowanie choroby afektywnej dwubiegunowej (CHAD) i zespołu uzależnienia od alkoholu (ZUA) w znacznym stopniu wpływa na rozwój i przebieg leczenia tych zaburzeń, a ze względu na złożoność objawów i mechanizmów chorobowych stanowi duże wyzwanie diagnostyczno-terapeutyczne.

Nadużywanie alkoholu jest zjawiskiem bardzo często spotykanym u osób z CHAD i ocenia się, że ZUA jako zaburzenie współlistniejące z innymi chorobami psychicznymi jest najczęstsze w grupie osób z rozpoznaniem CHAD (Dudek i wsp. 2012). Szacuje się, że współwystępowanie tych zaburzeń mieści się w granicach od 6% do 69%, co może sugerować złożoność tego zjawiska (Dudek i wsp. 2012; Ahearn i wsp. 2001; Brady, Sonne 2002). W badaniach różnic międzypłciowych ustalono, że 49% mężczyzn i 29% kobiet chorujących na CHAD spełnia kryteria ZUA. Stwierdzono także, że ryzyko nadużywania alkoholu u kobiet z CHAD jest wyższe niż w zdrowej populacji (Frye i wsp. 2003).

Występowanie zaburzeń afektywnych w grupie z rozpoznaniem ZUA jest nawet 10-krotnie wyższe niż wśród osób zdrowych (Brousse i wsp. 2008). Ustalono także, że uzależnienie od alkoholu występowało dwukrotnie częściej u osób z chorobą dwubiegunową niż u chorujących na zaburzenie depresyjne nawracające (Winokur i wsp. 1998). U 13% pacjentów chorujących na CHAD stwierdzono występowanie tzw. manii podwójnej, która charakteryzuje się występowaniem aktualnie lub w przeszłości tendencji do nadmiernego stosowania substancji psychoaktywnych (Haro i wsp. 2006). Analiza porównawcza przeprowadzona w dwóch grupach: osób tylko z ZUA oraz osób z ZUA i CHAD wykazała, że objawy choroby dwubiegunowej zazwyczaj poprzedzają nadużywanie alkoholu (Preisig, Fenton 2001).

Badacze koncentrują się też na czynnikach genetycznych. W badaniu genetycznym przeprowadzonym w 2001 r. wśród osób z ZUA – w grupach z rozpoznaniem zaburzeń afektywnych oraz bez takiej diagnozy – ustalono znacznie silniejszy związek pomiędzy ZUA a CHAD niż w wypadku ZUA i zaburzenia depresyjnego nawracającego. Na podstawie tych badań wnio-

skowano, że występowanie ZUA lub CHAD w rodzinie jest czynnikiem wysokiego ryzyka zachorowania przez potomstwo. Procent ten zwiększa się zwłaszcza wtedy, gdy pod uwagę wziąć spektrum choroby afektywnej dwubiegunowej, czyli CHAD *sensu largo* (Preisig, Fenton 2001).

Prowadzono również badania zależności pomiędzy spektrum dwubiegunowości i ZUA. Wśród osób, u których stwierdzano w przeszłości lub obecnie epizod dużej depresji, aż 41% posiadało cechy dwubiegunowości podprogowej, a chorzy ci częściej (17,9%) nadużywali alkoholu niż osoby, u których spektrum dwubiegunowe nie zostało wykazane (9,9%) (Zimmermann i wsp. 2009).

W praktyce klinicznej wiele problemów sprawia postawienie trafnej diagnozy. Pacjenci z rozpoznaniem ZUA mogą wykazywać cechy maniackalne, takie jak np. impulsywność, i kłopotem może być ustalenie przyczyn tych objawów ze względu na podobne podłoże neurobiologiczne obu zaburzeń (Maremani, Perugi 2006). Stwierdzono, że u połowy mężczyzn uzależnionych od alkoholu nie zdiagnozowano zaburzeń ze spektrum CHAD pomimo wyraźnych ku temu przesłanek (Albanese, Clodfelter 2006), a rozpoznanie zaburzenia depresyjnego nawracającego u osób z ZUA skrywa często niezdiagnozowaną CHAD (Angst, Gamma 2006).

Współwystępowanie ZUA i CHAD można rozpatrywać dwukierunkowo. Z jednej strony zwraca się uwagę, że objawy choroby dwubiegunowej mogą pojawić się w przebiegu uzależnienia od alkoholu. Jego nadużywanie prowadzi do nasilenia objawów depresji, takich jak obniżenie nastroju czy bezsensowność. W tym wypadku CHAD wykazuje łagodniejszy przebieg w porównaniu z zaburzeniem dwubiegunowym występującym bez wcześniejszego nadużywania alkoholu (Pacchiarotti i wsp. 2007). Z drugiej strony, CHAD może być traktowana jako czynnik ryzyka dla wystąpienia problemu nadużywania alkoholu. Ten kierunek analiz związany jest z wynikami badań wskazującymi, że osoby z CHAD bez rozpoznania objawów ZUA w okresach wahań nastroju wykazywały tendencję do nadużywania alkoholu (Goldstein i wsp. 2006). Może być to związane w podejmowaniem przez pacjenta prób samoleczenia, gdyż alkohol może wywoływać w organizmie skutki podobne do działania niektórych neuroprzekazników. W fazie depresji jego spożywanie służy redukcji poczucia beznadziejności i lęku, natomiast w fazie manii alkohol

używany jest w celu zwalczania bezsenności i podtrzymywania uczucia euforii. W obrazie klinicznym – zarówno w przebiegu ZUA i CHAD – obserwuje się podobne objawy, takie jak niepokój czy nadmierne pobudzenie, a alkohol jako substancja psychoaktywna przyczynia się do zmiany faz w CHAD i moduluje natężenie objawów, np. sedację w manii (Tohen i wsp. 1998).

ZUA postrzega się jako negatywny czynnik prognostyczny w przebiegu choroby dwubiegunowej. Nadużywanie alkoholu utrudnia osiągnięcie stanu remisji w przebiegu CHAD (Goldberg i wsp. 1999), ma związek ze zwiększeniem ilości epizodów mieszanych, liczbą nawrotów choroby, większą liczbą hospitalizacji oraz ogólnym gorszym funkcjonowaniem pacjenta (Bouzyk-Szutkiewicz i wsp. 2012). Warto zwrócić uwagę, że u pacjentów ze współwystępowaniem ZUA i CHAD ryzyko próby samobójczej wzrasta dwukrotnie (Oquendo i wsp. 2010). Wzrasta także tendencja do podejmowania ryzykownych zachowań seksualnych (Samochowiec 2011).

Ponadto, niepożądane konsekwencje współwystępowania ZUA i CHAD mogą ujawniać się w problemach z zaakceptowaniem przez pacjenta propozycji leczenia oraz w występowaniu lekooporności (Pacchiarotti i wsp. 2007).

FARMAKOTERAPIA PACJENTÓW Z PODWÓJNĄ DIAGNOZĄ CHAD I ZUA

Wspomniana trudność z prawidłowym postawieniem diagnozy i przeoczenie u pacjentów z pierwotną diagnozą ZUA objawów mogących wskazywać na epizod manii lub hipomanii może prowadzić do błędów w leczeniu farmakologicznym. Jednym z częstszych jest pominięcie w farmakoterapii leku normotymicznego i leczenie pacjentów z objawami afektywnymi głównie lekami przeciwdepresyjnymi, co w konsekwencji prawdopodobnie prowadzi do zwiększenia częstości występowania epizodów manii indukowanych tymi lekami (Gao i wsp. 2010).

Zgodnie z rekomendacjami BAP (British Association for Psychopharmacology) podstawowym elementem leczenia pacjentów z podwójną diagnozą jest prawidłowa farmakoterapia CHAD z uwzględnieniem wpływu, jaki uzależnienie od alkoholu ma na przebieg choroby, a zwłaszcza na występowanie epizodów manii i hipomanii (Lingford-Hughes i wsp. 2012). Również WFSBP (World Federation of Societies of Biological Psychiatry) sugeruje, że leczenie farmakologiczne pacjentów z zaburzeniami afektywnymi i współistniejącym ZUA powinno być prowadzone według tych samych wytycznych, co leczenie zaburzeń afektywnych

u pacjentów nieuzależnionych. Zawsze jednak należy mieć na uwadze interakcje, do jakich może dochodzić w wyniku połączenia stosowanych leków z alkoholem (Soyka i wsp., 2008). Ważnym elementem leczenia jest próba zmniejszenia konsumpcji alkoholu przez pacjenta, a w sytuacji, kiedy sam pacjent ma z tym trudność należy rozważyć leczenie detoksykacyjne i włączenie środków farmakologicznych pomagających utrzymać abstynencję, jak np. naltrekson lub akamprozat, ewentualnie disulfiram w sytuacji, gdy powyższe dwa leki okażą się nieskuteczne (Lingford-Hughes i wsp. 2012). Należy jednak pamiętać, że, zwłaszcza w wypadku disulfiramu, współpraca z pacjentem jest niezwykle istotnym elementem terapii. Disulfiram, jako inhibitor dehydrogenazy aldehydowej, w wypadku spożycia alkoholu przez pacjenta powoduje kumulowanie się w organizmie aldehydu octowego, który jest toksyną około 30 razy silniejszą niż sam alkohol (Habrata 1994). Powoduje ona duszność, tachykardię, zaczerwienienie powłok skórnych, nudności, wymioty i nasilone uczucie lęku. Informacje o możliwości wystąpienia powyższych objawów mają przekonać pacjenta o konieczności utrzymywania abstynencji. Jest to o tyle istotne, że w wypadku braku współpracy i spożycia większej niż zwykle ilości alkoholu przez pacjenta leczonego disulfiramiem mogą pojawić się nawet zaburzenia świadomości, śpiączka, napady drgawkowe, zaburzenia psychotyczne, zaburzenia rytmu serca, niewydolność oddechowa, a w skrajnych przypadkach zgon (Ewing 1987 [za: Habrata 1994]). Dlatego też zawsze powinno się pamiętać o psychoedukacji pacjentów dotyczącej interakcji przyjmowanego leku z alkoholem i konieczności stosowania się do zaleceń lekarskich.

Poniżej zamieszczono przegląd najważniejszych badań i wytycznych dotyczących farmakoterapii pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową i współistniejącym uzależnieniem od alkoholu. Mimo iż skupiono się głównie na leczeniu farmakologicznym, należy pamiętać, że niezwykle istotnym elementem leczenia jest także psychoterapia i oddziaływania psychospołeczne mające na celu zapewnianie pacjentowi wsparcia i pomocy w utrzymaniu trzeźwości.

Klasyczne leki normotymiczne (lit, kwas walproinowy)

Przez ostatnie kilkanaście lat najwięcej badań poświęcono tym właśnie dwóm lekom normotymicznym i ocenie potencjalnych korzyści związanych z włączeniem ich do leczenia pacjentów z diagnozą CHAD i ZUA.

W latach dziewięćdziesiątych przeprowadzono wstępne, otwarte badanie skuteczności walproina-
nów w leczeniu CHAD z współwystępującym uzależ-
nieniem od substancji psychoaktywnych. W badaniu
wzięło udział 9 pacjentów, w tym 5 uzależnionych
od alkoholu, jeden – od kokainy i 3 z rozpoznany
uzależnieniem mieszanym. Przez 16 tygodni przy-
jmowali oni preparaty kwasu walproinowego i uzyskali
po tym czasie znaczną poprawę parametrów w Skali
Depresji Hamiltona (HAM-D – z 17,8 do 10,4 pkt.,
 $p < 0,005$) oraz Skali Manii Younga (YMRS –
z 12,0 do 4,9 pkt., $p < 0,001$). Wykazano także
istotne zmniejszenie liczby dni, w których pacjenci
sięgali po substancje psychoaktywne, oraz zmniejsze-
nie ilości przyjmowanych substancji w porównaniu
z okresem poprzedzającym włączenie kwasu walpro-
inowego (Brady, Sonne 1995).

W 1999 r. w badaniu retrospektywnym, w którym
zanalizowane zostały historie chorób 204 pacjentów,
potwierdzono negatywny wpływ uzależnienia od sub-
stancji psychoaktywnych na przebieg epizodów manii
i mieszanych w CHAD, wykazano także, że pacjenci,
którzy przyjmowali lit w monoterapii, osiągnęli remisję
rzadziej niż pacjenci leczeni karbamazepiną lub kwa-
sem walproinowym (Goldberg i wsp. 1999).

W 2005 r. Salloum i wsp. w badaniu randomizo-
wanym z podwójnie ślełą próbą ocenili skuteczność
kwasu walproinowego w ograniczaniu spożycia alko-
holu i redukcji objawów afektywnych u 59 pacjentów
z współwystępującymi CHAD i ZUA. Podczas trwa-
jącego 24 tygodnie badania dwóm grupom pacjentów
do dotychczas stosowanego leczenia farmakologicz-
nego (w tym litu – jako głównego normotymiku) włą-
czono kwas walproinowy lub placebo. Badanie wyka-
zało, że grupa pacjentów przyjmująca kwas walpro-
inowy miała znacznie mniejszą liczbę dni, w których
spożywali oni duże ilości alkoholu ($p = 0,02$), ale też
ilość alkoholu spożyta w tych dniach była mniejsza
niż w wypadku grupy placebo ($p = 0,055$). Poziom
GGTP w surowicy był wyższy w grupie przyjmującej
placebo niż u pacjentów przyjmujących kwas wal-
proinowy ($p = 0,045$). Zakres poprawy w przypadku
objawów ZUA był ściśle związany z poziomem leku
w surowicy krwi. Nie wykazano za to większej różni-
cy pomiędzy redukcją objawów afektywnych w gru-
pie pacjentów przyjmujących kwas walproinowy,
a tymi, którzy zażywali placebo. Do częściowej re-
dukcji objawów zarówno depresyjnych, jak i mania-
kalnych doszło w takim samym stopniu w wypadku
obu grup (Salloum i wsp. 2005).

Wniosek ten potwierdziło również późniejsze,
6-miesięczne badanie z podwójnie ślełą próbą,
w którym także nie odnotowano większej różnicy

w redukcji objawów afektywnych pomiędzy grupą
pacjentów przyjmujących lit w monoterapii, a tymi,
którym do litu dołączono kwas walproinowy (Kemp
i wsp. 2009).

Bazując m.in. na wynikach powyższych badań BAP
w swoich wytycznych sugeruje odpowiednią modyfika-
cję farmakoterapii lekami normotymicznymi w wypad-
ku pacjentów z podwójną diagnozą, a w szczególności
rozważenie włączenia do dotychczasowego leczenia
kwasu walproinowego (Lingford-Hughes i wsp. 2012).
Podobne zalecenia znaleźć można w wytycznych CAN-
MAT (Canadian Network for Mood and Anxiety Treat-
ments), według których włączenie kwasu walproino-
wego w monoterapii lub politerapii z wcześniej stoso-
wanymi lekami powinno być rozważane w pierwszej
kolejności (Beaulieu i wsp. 2012).

Lamotrigina

CANMAT oprócz kwasu walproinowego rekomen-
duje także dołączenie, jako lek drugiego rzutu, lamo-
triginy (Beaulieu i wsp. 2012).

W 2006 r. oceniono efektywność jej stosowania
w omawianej grupie pacjentów. W badaniu otwartym
wzięło udział 28 pacjentów ambulatoryjnych, któ-
rym do dotychczas stosowanego leczenia farmakolo-
gicznego włączono lamotriginę (dawka maksymalna
300 mg/d). Rezultat badania wskazywał na znaczącą
poprawę w skali HAM-D ($p < 0,01$), YMRS (Skala Ma-
nii Younga, $p < 0,001$), oraz BPRS (Brief Psychiatric
Rating Scale, $p < 0,01$), uzyskano ponadto zmniej-
szenie objawów głodu alkoholowego oraz obniżenie
poziomu CDT (transferyna desialowana – wskaźnik
przewlekłego nadużywania alkoholu) w surowicy krwi,
a sama lamotrigina była dobrze tolerowana przez pa-
cjentów (Rubio, López-Muñoz 2006).

Gabapentyna, topiramant

Jako leczenie trzeciego rzutu CANMAT w swoich
wytycznych sugeruje próbę włączenia do leczenia ga-
bapentyny lub topiramantu (Beaulieu i wsp. 2012).

Topiramant jest lekiem przeciwdrgawkowym,
którego skuteczność w leczeniu omawianej w tym
artykule populacji pacjentów nie została jeszcze
jednoznacznie potwierdzona. W 2005 r. Huguelet
i wsp. opisali przypadek 41-letniego pacjenta z roz-
poznaniem CHAD z przewagą epizodów maniakal-
nych i współwystępującym ZUA, u którego włączono
w ramach leczenia farmakologicznego właśnie topi-
ramant. Zaobserwowano, że ilość spożywanego przez
pacjenta alkoholu zmniejszyła się, częściowej reduk-
cji uległy także objawy afektywne, zaś sam lek był
dobrze przez badanego tolerowany (Huguelet, Mo-
rand-Collomb 2005). 3 lata wcześniej Guille i wsp.

w swoim badaniu przeprowadzonym na 14 pacjentach, u których stwierdzono lekooporność na standardowe metody leczenia, zwrócili uwagę na korzystny wpływ topiramatu na redukcję objawów zarówno CHAD, jak i współistniejącego uzależnienia (Guille, Sachs, 2002), jednak jak do tej pory nie zostały przeprowadzone badania z randomizacją jednoznacznie potwierdzające skuteczność terapii topiramatem.

Z kolei WFSBP w swoich wytycznych przypomina, że stosowanie topiramatu może wiązać się z występowaniem objawów niepożądanych, które mogą zniechęcić pacjenta do dalszego przyjmowania leku. Stopniowe, powolne zwiększanie dawki topiramatu może poprawić tolerancję leku i zwiększyć szansę na kontynuację leczenia (Soyka i wsp. 2008).

Działanie gabapentyny również do tej pory udało się ocenić jedynie w badaniach otwartych. Perugi i wsp. ocenili jej skuteczność w politerapii z innymi lekami u 43 pacjentów z CHAD oporną na leczenie. W trwającym 8 tygodni otwartym badaniu do dotychczasowego leczenia farmakologicznego (leki przeciwdepresyjne, neuroleptyki, inne stabilizatory nastroju, benzodiazepiny) dołączono gabapentynę. W rezultacie jej zastosowania uzyskano poprawę w zakresie redukcji objawów depresyjnych i lękowych. Autorzy sugerują także, że skuteczność gabapentyny w leczeniu lekoopornych pacjentów może wiązać się z jej korzystnym wpływem na współistniejące objawy lęku napadowego i ZUA (Perugi i wsp. 2002).

Atypowe leki przeciwpsychotyczne

Kwetiapina

W 2008 r. Martinotti i wsp. w badaniu otwartym ocenili jej skuteczność w zmniejszaniu objawów uzależnienia od alkoholu u pacjentów z podwójną diagnozą. Badanie trwające 16 tygodni przeprowadzono wśród 28 pacjentów po leczeniu detoksykacyjnym, podając im zróżnicowane dawki kwetiapiny i oceniając samopoczucie przy pomocy skal YMRS, HDRS, BPRS, CIWA-Ar (Clinical Institute Withdrawal Assessment of Alcohol Scale), OCDS (Obsessive Compulsive Drinking Scale), VAS (Visual Analog Scale). 43% pacjentów utrzymało abstynencję do końca badania, 32% badanych ponownie zaczęło pić alkohol (przeciętnie przez 15,4 dni w ciągu całego okresu badania), 25% nie ukończyło badania. Poprawę zaobserwowano w skalach OCDS, VAS, BPRS, HDRS, zanotowano też istotne statystycznie zmniejszenie liczby dni, podczas których pacjenci pili alkohol w porównaniu z okresem poprzedzającym badanie (Martinotti i wsp. 2008).

Jednak przeprowadzone niewiele wcześniej przez Browna i wsp. badania randomizowane nad skutecz-

nością kwetiapiny w leczeniu pacjentów z podwójną diagnozą przyniosły zgoła odmienne rezultaty. Stwierdzili oni, że pomiędzy pacjentami, którym jako lek dodatkowy do dotychczasowego leczenia włączono kwetiapinę, a tymi, którzy przyjmowali placebo, nie zaznaczyły się istotne różnice zarówno w ilości spożywanego alkoholu, jak i w zmianie nasilenia objawów maniakalnych przed badaniem i po nim. Zanotowano jedynie niewielką przewagę kwetiapiny w redukowaniu objawów depresyjnych (Brown i wsp. 2008).

Powyższe rezultaty potwierdziło badanie z 2010 r., w którym także nie odnotowano większych korzyści z zastosowania kwetiapiny, zarówno w wypadku objawów uzależnienia, jak i objawów afektywnych (Stedman i wsp. 2010).

W związku z tym na ten moment w wytycznych BAP, CANMAT czy WFSBP nie rekomenduje się włączania kwetiapiny do leczenia u tej konkretnej populacji pacjentów.

Aripiprazol

Voronin i wsp. zainteresowali się wpływem aripiprazolu, jako częściowego agonisty receptorów dopaminowych, na stabilizację układu dopaminergicznego kory okolicy czołowej i jej struktur podkorowych. Uważali oni, że takie działanie leku może skutkować zmniejszeniem potrzeby impulsywnego sięgania po alkohol i objawów głodu alkoholowego. Przebadałi w związku z tym 30 pacjentów z ZUA, z których 15 przyjmowało aripiprazol, a pozostałych 15 placebo. W grupie przyjmującej aripiprazol udało się zredukować spożywanie alkoholu, co było zauważalne zwłaszcza u pacjentów z upośledzoną samokontrolą (Voronin i wsp. 2008).

Próby oceny połączenia korzystnego działania aripiprazolu na objawy afektywne z potencjalnym korzystnym działaniem na objawy uzależnienia od alkoholu dokonali Brown i wsp. Przeprowadzili oni otwarte badanie na 20 pacjentach z rozpoznaną CHAD lub zaburzeniami schizoafektywnymi i współistniejącym uzależnieniem od substancji psychoaktywnych, w tym alkoholu, odstawiając dotychczasowe leczenie farmakologiczne i zamiast niego włączając badanym aripiprazol. Pod koniec badania poprawę zauważono w skalach HAM-D ($p = 0,002$), YMRS ($p = 0,021$) oraz BPRS ($p = 0,000$), redukcji uległa też ilość spożywanego przez pacjentów alkoholu oraz objawy głodu alkoholowego (Brown i wsp. 2005).

Jednak jak do tej pory nie przeprowadzono badań randomizowanych, które mogłyby potwierdzić skuteczność aripiprazolu w leczeniu pacjentów z podwójną diagnozą.

Leki stosowane w leczeniu ZUA (naltrekson, akamprozat, disulfiram)

Według wytycznych BAP oraz CANMAT dołączenie naltreksonu do dotychczasowego leczenia powinno być rozważane w pierwszej kolejności u pacjentów z współwystępującymi CHAD i ZUA, u których niefarmakologiczne metody ograniczania konsumpcji alkoholu nie przyniosły rezultatów (Beaulieu i wsp. 2012; Lingford-Hughes i wsp. 2012). Naltrekson jest antagonistą opioidowym, którego głównym zadaniem jest zmniejszanie objawów głodu alkoholowego i w konsekwencji zmniejszenie spożycia alkoholu. W 2006 r. Brown i wsp. przeprowadzili badanie otwarte mające na celu oszacowanie skuteczności i bezpieczeństwa dołączenia naltreksonu do leczenia pacjentów z podwójną diagnozą j.w. W wyniku trwającego 16 tygodni badania stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie liczby dni, w których spożywany był alkohol, i redukcję objawów głodu alkoholowego, a także poprawę w skalach HRSD-17, YMRS, BPRS (Brown i wsp. 2006).

Trzy lata później przeprowadzono kolejne badanie, tym razem z użyciem placebo, na grupie 50 pacjentów z CHAD typu I i II oraz współistniejącym ZUA, którym do dotychczas stosowanych leków dołączono naltrekson w dawce 50 mg/d. Po 12 tygodniach przyjmowania przez nich leku wykazano zmniejszenie nasilenia objawów głodu alkoholowego i zmniejszenie liczby dni, w których badani spożywali alkohol (w 12. tygodniu 33,1% pacjentów przyjmujących naltrekson utrzymało całkowitą abstynencję, podczas gdy w grupie placebo udało się to 7,3% badanych). Poprawiły się także wartości wskaźników wątrobowych (m.in. redukcja poziomu GGTP w surowicy w wypadku pierwszej grupy pacjentów: o 15,8%, a w wypadku grupy placebo: o 3,7%). Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema grupami w zakresie zmian nasilenia objawów maniакаlnych, również w skali HRSD-17 wyniki w obu grupach były podobne, chociaż w pierwszym tygodniu badania stwierdzono w IDS-SR30 (Inventory of Depressive Symptomatology – Self-Report) pewną tendencję do redukcji objawów depresyjnych u pacjentów przyjmujących naltrekson w porównaniu z grupą placebo (Brown i wsp. 2009).

Akamprozat jest lekiem, którego zadaniem jest redukcja objawów głodu alkoholowego. Jego mechanizm działania opiera się na zmniejszaniu aktywności neuroprzekazników pobudzających (w tym głównie glutaminianu) i stymulowaniu neurotransmisji GABA-ergiczej. Według wytycznych BAP u omawianych pacjentów z podwójną diagnozą powinien być włączony w sytuacji, kiedy naltrekson okazuje się nieskuteczny w zwalczaniu objawów ZUA (Lingford-

-Hughes i wsp. 2012). Z kolei autorzy zaleceń CANMAT uznali, że zebrane dane na temat skuteczności akamprozatu w leczeniu pacjentów z podwójną diagnozą są niewystarczające i jako drugi rzut zalecają disulfiram (Beaulieu i wsp. 2012).

Badanie z zastosowaniem placebo przeprowadzone przez Tollivera i wsp. na 33 pacjentach z diagnozą CHAD typu I lub II i ZUA miało ocenić, czy dołączenie akamprozatu do dotychczasowego leczenia farmakologicznego może mieć również wpływ na przebieg CHAD. Rezultaty badania wykazały, że akamprozat nie wpływał w istotnym stopniu na objawy afektywne. Pewne korzyści, głównie związane ze zmniejszeniem objawów uzależnienia, były zauważalne w ostatnich 2 tygodniach trwania badania w skali CGI (Clinical Global Impression Scale), jednak autorzy sugerują wykonanie kolejnych badań, o dłuższym czasie trwania, celem zweryfikowania potencjalnych korzyści jego stosowania (Tolliver i wsp. 2012).

W 2005 r. Petrakis i wsp. porównali działanie disulfiramu i naltreksonu (osobno oraz w połączeniu z placebo) w dwóch grupach pacjentów uzależnionych od alkoholu, z których w jednej grupie znaleźli się pacjenci z rozpoznaniem zaburzeń współistniejących (w tym 73% CHAD), a w drugiej nie. W wypadku pacjentów z podwójną diagnozą wyniki wskazywały na porównywalną skuteczność jednego i drugiego leku w zakresie redukcji spożywania alkoholu przez pacjentów, ale też ani naltrekson, ani disulfiram nie wpłynęły w zauważalnym stopniu na objawy afektywne (Petrakis i wsp. 2005).

Ponieważ jednak działanie disulfiramu, jak już wspomniano, związane jest z kumulacją aldehydu octowego i występowaniem przykrych dla pacjenta objawów w razie spożycia alkoholu, disulfiram powinien być włączany tylko w wypadku nieskuteczności naltreksonu, lub akamprozatu (ewentualnie może być lekiem drugiego rzutu, j.w.). Zazywanie go, wymaga także ścisłej współpracy pacjenta z lekarzem.

Inne leki

Baklofen, będący pochodną kwasu γ -aminomasłowego (GABA), stosowany jest głównie w leczeniu chorób cechujących się spastycznością mięśni (stwardnienie rozsiane, porażenie mózgowie, urazy rdzenia kręgowego) i jego działanie polega na zmniejszaniu napięcia mięśniowego. W ostatnim czasie rośnie zainteresowanie potencjalnie korzystnym działaniem baklofenu w leczeniu uzależnienia od alkoholu. Od 2011 r. prowadzone jest wieloośrodkowe, otwarte badanie kliniczne mające na celu ocenę jego skuteczności w podtrzymywaniu abstynencji u 181 pacjentów z rozpoznaniem ZUA. W 2012 r. ukazały się wstępne

wyniki badania, z których wynika, że baklofen podawany w wysokich dawkach (129 ± 71 mg/d) przez 12 miesięcy u 78 pacjentów pomógł utrzymać całkowitą abstynencję, a u 28 – wpłynął na zmniejszenie ilości wypijanego alkoholu do poziomu, który niósł ze sobą niskie ryzyko powikłań (Rigal i wsp. 2012).

Dore i wsp. dokonali analizy dokumentacji 126 pacjentów z diagnozą ZUA i współistniejącymi zaburzeniami psychicznymi (w tym także CHAD), którym zaproponowano włączenie, w ramach leczenia uzależnienia, baklofenu. Na podjęcie farmakoterapii baklofenem i regularne wizyty ambulatoryjne zdecydowało się 21 pacjentów, ostatecznie na wizyty kontrolne zgłosiło się 13 z nich, a okres kontrolny wynosił od 4 dni do 27 miesięcy. W tym czasie u 7 pacjentów zanotowano okresy abstynencji o różnym czasie trwania, a u 1 pacjenta uzyskano zmniejszenie ilości wypijanego alkoholu do poziomu, który został uznany za mało szkodliwy (Dore i wsp. 2011).

Nadal jednak zbyt skąpe dane na temat bezpieczeństwa stosowania i skuteczności baklofenu w leczeniu objawów uzależnienia, zwłaszcza u pacjentów z współistniejącą CHAD, nie wystarczają, aby znalazł się on wśród leków rekomendowanych w leczeniu tej grupy pacjentów.

Nalmefen, antagonistą receptorów opioidowych, jest środkiem wprowadzonym do regularnej sprzedaży na terenie Unii Europejskiej w pierwszej połowie 2013 r. Jego zastosowanie obejmuje przede wszystkim leczenie ZUA – poprzez zmniejszanie pozytywnych doznań związanych z piciem i redukcję ilości spożywanego alkoholu. Nie przeprowadzono jednak, jak do tej pory, badań nad skutecznością i bezpieczeństwem stosowania nalmefenu u pacjentów z podwójną diagnozą. Zagadnienie to może stanowić obszar do dalszych badań.

PODSUMOWANIE

Współwystępowanie choroby afektywnej dwubiegunowej i uzależnienia od alkoholu stanowi duże wyzwanie zarówno diagnostyczne, jak i terapeutyczne. Pacjenci z objawami afektywnymi, którzy nadużywają alkoholu, mają znacznie gorsze rokowania i o wiele trudniej poddają się leczeniu w porównaniu z pacjentami chorującymi na tylko jedno z tych zaburzeń. Trafna diagnoza zwiększa szansę na wdrożenie odpowiedniego leczenia, które, pod warunkiem dobrej współpracy z pacjentem, może przynieść poprawę objawową zarówno w wypadku objawów CHAD, jak i ZUA.

Skuteczność kwasu walproinowego w farmakoterapii tej grupy pacjentów została potwierdzona wielo-

ma badaniami i według wytycznych BAP i CANMAT jego włączenie powinno być rozważane w pierwszej kolejności.

Nadal brakuje badań randomizowanych, które w sposób obiektywny potwierdziłyby skuteczność takich leków, jak np. gabapentyna, topiramata czy aripiprazol, które w przeprowadzonych do tej pory badaniach otwartych wypadły obiecująco.

Naltrekson i akamprozat, mimo iż ich korzystne działanie w leczeniu omawianej grupy pacjentów zostało stwierdzone jedynie w badaniach otwartych, są rekomendowane jako leki wspomagające leczenie poprzez redukcję spożywania alkoholu i zmniejszenie ryzyka powikłań wynikających z jego interakcji z lekami.

Disulfiram, który w dotychczas przeprowadzonych badaniach nie wykazał korzystnego wpływu na objawy afektywne, jest zalecany jako lek wspomagający utrzymanie abstynencji.

Baklofen i nalmefen są lekami, których skuteczność w zmniejszaniu konsumpcji alkoholu była badana głównie na grupach pacjentów bez innych współistniejących zaburzeń psychicznych. Z tego względu do tej pory nie znalazły się one wśród leków zalecanych do stosowania u pacjentów z diagnozą CHAD i ZUA.

PIŚMIENNICTWO

1. Ahearn E, Carroll B, Cassidy F. Substance abuse in bipolar disorder. *Bipolar Disorders* 2001 (3), 181–188.
2. Albanese M, Clodfelter R, Pardo T, Ghaemi S. Underdiagnosis of bipolar disorder in men with substance use disorder. *Journal of Psychiatric Practice*, 2006 mar 12 (2), 124–127
3. Angst J, Gamma A, Endrass J. Is the association of alcohol use disorders with major depressive disorder a consequence of undiagnosed bipolar-II disorder? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2006 (256), 452–457.
4. Beaulieu S, Saury S, Sareen J, Tremblay J, Schütz CG, McIntyre RS i wsp. The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid substance use disorders. *Ann Clin Psychiatry* 2012; 24 (1): 38–55.
5. Boużyk-Szutkiewicz J, Waszkiewicz N, Szulc A. Alkohol a zaburzenia psychiczne. *Polski Merkuriusz Lekarski XXXIII*, 2012 176–181.
6. Brady KT, Sonne SC, Anton R, Ballenger JC., Valproate in the treatment of acute bipolar affective episodes complicated by substance abuse: a pilot study. *J Clin Psychiatry* 1995 Mar; 56 (3): 118–121.
7. Brady KT, Sonne SC. (2002, listopad). Bipolar Disorder and Alcoholism. Pobrano: 8 stycznia 2013 z lokalizacji National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism: <http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/arh26-2/103-108.htm>.
8. Brousse G, Garay R, Benyamina A. Prise en charge de la comorbidité du trouble bipolaire avec l'alcoolodépendance. *Presse Med.*, Jul 2008; 1132–1137.
9. Brown ES, Beard L, Dobbs L, Rush AJ. Naltrexone in patients with bipolar disorder and alcohol dependence. *Depress Anxiety*. 2006; 23 (8): 492–495.

10. Brown ES, Carmody TJ, Schmitz JM, Caetano R, Adinoff B, Swann AC i wsp. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study of Naltrexone in Outpatients With Bipolar Disorder and Alcohol Dependence; *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* Vol. 33, No. 11 Nov. 2009
11. Brown ES, Garza M, Carmody TJ. A randomized, double-blind, placebo-controlled add-on trial of quetiapine in outpatients with bipolar disorder and alcohol use disorders. *J Clin Psychiatry*. 2008 May; 69 (5): 701–705.
12. Brown ES, Jeffress J, Liggin JD, Garza M, Beard L. Switching outpatients with bipolar or schizoaffective disorders and substance abuse from their current antipsychotic to aripiprazole. *J Clin Psychiatry*. 2005 Jun; 66 (6): 756–760.
13. Dore GM, Lo K, Juckes L, Bezyan S, Latt N. Clinical Experience with Baclofen in the Management of Alcohol-Dependent Patients with Psychiatric Comorbidity: A Selected Case Series. *Alcohol Alcohol*. 2011 Nov-Dec; 46 (6): 714–720. doi: 10.1093/alcalc/agr131.
14. Dudek D, Siwek M, Rybakowski J. Choroba afektywna dwubiegunowa – wyzwania diagnostyczne. Termedia Wydawnictwo Medyczne, Gdańsk 2012.
15. Ewing JA. The politics of disulfiram. W: McNicho RW, Ewing JE, Faiman MD. (red.): *Disulfiram (Antabuse) A Unique Medical Aid to Sobriety. History, Pharmacology, Clinical Use*. Thomas Pbl. Springfield 1987, 3–18, (cyt za: Habrat B: Kontrowersje dotyczące leczenia disulfiramem. *Alkoholizm i Narkomania*. 1994, nr 1(15), 7–14).
16. Frye M, Altshuler L, McElroy S, Suppes T. Gender differences in prevalence, risk, and clinical correlates of alcoholism comorbidity in bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, may 2003 160 (5), 883–889.
17. Gao K, Kemp DE, Conroy C, Ganocy SJ, Findling RL, Calabrese JR; Comorbid anxiety and substance use disorders associated with a lower use of mood stabilisers in patients with rapid cycling bipolar disorder: a descriptive analysis of the cross-sectional data of 566 patients; *Int J Clin Pract*. 2010 Feb; 64 (3): 336–344.
18. Goldberg J, Garno J, Leon A, Kocsis J, Portera L. A history of substance abuse complicates remission from acute mania in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, 1999 nov 60 (11), 733–740
19. Goldstein B, Velyvis V, Parikh S. The association between moderate alcohol use and illness severity in bipolar disorder: a preliminary report. *J Clin Psychiatry* 2006 jan 67 (1), 102–106.
20. Guille C, Sachs G. Clinical outcome of adjunctive topiramate treatment in a sample of refractory bipolar patients with comorbid conditions; *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2002 Oct; 26 (6): 1035–1039.
21. Habrat B.: Kontrowersje dotyczące leczenia disulfiramem. *Alkoholizm i Narkomanie*, 1994, nr 1 (15), 7–14.
22. Haro J, van Os J, Vieta E, Reed C, Lorenzo M, Goetz I. Evidence for three distinct classes of ‘typical’, ‘psychotic’ and ‘dual’ mania: results from the EMBLEM study. *Acta Psychiatr Scand*, 2006 feb 113 (2), 112–120.
23. Huguélet P, Morand-Collomb S. Effect of topiramate augmentation on two patients suffering from schizophrenia or bipolar disorder with comorbid alcohol abuse; *Pharmacol Res*. 2005 Nov; 52 (5): 392–394.
24. Kemp DE, Gao K, Ganocy SJ, Elhaj O, Bilali SR, Conroy C, i wsp. A 6-month, double-blind, maintenance trial of lithium monotherapy versus the combination of lithium and divalproex for rapid-cycling bipolar disorder and Co-occurring substance abuse or dependence; *J Clin Psychiatry*. 2009 Jan; 70 (1): 113–121.
25. Lingford-Hughes AR, Welch S, Peters L, Nutt DJ; BAP updated guidelines: evidence-based guidelines for the pharmacological management of substance abuse, harmful use, addiction and comorbidity: recommendations from BAP. *J Psychopharmacol* 0(0)30 2012: 1–54
26. Marenmani I, Perugi G, Pacini M, Akiskal H. Toward a unitary perspective on the bipolar spectrum and substance abuse: Opiate addiction as a paradigm. *J Affect Disord*, 2006 (93), 1–12.
27. Martinotti G, Andreoli S, Di Nicola M, Di Giannantonio M, Sarchiapone M, Janiri L. Quetiapine decreases alcohol consumption, craving, and psychiatric symptoms in dually diagnosed alcoholics. *Hum Psychopharmacol*. 2008 Jul; 23 (5): 417–424.
28. Oquendo M., Currier D., Liu S., Hasin D., Grant B., Blanco C.. Increased Risk for Suicidal Behavior in comorbid Bipolar Disorder and Alcohol Use Disorders. *J Clin Psychiatry*, 2010 Jul 71 (7), 902–909
29. Pacchiarotti I, Di Marzo S, Colom F, Vieta E. Bipolar disorder preceded by substance abuse: a different phenotype with not so poor outcome? *The World Journal of Biological Psychiatry*, 2007; 209–216.
30. Perugi G, Toni C, Frare F, Ruffolo G, Moretti L, Torti C i wsp.. Effectiveness of adjunctive gabapentin in resistant bipolar disorder: is it due to anxious-alcohol abuse comorbidity? *J Clin Psychopharmacol*. 2002 Dec; 22 (6): 584–591.
31. Petrakis IL, Poling J, Levinson C, Nich C, Carroll K, Rounsaville B; VA New England VISN I MIRECC Study Group: Naltrexone and disulfiram in patients with alcohol dependence and comorbid psychiatric disorders. *Biol Psychiatry*. 2005 May 15; 57 (10): 1128–1137.
32. Preisig M, Fenton B. Familial relationship between mood disorders and alcoholism. *Compr Psychiatry* 2001, 87–95.
33. Rigal L, Alexandre-Dubroeuq C, de Beaurepaire R, Le Jeune C, Jaury P: Abstinence and ‘low-risk’ consumption 1 year after the initiation of high-dose baclofen: a retrospective study among ‘high-risk’ drinkers. *Alcohol Alcohol*. 2012 Jul-Aug; 47 (4): 439–442. doi: 10.1093/alcalc/ags028.
34. Rubio G, López-Muñoz F, Alamo C. Effects of lamotrigine in patients with bipolar disorder and alcohol dependence; *Bipolar Disord*. 2006 Jun; 8 (3): 289–293.
35. Stedman M, Pettinati HM, Brown ES, Kotz M, Calabrese JR, Raines S. A double-blind, placebo-controlled study with quetiapine as adjunct therapy with lithium or divalproex in bipolar I patients with coexisting alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res*. 2010 Oct; 34 (10): 1822–1831.
36. Salloum IM, Cornelius JR, Daley DC, Kirisci L, Himmelhoch JM, Thase ME. Efficacy of Valproate Maintenance in Patients With Bipolar Disorder and Alcoholism A Double-blind Placebo-Controlled Study; *Arch Gen Psychiatry*. 2005; 62 (1): 37–45.
37. Samochowiec, J. Zaburzenia afektywne dwubiegunowe i alkohol. Kontrowersje w psychiatrii – zaburzenia afektywne dwubiegunowe. *Medycyna Praktyczna*, 2011 (137–148).
38. Soyka M, Kranzler H, Berglund M, Gorelick D, Hesselbrock V, Johnson B.A i wsp. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Substance Use and Related Disorders, Part 1: Alcoholism; *The World Journal of Biological Psychiatry*, 2008; 9 (1): 6–23.
39. Tohen M, Greenfield S, Weiss R. The effect of comorbid substance use disorders on the course of bipolar disorder: A review. *Harv Rev Psychiatry*, 1998 133–141.
40. Tolliver BK, Desantis SM, Brown DG, Prisciandaro JJ, Brady KT. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of acamprosate in alcohol-dependent individuals with bipolar disorder: a preliminary report. *Bipolar Disord*. 2012 Feb; 14 (1): 54–63.
41. Voronin K, Randall P, Myrick H, Anton R. Aripiprazole effects on alcohol consumption and subjective reports in a clinical laboratory paradigm—possible influence of self-control. *Alcohol Clin Exp Res*. 2008 Nov; 32 (11): 1954–1961.
42. Van den Brink W, Aubin HJ, Bładström 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 Sep-Oct; 48(5): 570–578. doi: 10.1093/alcalc/agt061.
43. Winokur G, Turvey C, Akiskal H, Coryell W, Solomon D, Leon A i wsp. Alcoholism and drug abuse in three groups – bipolar I, unipolars and their acquaintances. J Affect Disord 1998, sept 50 (2–3), 81–89.
44. Zimmermann P, Brückl T, Nocon A, Pfister H, Lieb R, Wittchen HU i wsp.. Heterogeneity of DSM-IV major depressive disorder as a consequence of subthreshold bipolarity. Arch Gen Psychiatry, 2009 Dec; 66 (12): 1341–1352.

Autor do korespondencji:

Lek. Daria Zielińska

Szpital Specjalistyczny im. dr. J. Babińskiego w Krakowie

ul. Babińskiego 29 – Oddział 2B, 30-393 Kraków

tel.: +48 12 652 42 28

e-mail: dariazl@yahoo.com
