

## **Zastosowanie naltreksonu w terapii uzależnienia od alkoholu – aspekty farmakologiczne**

### **Pharmacological features of naltrexone and its use in the treatment of alcohol dependence**

Przemysław Bieńkowski

Zakład Farmakologii i Fizjologii Układu Nerwowego IPiN w Warszawie  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. P. Bieńkowski

#### **Summary**

Clinical studies performed over the last decades have indicated that combined therapy, involving pharmaco- and psychotherapy, is an optimal approach to alcohol dependence. Both pharmaco- and psychotherapy should be personalised with a careful balance between patient's needs and his/her clinical characteristics. The aim of the present article is to review the basic pharmacological features of naltrexone and its use in the treatment of alcohol dependence.

**Słowa kluczowe:** peptydy opioidowe, naltrekson, antagoniści receptorów opioidowych, uzależnienie od alkoholu

**Key words:** opioid peptides, naltrexone, opioid receptor antagonists, alcohol dependence

#### **Wstęp**

Według bardzo ostrożnych szacunków picie szkodliwe i uzależnienie od alkoholu etylowego dotyka co najmniej 15 milionów mieszkańców Unii Europejskiej. W Polsce samo uzależnienie od alkoholu jest problemem dla ponad 800 tys. osób [2, 12, 30]. Jednocześnie skuteczność nawet najbardziej intensywnych oddziaływań psychoterapeutycznych w leczeniu tego uzależnienia jest dość ograniczona, a rozpowszechnione w Polsce i USA „wysokoprogowe” programy nakierowane na zachowanie całkowitej abstynencji stanowią ofertę terapeutyczną dla znaczącej mniejszości pacjentów [12, 14, 24]. Skuteczne metody terapii uzależnienia od alkoholu są więc klasyczną, niezaspokojoną potrzebą medyczną. Jedną z prób odpowiedzi na ową potrzebę jest promowanie terapii kombinowanej, wykorzystującej skuteczność różnorodnych oddziaływań psycho- i farmakoterapeutycznych [1, 15]. Terapia kombinowana, uwzględniająca

---

Artykuł powstał dzięki wsparciu firmy Chiesi Polska. Sponsor nie miał wpływu na treść i formę artykułu.

osiągnięcia psychofarmakologii uzależnień, jest metodą wymienianą w większości zaleceń eksperckich i poważnych prac poglądowych [1, 7, 15, 21, 26]. Wydaje się, że wciąż niedocenianą kwestią w długoterminowej terapii uzależnień jest indywidualizacja (personalizacja) podejścia psycho- i farmakoterapeutycznego [4, 14, 15, 26].

Chociaż antagonistą receptorów opioidowych – naltrekson [16, 20] – nie należy do leków nowych, tj. niedawno odkrytych i wprowadzonych do lecznictwa, to w polskim systemie ochrony zdrowia jest raczej debiutantem niż rutyniarzem. Oczywiście lek znany jest terapeutom prowadzącym leczenie uzależnienia od opiatów, jednak jego zastosowanie w kontekście uzależnienia od alkoholu nie jest, jak podejrzewa autor, rzeczą oczywistą. Stąd zamysł przybliżenia psychiatrom podstawowych informacji dotyczących cech farmakologicznych naltreksonu i ich praktycznych implikacji.

W artykule nie omawiano wielu pojęć stosowanych w diagnostyce i terapii uzależnień. Nie omawiano też szczegółowo farmakologii alkoholu i wszystkich dostępnych metod leczenia uzależnienia od tego związku. Powyższe zagadnienia były wielokrotnie przedmiotem opracowań naukowych, do których autor odsyła zainteresowanych czytelników [2, 7, 8, 12, 22, 26].

### **Ośrodkowy układ opioidowy – peptydy i receptory opioidowe**

Endogenne układy opioidowe jest ewolucyjnie starym układem przekaźnikowym obecnym w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) wielu ssaków [25]. Transmisja opioidowa oparta jest na produkcji i uwalnianiu peptydów opioidowych ( $\beta$ -endorfina, enkefaliny, dynorfina) oraz działaniu tych peptydów na wyspecjalizowane receptory błonowe neuronów wielu regionów OUN, w tym struktur pnia i obszarów limbicznych [25, 28]. Powszechnie uznaje się istnienie co najmniej trzech – zróżnicowanych pod względem budowy i funkcji – podtypów receptorów opioidowych: mi ( $\mu$ ), delta ( $\delta$ ) i kappa ( $\kappa$ ). Co ważne, poszczególne peptydy opioidowe charakteryzuje różne powinowactwo do ww. podtypów receptorów, co przekłada się na zróżnicowanie ról, np.  $\beta$ -endorfina i dynorfina, w regulacji procesów motywacyjnych, emocjonalnych i zachowań popędowych (ryc. 1 – na stronie 120) [21, 27, 28].

### **Endogenne opioidy a układ nagrody**

Poza powszechnie znaną rolą w modulacji procesów bólowych, układ opioidowy jest istotną częścią tzw. mózgowego systemu nagrody. W związku z powyższym, leki działające na układ opioidowy mogą oddziaływać na wiele zachowań nakierowanych na zdobywanie i konsumpcję nagród naturalnych (woda, pokarm, partner seksualny) i chemicznych (alkohol, opiaty, nikotyna) [10, 11, 18, 25]. Co warto podkreślić, receptory opioidowe mi ( $\mu$ ) odpowiedzialne są głównie za uruchamianie procesów motywacyjnych i pozytywne stany emocjonalne, a pobudzenie receptorów kappa ( $\kappa$ ) prowadzi raczej do zahamowania, apatii, dysforii, a nawet do stanów psychotycznych (ryc. 1) [5, 28]. Wbrew potocznym przekonaniom układ opioidowy generuje więc nie tylko pozytywne stany motywacyjne i emocjonalne. Aktywacja i euforia typowa dla pobudzenia receptorów mi jest stanem krańcowo różnym od anergii i dysforii występu-

jącej, jak się zakłada, po aktywacji receptorów kappa [5, 8, 27]. Tak jak w przypadku wielu układów przekaźnikowych, również w obrębie układu opioidowego istnieje, jak widać, „homeostacyjny” mechanizm ograniczający nadmierne pobudzenie w kierunku jednego stanu motywacyjno-emocjonalnego [11, 27, 28].

W kontekście zastosowań praktycznych leków blokujących receptory opioidowe warto wspomnieć, że chroniczne podawanie antagonistów tych receptorów (naltrekson, nalokson) może prowadzić do reakcji adaptacyjnych w zakresie liczby i funkcji receptorów typu regulacji w górę (przewlekła blokada receptora => zwiększenie liczby i funkcji receptorów) [11, 27]. Dla nieselektywnych antagonistów receptorów opioidowych typu naltreksonu regulacja w górę dotyczy, jak się wydaje, zarówno receptorów mi, jak i receptorów kappa [27]. Stąd jej wpływ netto na procesy motywacyjno-emocjonalne, choć zawsze wart rozważenia, może być relatywnie niewielki.

Na rycinie 1 przedstawiono uproszczony schemat transmisji opioidowej i fizjologicznych konsekwencji aktywacji receptorów mi i kappa. Uwzględniono też możliwy wpływ naltreksonu na transmisję opioidową w obrębie układu nagrody [11, 20, 28].

### Alkohol a układ opioidowy

Układ endogennych opioidów jest bezpośrednio lub pośrednio „zaangażowany” w działanie wielu substancji uzależniających, w tym nikotyny, heroiny, benzodiazepin czy kanabinoli [25]. Wobec powyższego badania nad terapeutycznym wykorzystaniem antagonistów receptorów opioidowych dotyczą wszystkich typów uzależnień.

Związek między aktywnością endogennego układu opioidowego a spożyciem alkoholu należy do lepiej udokumentowanych odkryć współczesnej psychofarmakologii. Niska aktywność opioidowa osocza może być cechą osób z rodzinnym obciążeniem alkoholizmem, a jednym z kluczowych ośrodkowych efektów *pojedynczych* dawek alkoholu jest aktywacja układu opioidowego [13, 25, 26]. Wykazano, że alkohol nasila uwalnianie  $\beta$ -endorfiny z komórek nerwowych śródmózgowia, dlatego picie alkoholu jest według niektórych autorów świadomą lub nieświadomą próbą wyrównania deficytu aktywności opioidowej lub wyrównania defektu innych układów przekaźnikowych generujących pozytywne stany emocjonalne [4, 6, 11, 20].

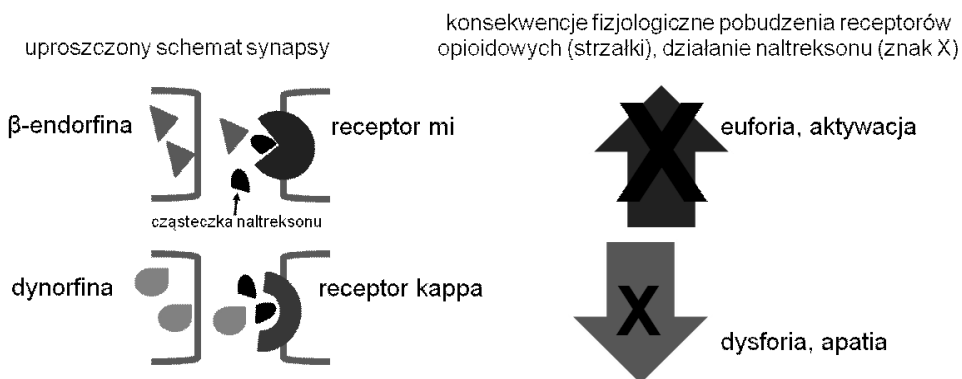
Warto tu wspomnieć, że  $\beta$ -endorfina – poprzez aktywację receptorów opioidowych mi – odhamowuje wstępujące mezolimbiczne szlaki dopaminowe. Dopamina uwalniana ze szlaków mezolimbicznych w brzuszny prążkowiec może wzbudzać procesy motywacyjne i nasilać zachowania nakierowane na zdobycie kolejnych porcji alkoholu. W dłuższej perspektywie prowadzi to do utrwalenia szkodliwego wzorca używania alkoholu [23, 26].

Endogenne opioidy mogą odpowiadać za pozytywnie wzmacniające działanie alkoholu również niezależnie od opisanej wyżej interakcji z przekaźnictwem dopaminowym. Między innymi dlatego przydatność w leczeniu uzależnienia od alkoholu typowych antagonistów dopaminy, dopaminolityków (neuroleptyków) jest ograniczona [13, 23].

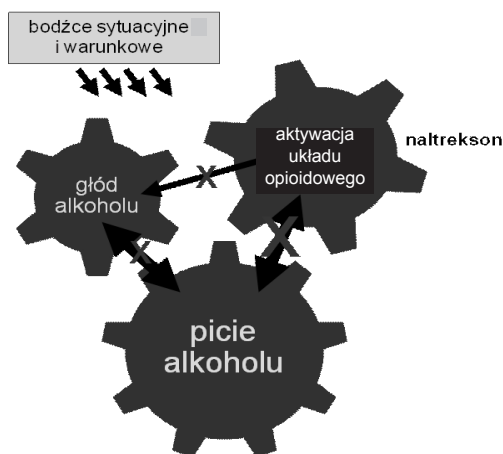
## Naltrekson a mechanizmy pozytywnego wzmocnienia indukowane alkoholem

Naltrekson może skutecznie przerywać opisane wyżej mechanizmy neurochemiczne i hamować procesy pozytywnego wzmocnienia związane z piciem alkoholu (ryc. 1 i 2). Należy przy tym pamiętać, że antagoniści receptorów opioidowych działają względnie selektywnie w OUN i nie blokują wszystkich układów przekaźnikowych zaangażowanych w nagradzające działanie bodźców naturalnych i chemicznych. W odniesieniu do ww. układu dopaminowego wpływ naltreksonu jest raczej pośredni i daleki od siły działania neuroleptyków [3, 11, 18, 25]. Naltrekson nie moduluje, silnie i bezpośrednio, transmisji GABAergicznej, glutaminianergicznej czy noradrenergicznej. Jak się wydaje, konsekwencją powyższych obserwacji jest fakt, że naltrekson nie wywołuje uogólnionej anhedonii, a jednocześnie blokuje efekty pozytywnie wzmacniające spożywanie alkoholu u osób podatnych na proopiodowe działanie napojów alkoholowych [4, 18, 20].

Innym wyjaśnieniem braku uogólnionej anhedonii po podaniu naltreksonu jest relatywnie nieselektywne działanie tego związku w obrębie samego układu opiodowego. Naltrekson ogranicza pobudzenie receptorów mi i w pewnym stopniu także receptorów kappa, co przy zróżnicowaniu funkcji ww. receptorów może ograniczać deficyty nagrody po ich jednoczesowym zablokowaniu (ryc. 1 i 2).



Rycina 1. **β-endorfina, naturalny agonista receptorów opiodowych mi (μ), oraz dynorfina, naturalny agonista receptorów opiodowych kappa (κ).** Wywierają przeciwny wpływ na układ nagrody. Wiele doniesień przemawia za tym, że nagrody naturalne i chemiczne, np. alkohol, aktywują relatywnie szybko receptory mi i z odroczeniem – receptory kappa [5, 28]. Antagonista receptorów opiodowych, naltrekson, ogranicza pobudzenie receptorów mi i w pewnym stopniu receptorów kappa [25, 26]. Może się to przekładać na blokowanie odruchowego – warunkowego – pobudzenia układu opiodowego wywołanego bodźcami warunkowymi oraz bezwarunkowego pobudzenia układu opiodowego wywołanego działaniem wypijanego alkoholu (blokada receptorów mi). Naltrekson może też ograniczać dysfориę wywołaną przerwaniem picia (blokada receptorów kappa) [8, 25]. Antagonizowanie receptorów mi i kappa tłumaczy, dlaczego naltrekson może hamować głód alkoholu wywołany bodźcami warunkowymi i działaniem alkoholu, ograniczać głód prowokowany negatywnymi stanami emocjonalnymi, ograniczać działanie nagradzające alkoholu, zmniejszać picie i wreszcie promować abstynencję [6, 8, 20].



Rycina 2. Uproszczony model pozytywnie wzmacniającego działania alkoholu w czasie epizodu picia uwzględniający rolę ośrodkowego układu opioidowego. Bodźce nasilające głód alkoholu (np. bodźce warunkowe, stres) prowadzą do inicjacji picia, między innymi poprzez odruchową aktywację układu opioidowego. Spożywany alkohol wywołuje jeszcze silniejszą aktywację endogennych opioidów oraz – przynajmniej do pewnego momentu – nasilenie głodu. Z tego względu pogrubione strzałki mają charakter dwukierunkowy. Naltrekson, blokując receptory opioidowe mi, hamuje transmisję opioidową, ogranicza wstępną, odruchową fazę aktywacji układu opioidowego i promuje abstynencję. Naltrekson, hamując aktywację układu opioidowego wywołaną spożytym alkoholem, ogranicza dalsze picie i zmniejsza ryzyko przejścia wпадki w nawrót picia [3, 8, 9, 10, 18, 20].

Jak już wspomniano, *pojedyncze* dawki alkoholu aktywują – pośrednio przez uwalnianie  $\beta$ -endorfiny – receptory mi. Z kolei, *przewlekłe* używanie alkoholu może doprowadzać do zmniejszenia wrażliwości i wystąpienia swego rodzaju tolerancji, receptorów mi oraz, co niezwykle ciekawe, nadwrażliwości receptorów kappa. Nadwrażliwość receptorów kappa jest, jak się przypuszcza, typowa dla stanów po szybkim odstawieniu używanego chronicznie alkoholu [25, 28]. Wydaje się więc, że ograniczenie aktywacji receptorów kappa przez antagonistów receptorów opioidowych może przekładać się na dodatkowe korzyści terapeutyczne.

Podsumowując, o ile blokada receptorów mi pozwala na ograniczenie głodu alkoholu, konsumpcji alkoholu i zmniejszenie pozytywnych, subiektywnych doznań wynikających z picia, to blokada receptorów kappa pozwala prawdopodobnie ograniczyć nawroty związane z dysforią i anergią indukowaną odstawieniem alkoholu [3, 9, 20, 25]. Rycina 1 obrazuje fizjologiczne zróżnicowanie efektów pobudzenia receptorów mi i kappa oraz działanie naltreksonu [11, 19, 23], zaś rycina 2 przedstawia prosty model pozytywnego wzmocnienia indukowanego alkoholem i mechanizm działania leku w czasie epizodu picia [1, 3, 15, 17, 20].

### Naltrekson w leczeniu uzależnienia od alkoholu

Rozpatrując mechanizmy behawioralne działania antagonistów receptorów opioidowych, w tym naltreksonu, warto zauważyć, że leki te mogą zmniejszać pozytywne,

subiektywne doznania związane z pićm, redukować warunkowy i bezwarunkowy głód alkoholu (ryc. 2) i promować abstynencję [6, 9, 17, 20]. Ten ostatni efekt, tj. podtrzymywanie całkowitej abstynencji, jest słabiej udokumentowany w badaniach klinicznych [17, 20, 23] (lekiem, który wydłuża abstynencję, a słabiej ogranicza spożycie, jest akamprozat [29]).

Ciekawy i ważny z praktycznego punktu widzenia jest fakt, że naltrekson nie zmienia smaku etanolu, nie wchodzi w toksyczne interakcje z alkoholem jak disulfiram, nie ma potencjału uzależniającego jak agoniści receptorów opioidowych. Skuteczność leku zależy, jak się wydaje, od blokowania aktywności ośrodkowych (a nie obwodowych) receptorów opioidowych zlokalizowanych w konkretnych strukturach limbicznych (np. jądro półleżące przegrody) [13, 19, 25]. Istnieje wiele przesłanek teoretycznych i praktycznych, by przyjąć, że terapia naltreksonem może przynieść najlepsze efekty u pacjentów, u których alkohol wywiera działanie nagradzające poprzez silną aktywację układu opioidowego [3, 20, 23]. Niestety, nie opracowano pewnych markerów pozwalających w codziennej praktyce klinicznej przewidzieć korzystną lub niekorzystną reakcję na leczenie naltreksonem [1, 15]. Dwie dekady badań klinicznych pozwoliły za to ustalić, że naltrekson może redukować ogólne spożycie alkoholu, zmniejszać ilość alkoholu wypijanego w czasie pojedynczego epizodu („na okazję”) i ograniczać liczbę dni, w czasie których dochodzi do wypijania dużych, potencjalnie szkodliwych ilości alkoholu (zwykle definiowanych jako  $\geq 5$  porcji dla mężczyzny,  $\geq 4$  porcji dla kobiety; tzw. heavy drinking days, HDD) [10, 11, 17, 20, 22].

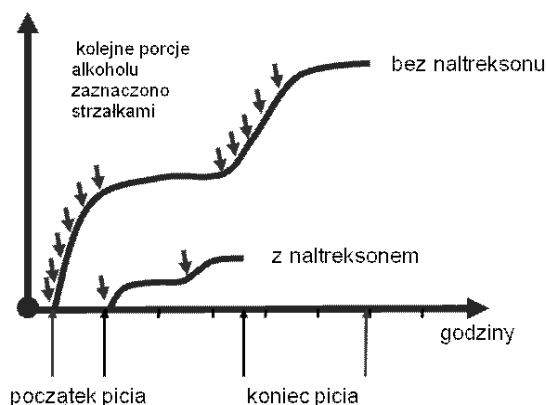
Powyższe obserwacje dobrze podsumowuje opublikowana w 2010 r. metaanaliza The Cochrane Collaboration [17] obejmująca 50 badań poświęconych zastosowaniu naltreksonu w leczeniu uzależnienia od alkoholu. Do badań objętych metaanalizą włączono ponad 7 700 pacjentów. W większości kluczowych badań lek podawano raz na dobę w dawce 50 mg. Czas obserwacji wynosił najczęściej 3 miesiące.

Stosowanie naltreksonu było związane przede wszystkim z istotną 17-procentową redukcją ryzyka nawrotu ciężkiego picia wg kryteriów dla HDD ( $\geq 4 / \geq 5$  porcji etanolu na dobę). Ponadto podawanie leku prowadziło do zmniejszenia liczby dni, w czasie których spożywany był alkohol, o 4%, redukcji tzw. HDD o 3%, oraz do redukcji picia „na okazję” – o 11 g czystego etanolu, czyli o nieco ponad jedną porcję standardową. Zaobserwowano też poprawę w zakresie parametrów wątrobowych (spadek stężenia GGT). Naltrekson wydłużał całkowitą abstynencję, choć efekt ten nie osiągał kryterium istotności statystycznej. Należy podkreślić, że powyższe średnie wyniki, choć ważne z perspektywy medycyny opartej na dowodach, nie obrazują w pełni rzeczywistości klinicznej, w której część pacjentów bardzo dobrze reaguje na leczenie naltreksonem, a część nie odnosi z tego leczenia wyraźnych korzyści [4, 15, 17]. Najważniejsze działania niepożądane obejmują zaburzenia gastryczne (nudności, bóle brzucha, utrata apetytu), uczucie zmęczenia, bezsenność w nocy i senność w ciągu dnia. Co ważne, profil bezpieczeństwa określono jako zadowalający, a sam lek wykorzystywany w terapii uzależnienia od alkoholu jako „bezpieczny” [17].

### Podsumowanie

- Kilka dekad badań przedklinicznych i klinicznych pozwoliło ustalić, że aktywność ośrodkowego układu opioidowego jest powiązana z głodem alkoholu, nagradzają-

Skumulowane spożycie alkoholu w czasie tzw. pojedynczej okazji



Rycina 3. **Możliwy wpływ naltreksonu na spożycie alkoholu w czasie tzw. okazji trwającej kilka godzin u pacjenta dobrze reagującego na leczenie.** Naltrekson może opóźnić inicjację picia, zmniejszać intensywność picia, przyspieszać zakończenie epizodu picia (czarne, długie strzałki u dołu ryciny) i zapobiegać przejściu wпадki w pełnoobjawowy nawrót [15, 20, 23, 26].

cym działaniem alkoholu i epizodami upijania się. Stanowi to bezpośrednie uzasadnienie dla stosowania antagonistów receptorów opioidowych, np. naltreksonu, w terapii uzależnienia od alkoholu [3, 9, 10, 20, 23].

- Naltrekson wykazuje – udokumentowane licznymi badaniami przedklinicznymi i klinicznymi – korzystne działanie w zakresie redukcji głodu alkoholu, ograniczania ilości alkoholu wypijanego „na okazję” i redukcji epizodów masywnego picia (tzw. HDD) [9, 10, 15, 17]. Słabsze, choć obserwowane w niektórych badaniach, wydaje się działanie leku w zakresie wydłużania abstynencji [4].
- Mechanizm działania naltreksonu odróżnia lek od disulfiramu i akamprozatu, tak pod względem mechanizmu farmakologicznego, jak i efektów klinicznych. Dostępna paleta leków „przeciwalkoholowych” pozwala więc na indywidualny dobór farmakoterapii do potrzeb pacjenta [4, 15].
- Stosowanie naltreksonu powinno być skojarzone z interwencją psychoterapeutyczną, a zwłaszcza z terapią poznawczo-behawioralną nakierowaną na identyfikację bodźców sprzyjających nawrotom i radzenie sobie w sytuacjach wysokiego ryzyka [4, 15, 17].

#### Применение налтрексона в терапии зависимости от алкоголя: фармакологически аспекты

##### Содержание

Исследования последних десятилетий указывают, довольно однозначно, что оптимальный подход для лечения алкогольной зависимости – это комбинированное лечение, учитывающее психотерапию и фармакотерапию. Как психо-, так и фармакотерапия должны быть подобраны индивидуально, с учетом потребностей и характеристики конкретного пациента. Задаaniem

работы является представление фармакологической характеристики налтрексона и возможности использования этого лекарства в терапии алкогольной зависимости.

**Ключевые слова:** налтрексон, терапия, зависимость от алкоголя

### **Anwendung von Naltrexon in der Therapie der Alkoholabhängigkeiten: pharmakologische Aspekte**

Die Forschungen der letzten Jahrzehnte weisen ziemlich eindeutig nach, dass die optimale Einstellung zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit eine kombinierte Therapie ist, die die Psychotherapie und Pharmakotherapie berücksichtigt. Sowohl die Psychotherapie als auch die Pharmakotherapie sollten individuell, mit der Berücksichtigung der Bedürfnisse und Charakteristik des einzelnen Patienten angepasst werden. Das Ziel des Artikels ist die Darstellung der pharmakologischen Charakteristik von Naltrexon und der Möglichkeiten der Anwendung des Medikaments in der Therapie der Alkoholabhängigkeiten.

**Schlüsselwörter:** Opioidpeptide, Naltrexon, Opioid-Antagonisten, Alkoholabhängigkeit

### **L'utilisation de la naltrexone dans le traitement de la dépendance à l'alcool : aspects pharmacologiques**

#### **Résumé**

Les études des dernières décennies montrent très clairement que l'approche optimale du traitement de la dépendance à l'alcool est une thérapie combinée, prenant en compte la psychothérapie et la pharmacothérapie. Aussi bien la psycho- que la pharmaco-thérapie devraient être sélectionnées individuellement, en fonction des besoins et de la caractéristique d'un patient concret. L'objectif de l'article est la présentation de la caractéristique pharmacologique de la naltrexone et d'une possibilité d'application de ce médicament dans le traitement de la dépendance à l'alcool.

**Mots-clés :** peptides opioïdes, naltrexone, antagonistes des récepteurs opioïde, dépendance à l'alcool

### **Piśmiennictwo**

1. American Psychiatric Association Practice Guidelines. *Treatment of patients with substance use disorder, second edition*. Am. J. Psychiatry 2007; 164 (supl.): 1–124.
2. Anderson P, Baumberg B. *Alkohol w Europie. Raport z perspektywy zdrowia publicznego przedłożony Komisji Europejskiej. Instytut Badań nad Alkoholem. Wielka Brytania, 2006*. Warszawa: Państwowa Agencja Rozwiązywania Problemów Alkoholowych; 2007.
3. Bieńkowski P, Kostowski W, Koros E. *Ethanol-reinforced behaviour in the rat: effects of naltrexone*. Eur J Pharmacol. 1999; 374: 321–327.
4. Boening JA, Lesch OM, Spanagel R, Wolffgramm J, Narita M, Sinclair D, Mason BJ, Wiesbeck GA. *Pharmacological relapse prevention in alcohol dependence: from animal models to clinical trials*. Alcohol. Clin. Exp. Res. 2001; 25: 127S–131S.
5. Bruchas MR, Land BB, Chavkin C. *The dynorphin/kappa opioid system as a modulator of stress-induced and pro-addictive behaviors*. Brain Res. 2010; 1314: 44–55.
6. Drobos DJ, Anton RF, Thomas SE, Voronin K. *Effects of naltrexone and nalmefene on subjective response to alcohol among non-treatment-seeking alcoholics and social drinkers*. Alcohol. Clin. Exp. Res. 2004; 28: 1362–1370.
7. European Medicines Agency. *Guidelines for the development of medicinal products for the treatment of alcohol dependence*. London: EMA; 2010.



8. Feltenstein MW, See RE. *The neurocircuitry of addiction: an overview*. Br. J. Pharmacol. 2008; 154: 261–274.
9. Garbutt JC, West SL, Carey TS, Lohr KN, Crews FT. *Pharmacological treatment of alcohol dependence: a review of the evidence*. JAMA 1999; 281: 1318–1325.
10. Heinala P, Alho H, Kiiianmaa K, Lönnqvist J, Kuoppasalmi K, Sinclair JD. *Targeted use of naltrexone without prior detoxification in the treatment of alcohol dependence: a factorial double-blind, placebo-controlled trial*. J. Clin. Psychopharmacol. 2001; 21: 287–292.
11. Hyytiä P, Ingman K, Soini SL, Laitinen JT, Korpi ER. *Effects of continuous opioid receptor blockade on alcohol intake and up-regulation of opioid receptor subtype signalling in a genetic model of high alcohol drinking*. Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 1999; 360: 391–401.
12. Jakubczyk A, Wojnar M. *Calkowita abstynencja czy redukcja szkód – różne strategii terapii uzależnienia od alkoholu w świetle badań i międzynarodowych zaleceń*. Psychiatr. Pol. 2012; 46: 373–386.
13. June HL, Cummings R, Eiler WJ 2nd, Foster KL, McKay PF, Seyoum R, Garcia M, McCane S, Grey C, Hawkins SE, Mason D. *Central opioid receptors differentially regulate the nalmefene-induced suppression of ethanol- and saccharin-reinforced behaviors in alcohol-preferring (P) rats*. Neuropsychopharmacology 2004; 29: 285–299.
14. Kaempf G, O'Donnell C, Oslin DW. *The BRENDA model: a psychosocial addiction model to identify and treat alcohol disorders in elders*. Geriatr Nurs. 1999; 20: 302–304.
15. Mann K, Hermann D. *Individualised treatment in alcohol-dependent patients*. Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 2010; 260: S116–S120.
16. Meyer MC, Straughn AB, Lo MW, Schary WL, Whitney CC. *Bioequivalence, dose-proportionality, and pharmacokinetics of naltrexone after oral administration*. J. Clin. Psychiatry 1984; 45: 15–19.
17. Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Vecchi S, Srisurapanont M, Soyka M. *Opioid antagonists for alcohol dependence*. The Cochrane Library 2010; 12: 1–216.
18. Schatzberg AF, Nemeroff ChB. *The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychopharmacology, fourth edition*. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2009.
19. Ścińska A, Koroś E, Polanowska E, Kukwa A, Bogucka-Bonikowska A, Kostowski W, Habratt B, Bieńkowski P. *An opioid receptor antagonist, naltrexone, does not alter taste and smell responses in humans*. Pol. J. Pharmacol. 2000; 52: 397–402.
20. Sinclair JD. *Evidence about the use of naltrexone and for different ways of using it in the treatment of alcoholism*. Alcohol Alcohol. 2001; 36 (1): 2–10.
21. Soyka M, Rösner S. *Nalmefene for treatment of alcohol dependence*. Expert Opin. Investig. Drugs 2010; 19: 1451–1459.
22. 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.
23. Spanagel R, Vengeliene V. *New pharmacological treatment strategies for relapse prevention*. Curr. Top Behav. Neurosci. 2013; 13: 583–609.
24. Tatarsky A. *Redukcja szkód w psychoterapii. Nowe podejście w leczeniu uzależnień od narkotyków i alkoholu*. Warszawa: Krajowe Biuro ds. Przeciwdziałania Narkomanii; 2007.
25. Trigo JM, Martin-García E, Berrendero F, Robledo P, Maldonado R. *The endogenous opioid system: a common substrate in drug addiction*. Drug Alcohol Depend. 2010; 108: 183–194.
26. Vengeliene V, Bilbao A, Molander A, Spanagel R. *Neuropharmacology of alcohol addiction*. Br. J. Pharmacol. 2008; 154: 299–315.

27. Wannemacher KM, Yadav PN, Howells RD. *A select set of opioid ligands induce up-regulation by promoting the maturation and stability of the rat kappa-opioid receptor in human embryonic kidney 293 cells.* J. Pharmacol Exp. Ther. 2007; 323: 614–625.
28. Wee S, Koob GF. *The role of the dynorphin-kappa opioid system in the reinforcing effects of drugs of abuse.* Psychopharmacology 2010; 210: 121–135.
29. Witkiewitz K, Saville K, Hamreus K. *Acamprosate for treatment of alcohol dependence: mechanisms, efficacy, and clinical utility.* Ther. Clin. Risk Manag. 2012; 8: 45–53.
30. *Global strategy to reduce the harmful drinking of alcohol.* Geneva: WHO; 2010.

Adres: Przemysław Bieńkowski  
Zakład Farmakologii i Fizjologii  
Układu Nerwowego  
Instytut Psychiatrii i Neurologii  
02-957 Warszawa, ul. Sobieskiego 9

Otrzymano: 24.10.2012  
Zrecenzowano: 10.12.2012  
Otrzymano po poprawie: 18.12.2012  
Przyjęto do druku: 17.01.2013  
Adiustacja: A. K.