

## Podsumowanie

Dopalacze stosowane w celach rekreacyjnych działają na układ nerwowy w podobny sposób jak omówione w tym opracowaniu pochodne amfetaminy stymulujące układ dopaminowy i serotoninowy, związki halucynogenne pobudzające za

pośrednictwem receptora serotoninowego 5-HT<sub>2A</sub> neurony glutaminianergiczne oraz kannabinoidy hamujące neurony GABA-ergiczne i zakończenia neuronów glutaminianergicznych. Rozwój uzależnienia od dopalaczy wiąże się z zaburzeniem uwalniania DA w układzie mezo limbicznym.

■ Dr hab. Krystyna Golembiowska, Instytut Farmakologii PAN w Krakowie. E-mail: nfgolemb@cyf-kr.edu.pl.



## ALKOHOLIZM I NEUROBIOLOGIA FARMAKOTERAPII ALKOHOLIZMU

Jerzy Vetulani (Kraków)



Alkohol jest teoretycznie substancją uzależniającą taką samą, jak inne narkotyki – u niektórych osób po wielokrotnym stosowaniu powoduje uzależnienie, czyli stan, w którym w niekontrolowany sposób poszukuje się i używa tej substancji. Z epidemiologicznego punktu widzenia siła działania uzależniającego alkoholu jest umiarkowana – spośród osób mających kontakt z alkoholem uzależnia się około 15%. Jest to mniej, niż w przypadku kokainy (17%), heroiny (23%) czy nikotyny (32%). Powodem, dla którego alkohol wyróżnia się spośród innych narkotyków, jest jego wyjątkowe miejsce w społeczeństwie kultury Zachodu (wliczając w to Rosję), tradycyjny pogląd, że korzyści ze spożywania go przeważają nad efektami negatywnymi, fakt, że jego sprzedaż i kupno są w naszej cywilizacji legalne (dla osób „dostatecznie dojrzałych” z punktu widzenia przepisów prawnych). W wyniku tego uzależnienie od alkoholu jest jednym z najpopularniejszych uzależnień od substancji w świecie zachodnim.

Używanie alkoholu jest bardzo zróżnicowane w różnych regionach świata, wahając się od poziomu prawie zerowego (poniżej 200 ml na osobę na rok) do ponad 15 litrów na osobę na rok. Te skrajnie wysokie poziomy konsumpcji dotyczą Federacji Rosyjskiej i państw Unii Europejskiej, zwłaszcza obszaru wschodniego, niższą roczną konsumpcję, 5–10 litrów na głowę obserwujemy w Australii i Ameryce Północnej oraz części Ameryki Łacińskiej, natomiast minimalne spożycie alkoholu odnotowuje się w krajach islamskich, zarówno Afryki, jak i Bliskiego Wschodu i Oceanii. Niezależnie od różnic regionalnych, wydaje się, że globalne spożycie alkoholu ma tendencję wzrostową.

Powodowane przez używanie alkoholu obniżenie zdrowotności społeczeństw jest proporcjonalnie do rozmiarów konsumpcji. Miara tego obniżenia jest wskaźnik DALY (ang. *disability adjusted life-years*) – lata wyrwane z życia w wyniku niesprawności wywołanej nadużywaniem alkoholu w przeliczeniu na 100 000 mieszkańców. Trzeba jednak zauważyć, że rozmiar strat nie pokrywa się dokładnie z rozmiarem konsumpcji. Największe szkody alkohol wywołuje w Argentynie i Chile, szkody w USA i Brazylii są podobne jak w znacznie intensywniej pijącej Rosji, a w Unii Europejskiej są stosunkowo niskie. Wiąże się to z tym, że na szkodliwość alkoholu wpływa nie tylko ilość, ale i styl jego picia.

W badaniach nad alkoholizmem używa się jednostek picia (BU – ang. *beverage units*) często określanych jako *drinki*. W tej terminologii w standardach amerykańskich jeden drink zawiera ok. 14 g etanolu, co odpowiada ok. 150 ml wina (10%), 350 ml piwa (4,0%), lub 35 ml wódki lub innego mocnego alkoholu (40%). W Polsce standardowy drink zawiera 10 g czystego alkoholu, i odpowiada temu 100 ml wina (zawartość alkoholu 10%) lub 200 ml piwa (5%) lub 25 g wódki (40% alkoholu). To, że polski drink jest o 30% mniejszy niż amerykański nie jest może aż tak nonsensowne, jak się wydaje, ponieważ polska „norma trzeźwości” – poziom alkoholu we krwi, powyżej którego prowadzenie samochodu staje się wykroczeniem jest o 75% niższa niż amerykańska (0,2‰ w porównaniu z 0,8‰).

Spożywanie alkoholu powoduje w krótkim czasie pojawienie się etanolu we krwi. Poziom alkoholu we krwi w Europie wyraża się w promilach. W zależności od płci i wagi (a w zasadzie od objętości wody

w ciele) po jednym drinku (amerykańskim) po godzinie poziom alkoholu w krwi zdrowej osoby wynosi przykładowo u szczupłego mężczyzny (68 kg) – 0,25‰, u tęgiego (91 kg) – 0,19‰, a u szczupłej kobiety (45 kg) – 0,45‰. Wynika stąd, że tęgi mężczyzna w godzinę po wypiciu piwa Pilsner Urquell (4,4%) może już sięgnąć za kierownicą, ale jego żona jeszcze długo będzie mogła go tylko pilotować. Nawiasem mówiąc zawartość alkoholu w polskich piwach jest bardzo różna: o ile popularne piwa zagraniczne są lekkie (Pilsner Urquell 4,4%, Peroni 5,1%), to nasze rodzime są wyraźnie bogatsze (Tyskie Gronie 5,6%, Żywiec 5,6%, Dębowe Mocne 7%, Warka Strong 7,8%).

Szybkość spalania alkoholu w ustroju jest stała i można przyjąć, że jego poziom we krwi spada w szybkością 0,2 ‰/h. Nie należy jednak na tej podstawie obliczać czasu, po którym możemy spokojnie prowadzić samochód. Jak zauważa Carlton Erickson w swojej książce „Nauka o uzależnieniach” na ostateczną wartość stężenia alkoholu we krwi i obserwowany poziom „upojenia” będą miały decydujący wpływ takie czynniki, jak: waga ciała, płeć, cechy genetyczne, historia picia, ilość pokarmu w żołądku, szybkość picia, zażywanie innych leków lub narkotyków zmieniających metabolizm alkoholu, a także ogólny stan zdrowia danej osoby.

W zależności od ilości i częstotliwości picia alkoholu możemy mówić o różnych typach picia. Ogólnie można je podzielić na **picie towarzyskie**, okazjonalne, które ma duże znaczenie socjalne i może być korzystnym społecznie typem zachowania, nieprzynoszącym szkody użytkownikowi alkoholu, oraz **picie problemowe**, wiążące się z nadużywaniem alkoholu lub uzależnieniem od niego, które staje się nieszczyścem dla osoby pijącej i dla jej otoczenia.

Ilość spożywanego alkoholu zmienia się wraz z wiekiem. Dane z USA z początku stulecia wskazują, że 18% populacji w wieku 14–15 lat, 31% populacji w wieku 16–17 i 50% populacji w wieku 18–20 lat piło alkohol w ciągu ostatniego miesiąca przed badaniem, a pamiętać należy, że obowiązuje tam surowo egzekwowany zakaz picia alkoholu przez osoby poniżej 21 roku życia.

Alkohol można pić w różny sposób. Najpopularniejszym i najniższym stopniem picia jest picie towarzyskie (ang. *social use*). Jest to picie okazjonalne, często rzadziej niż raz na tydzień, zazwyczaj w granicach 1–2 drinków, w gronie przyjaciół. Jest to picie nieszkodliwe, a nawet, zwłaszcza u osób starszych – zdrowotnie korzystne.

Nieco wyższym poziomem picia jest picie umiarkowane (ang. *moderate use*). Jest to picie kilka razy

w tygodniu, w ilościach 1–2 drinki dziennie. Niezależnie od znaczenia społecznego – podtrzymywanie więzów towarzyskich, ma korzystny wpływ na funkcje naczyniowo-sercowe oraz prawdopodobne wywiera działanie ochronne przed cukrzycą typu II i udarem niedokrwiennym.

Niewątpliwie niekorzystnym typem picia jest picie intensywne (ang. *heavy drinking*). Oznacza ono w zasadzie kilka drinków dziennie, ale może sięgać kilkunastu. Z reguły picie takie prowadzi do przejściowego zaburzenia funkcji motorycznych i poznawczych.

Jeżeli picie takie przekracza te normy, oznacza to, że trzeba je zakwalifikować jako picie problemowe (ang. *problem drinking*). Jest ono definiowane, jako „jakakolwiek konsumpcja alkoholu, która prowadzi do istotnego ryzyka uszkodzenia fizycznego, problemów psychologicznych, wypadków, kłopotów z prawem lub innych problemów społecznych”.

Bardziej ogólna klasyfikacja wyróżnia nieszkodliwe oraz niezdrowe używanie (ang. *unhealthy use*) alkoholu. W tym pojęciu mieści się część poprzednich kategorii. Obejmuje ono wiele rozmaitych stylów picia, związanych z różnymi stopniami ryzyka zdrowotnego u osób objętych opieką medyczną. W przeciętnej populacji pacjentów ambulatoryjnych, odwiedzających lekarza pierwszego kontaktu, w sposób niezdrowy pije 7–20% populacji. Wśród pacjentów trafiających na oddziały ratunkowe ten procent jest wyższy, w granicach 30–40%. Najwięcej pacjentów pijących w sposób niezdrowy spotyka się na oddziałach urazowych (50%). Zjawiskiem niepokojącym jest fakt, że – w odróżnieniu od używania nikotyny – spożywanie alkoholu w sposób szkodliwy ma tendencję wzrostową.

Intensywność używania alkoholu w populacji zmienia się z wiekiem: dane z USA mówią, że rośnie do wieku 21–24 lat (ponad 65% badanych ma kontakt z alkoholem, a około 15% regularnie się upija), po czym poziom picia spada powoli, i dopiero znaczące zmniejszenie obserwujemy w okolicach 65 roku życia.

Badania epidemiologiczne wskazują, że alkoholizm ma silne podłoże dziedziczne, którego udział szacowany jest na 50–65%. Oczywiście ważne są też wpływy środowiskowe, i przy alkoholizmie rodzinnym trudno odróżnić, co stanowi składnik genetyczny, a co składnik środowiskowy. Niektóre prace poświęcone temu problemowi ignorowały fakt, że ojcem dziecka w rodzinie alkoholowej nie zawsze musi być mąż czy oficjalny partner matki dziecka, i badania tego rodzaju bez sprawdzania ojcostwa nie mają wielkiej wartości. Nie ulega jednak wątpliwości, że czynnik genetyczny jest bardzo istotny i z alkoholizmem związane jest występowanie określonych



polimorfizmów (wariantów genetycznych) w niektórych genach, np. w genach kodujących podjednostkę gamma-3 receptora  $GABA_A$ , neuropeptyd Y (zamiana Leu7Pro), transporter serotoniny, receptor opioidowy mi-1 (A118G), oraz receptor dopaminowy D4 (liczba powtórzeń tandemowych).

Efekty biologiczne alkoholu zależą od stężenia w tkankach zarówno samej substancji, jak i jej metabolitu, aldehydu octowego, będącego związkiem znacznie bardziej toksycznym od substancji macierzystej. Stężenia etanolu i aldehydu zależą od szybkości ich metabolizmu przez dehydrogenazy w wątrobie. Alkohol, będący względnie nietoksycznym środkiem psychotropowym, jest metabolizowany przez dehydrogenazę etanolu. W wyniku utlenienia tworzy się zeń aldehyd octowy, będący bardzo silną trucizną, powodującą dolegliwe objawy (znane pod nazwą kaca). Aldehyd octowy jest dalej utleniany przez dehydrogenazę aldehydu octowego, w wyniku czego powstaje kwas octowy, będący naturalnym elementem wielu procesów metabolicznych.

U osób dużo pijących następuje zwiększenie aktywności dehydrogenaz wątrobowych i szybsze obniżanie się poziomu alkoholu w ustroju. Stąd do pewnego czasu pijacy upijają się wolniej od abstynentów. Stąd też nowicjusze usiłujący utrzymać tempo picia na równi ze starszymi kolegami szybko się upijają. Ta „mocna głowa” nadużywających alkohol w miarę dalszego intensywnego picia dramatycznie słabnie, gdyż po zniszczeniu wątroby tolerancja na alkohol silnie spada.

Alkohol działa hamująco na układ nerwowy, ale w odróżnieniu od innych substancji psychotropowych nie posiada swoistych punktów uchwytu. Działanie hamujące wynika stąd, że pobudza on receptory  $GABA_A$  i hamuje receptory NMDA. W pierwszym rzędzie alkohol wywiera swoje działanie hamujące na korę mózgową, która pełni ogólne funkcje hamujące zachowanie. Hamując układy hamulcowe w mózgu, alkohol może wywoływać nawet bardzo silne pobudzenia. Tak więc zahamowanie aktywności kory mózgowej przez alkohol swoiście wyzwala agresywność. Już umiarkowane ilości alkoholu (ok. pół litra wina) wystarczą do silnego zahamowania kontrolującej agresywność aktywności kory mózgowej. W wyniku tej własności alkohol jest główną przyczyną przemocy w domu, a także na imprezach zbiorowych.

Oczywiście hamujące działanie alkoholu na korę mózgową powoduje również inne konsekwencje, przede wszystkim poważne uszkodzenia sprawności myślenia i spowolnienie czasu reakcji. W rezultacie pod wpływem alkoholu wykonywanie wszelkich czynności, w których zmniejszenie sprawności może doprowadzić

do poważnych konsekwencji (prowadzenie pojazdów mechanicznych, operacja sprzętem ciężkim, zabiegi terapeutyczne, zwłaszcza chirurgiczne) jest wysoce ryzykowne i zazwyczaj zakazane prawnie.

Poważnym niebezpieczeństwem używania alkoholu jest możliwość wytworzenia się uzależnienia: stanu, w którym rozwija się tak silna potrzeba pobierania alkoholu, że zachowania poszukiwawcze, zmierzające do zdobycia alkoholu, blokują wszelkie inne typy zachowania. U człowieka wyraża się to między innymi tym, że przyjmujemy alkohol mimo pełnej świadomości, że wywiera on – przy stosowanym sposobie pobierania – działania szkodliwe, i mimo tego, że w momentach trzeźwości mamy silne postanowienie, aby ponownie alkoholu nie używać. Oznacza też, że jesteśmy gotowi na popełnienie wielu czynów, których nigdy nie dokonalibyśmy, gdyby nie przymus picia (i zdobycia środków na podtrzymanie nałogu).

Uzależnienie od alkoholu nie można traktować jako słabości charakteru, którą można przezwyciężyć i którą należy karać. Uzależnienie jest chroniczną, nawracającą chorobą, która podobnie jak inne choroby tego rodzaju – cukrzyca czy nadciśnienie – wymaga farmakoterapii, bez której ok. 70% pacjentów powraca do picia w ciągu roku. Z punktu widzenia neurobiologa jest to schorzenie układu nagrody.

Układ nagrody stanowi kilka struktur mózgowych, wśród których zasadniczą rolę odgrywa obszar brzuszny nakrywki śródmózgowia oraz jądro półleżące przegrody. Kluczowym neuroprzekaźnikiem układu nagrody jest dopamina, a kluczowym szlakiem – wypustki neuronów dopaminergicznych, zlokalizowanych w śródmózgowiu, w brzusznej okolicy nakrywki, i biegnące do jądra półleżącego przegrody. Uwalnianie się tam dopaminy daje poczucie przyjemności i rozkoszy.

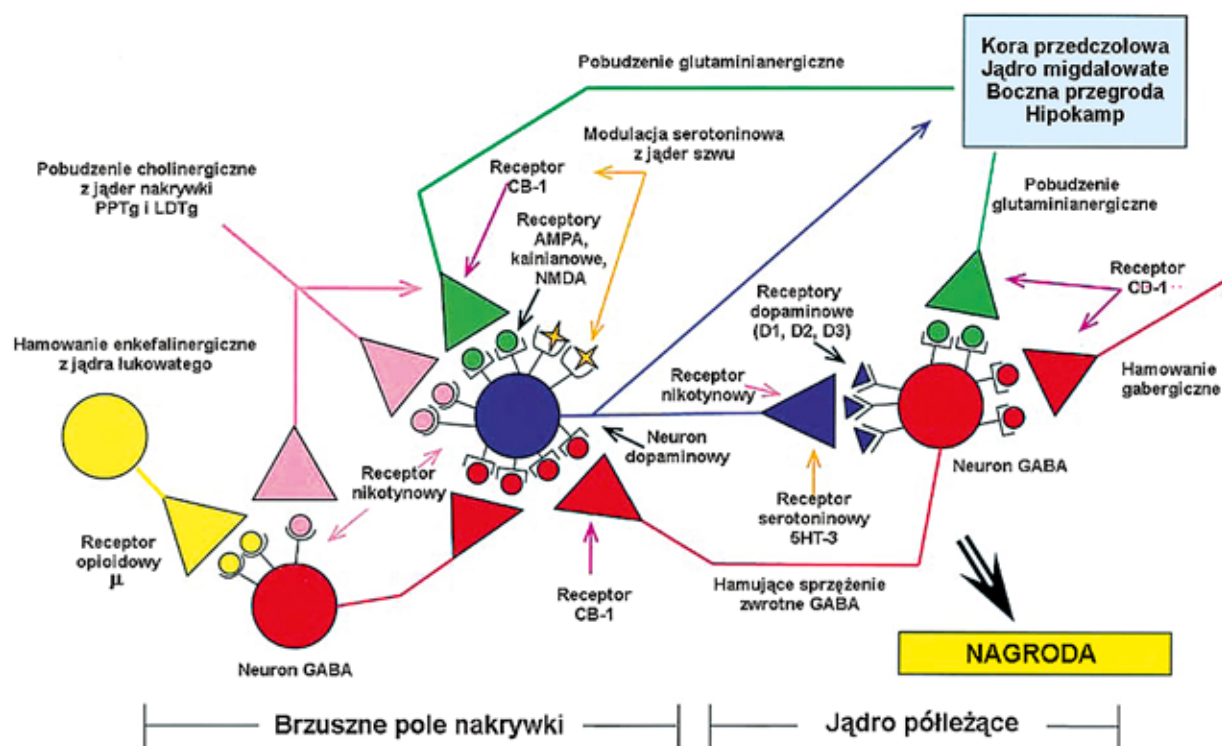
Neurochemiczne efekty alkoholu są wieloaspektowe, gdyż działa on na różne układy neuroprzekaźnikowe, zaangażowane w kontrolę układu nagrody. Alkohol powoduje uwalnianie peptydów opioidowych z zakończeń neuronów beta-endorfinergicznych wychodzących z jądra łukowego, hamujących neurony gabergiczne, kontrolujące neurony dopaminowe w obszarze brzusznej nakrywki. Ułatwia to aktywację neuronów dopaminowych i w konsekwencji uwalnianie dopaminy w jądrze półleżącym. Inne szlaki neuronalne zaangażowane w efekty nagradzające alkoholu i innych substancji uzależniających są tworzone przez neurony cholinergiczne, wychodzące z tylnych części jądra mostowokonarowego nakrywki (PPTg) i jądra bocznogrzebietowego nakrywki (LDTg). Te neurony cholinergiczne mogą stymulować neurony dopaminowe obszaru brzusznej

nakrywki. Projekcje neuronów dopaminowych obszaru brzuszego nakrywki do jądra półleżącego nakrywki – podstawowy cel ataku substancji uzależniających (także alkoholu) – są modulowane przez liczne receptory hamujące (GABA i opioidowe mi) i pobudzające (cholinergiczne nikotynowe, glutaminianowe), oraz przez receptory kanabinoidowe CB-1, modulujące aktywność neuronów glutaminianergicznych, wychodzących z licznych, ważnych dla funkcji poznawczych i emocjonalnych części mózgu (kora przedczołowa, hipokamp, zespół jąder migdałowatych) i kończących się zakończeniami pobudzającymi na neuronach dopaminowych obszaru brzuszego nakrywki. Te szlaki glutaminianergiczne działają przez pobudzające receptory AMPA, kainianowe i NMDA. Regulacja uwalniania dopaminy jest jeszcze bardziej skomplikowana przez działania receptorów serotoni-

regulujące aktywność dopaminowych szlaków korykomezolimicznych – wychodzących z obszaru brzuszego nakrywki i dających projekcje do układu limbicznego, głównie do jądra półleżącego przegrody. Spośród nich największe nadzieje budzą te, które regulują układ opioidowy, glutaminianergiczny i serotoninowy.

Obecnie uznanymi i aprobowanymi przez FDA lekami w terapii alkoholizmu są trzy preparaty: disulfiram, akamprozat i naltrekson. Działają one różnymi mechanizmami i często wpływają na określone aspekty uzależnienia od alkoholu.

Disulfiram (Esperal, Antabuse) jest środkiem awersyjnym, odstraszającym. Hamuje dehydrogenazę aldehydową, powodując nagromadzenie się w tkankach aldehydu octowego, który, jak mówiliśmy, jest truczną powodującą bardzo nieprzyjemne



Ryc. 1. Neuroprzekazniki zaangażowane w kontrolę układu nagrody. Objasnienie w tekście. Wg Johnson BA: Arch Intern Med 2006; 166:1547–1550.

nowych 5HT-3, receptorów glicynowych, oreksynowych oraz receptorów CRF, ważnego czynnika regulacji stresu (Ryc. 1).

Ten wielki galimatias stwarza szanse na neurochemiczne blokowanie pewnych elementów układu nagrody, co mogłoby doprowadzić do osłabienia uzależnienia.

### Farmakoterapia alkoholizmu

Najskuteczniejsze z leków wprowadzanych do terapii alkoholizmu działają na układy neuroprzekaznikowe

objawy. Blokując dehydrogenazę aldehydu octowego disulfiram zwiększa jego stężenie w krwi po spożyciu alkoholu i powoduje ciężkie, bardzo nieprzyjemne objawy zatrucia. Uzależniony może ich uniknąć powstrzymując się od picia, a więc podawanie disulfiramu wymusza abstynencję. Disulfiram podaje się doustnie w dawkach począwszy od 500 mg dziennie i powoli zmniejszanych do 100 mg. Pacjenci jednak, zwłaszcza zmuszeni do leczenia odwykowego nakazem sądowym, często nie stosowali się do zaleceń i nie brali leku. Aby zapewnić „współpracę” pacjenta, disulfiram podawano więc w postaci wszywanych pod



skórę tabletek zawierających 100 mg powoli uwalniającej się substancji czynnej. Ten sposób podawania disulfiramu był często krytykowany jako nieetyczny. W wyniku dyskusji produkowany w tej postaci Disulfiram WZF (Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne) został w roku 2008 wycofany, ale po dwóch latach wznowiono jego produkcję.

Psychologia działania disulfiramu kryła w sobie tajemnicę – ostatnie badania wykazały, że to nie objawy awersyjne, ale chęć zerwania z nałogiem gwarantuje skuteczność terapii. U pacjentów zmotywowanych niedziałająca dawka disulfiramu (1 mg) daje efekty nawet nieco lepsze (49%) niż dawka działająca (100 mg) (38% pacjentów utrzymujących abstynencję przez rok), a efekt placebo w tej grupie wynosił aż 43%. Natomiast u pacjentów bez chęci zerwania z nałogiem 100 mg/kg disulfiramu spowodowało utrzymanie abstynencji przez rok tylko przez 10% pacjentów, a efekt placebo wyniósł tylko 5%. Wynik ten wskazuje na ogromne znaczenie motywacji i psychoterapii, która jest niezbędnym dodatkiem farmakoterapii alkoholizmu.

Akamprozat jest lekiem hamującym uwalnianie glutaminianu i częściowo blokującym receptory NMDA, a więc osłabiającym przekazywanie pobudzające w układzie nerwowym. Dawniej uważano, że poza tym moduluje receptory GABA, ale nowsze badania tego nie potwierdziły. Blokowanie transmisji glutaminianergicznej przez akamprozat jest istotne dla jego działania terapeutycznego w alkoholizmie, gdyż glutaminian jest uwalniany w dużych ilościach w okresie odstawienia i jest odpowiedzialny za nawrót. Zmniejszenie uwalniania glutaminianu zmniejsza pożądanie alkoholu.

Akamprozat ułatwia utrzymanie abstynencji u uzależnionych. Po 48 tygodniach stosowania tego leku 44,8% pacjentów utrzymuje abstynencję, podczas gdy w grupie kontrolnej czyni to tylko 25,3%. Efekt ten nie znika natychmiast po odstawieniu leku – po następnym pół roku, już bez akamprozatu, abstynencję utrzymało wciąż 39,9% pacjentów wcześniej nim leczonych, w porównaniu z 17,3% z grupy kontrolnej.

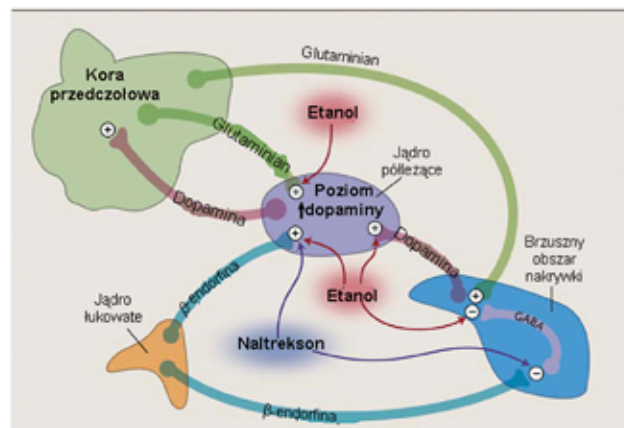
Akamprozat jest lekiem europejskim, wyprodukowanym w 1982 roku przez Laboratoires Meram i dopuszczonym na rynek w Europie w roku 1989, ale w USA uznano go dopiero w roku 2005. Był to efekt rywalizacji z produktem amerykańskim, naltreksonem, związkiem zsyntetyzowanym w roku 1963 w Endo Laboratories. Naltrekson, antagonist receptoru opioidowego  $\mu$ , nie wydawał się początkowo związkiem o dużej wartości rynkowej, ale w wyniku kampanii przeciwnarkotykowej prezydenta Nixona i uchwalonego w 1972 roku *Drug Abuse Office and*

*Treatment Act*, który postulował wzmoczenie wysiłków w celu „otrzymania długo działających, nieuzależniających blokujących i antagonistycznych leków i substancji do zwalczania uzależnienia od heroiny”, badania nad nim, prowadzone w firmie DuPont, która nabyła Endo, uzyskały rządowe wsparcie finansowe i były pokrywane z funduszy NIDA (*National Institute for Drug Abuse*).

Naltrekson okazał się środkiem o raczej niewielkim znaczeniu w leczeniu uzależnienia od heroiny, chociaż jako jego pozytywną cechę uważano, że nie wywoływał on śladu uzależnienia. W odróżnieniu od metadonu nie zmniejszał on jednak chęci zażywania heroiny, a tylko powodował, że heroina po podaniu nie wykazywała żadnego działania.

Jako lek pomocny w leczeniu uzależnienia od alkoholu naltrekson został odkryty w wyniku badań magistra (graduate student) Josepha Volpicelliego, początkowo prowadzonych na szczurach, a od roku 1985, wraz z jego profesorem Charlem O'Brienem, Volpicelli rozpoczął badania na ochotnikach. Prace prowadzone na Uniwersytecie Pensylwanii, a potem na Yale zostały opublikowane i wówczas zainteresowanie koncernu DuPont ponownie się obudziło. Złazszcza że NIDA znów przyznał fundusze na badania kliniczne. Wyniki nie były szczególnie zachęcające ze względu na trudności, zwłaszcza dotyczące rekrutacji ochotników (w latach 80. XX w. w USA nie wierzono, aby lekami można było leczyć alkoholizm), ale w końcu w 1985 roku naltrekson pod nazwą ReVia został wprowadzony jako lek w alkoholizmie.

Mechanizm działania naltreksonu wiąże się z jego działaniem blokującym receptory opioidowe  $\mu$ .



Ryc. 2. Mechanizm działania naltreksonu. Objaśnienia w tekście.

Przypomnijmy, że neurony dopaminowe, umieszczone w obszarze brzusznej nakrywki, po pobudzeniu powodują uwalnianie dopaminy w jądrze podległym przegrody, przez co aktywują układ nagrody i powodują uczucie przyjemności. Aby układ nagrody nie



mógł być pobudzany zbyt łatwo, jest on kontrolowany przez neurony gabergiczne, które hamują neurony dopaminowe. Ponieważ w układzie nerwowym obowiązuje zasada wielostopniowej kontroli, wspomniane neurony gabergiczne są hamowane przez neurony beta-endorfinowe z jądra łukowatego: neurony te po pobudzeniu uwalniają endorfiny, które działając na receptory opioidowe mi zlokalizowane na receptorach gabergicznych powodują ich zahamowanie, a więc zmniejszenie siły hamowania przez nie układu nagrody. Alkohol, jak wspomniano, powoduje uwolnienie endorfiny w obszarze brzusznej nakrywki, a więc zahamowanie neuronów gabergicznych, odhamowanie neuronów dopaminowych i pobudzenie układu nagrody. Dodatkowo alkohol powoduje też uwolnienie dopaminy bezpośrednio w jądrze półleżącym. Kiedy alkoholik spożyje alkohol, w wyniku tego złożonego procesu podnosi się poziom dopaminy w jego jądrze półleżącym. To właśnie powoduje silne uczucie przyjemności. Ta przyjemność powoduje, że dążymy do powtarzania pobierania alkoholu, a to u części osób powoduje uzależnienie. Podanie naltreksonu blokuje receptory mi. Endorfiny, nawet jeżeli alkohol spowoduje ich uwolnienie, nie mogą działać na receptory gabergiczne, które zachowują swój potencjał hamujący i nie pozwalają na odczuwanie przyjemności z konsumpcji alkoholu. Blokowane są też efekty beta-endorfiny bezpośrednio w jądrze półleżącym. Po zażyciu naltreksonu przyjemność z konsumpcji alkoholu znika. Dość szybko uczymy się, że w tych warunkach picie nie sprawia już przyjemności i nasza chęć do picia maleje.

Naltrekson, zwłaszcza w formie o przedłużonym działaniu, jest niewątpliwie lekiem bardzo wspomagającym leczenie uzależnienia od alkoholu. Stosowanie naltreksonu zmniejsza liczbę dni intensywnego picia (przez co rozumiemy dzień, w którym mężczyzna konsumuje ponad 5, a kobieta – ponad cztery standardowe jednostki alkoholu).

Porównując działanie akamprozatu i naltreksonu możemy powiedzieć, że akamprozat raczej ułatwia utrzymanie abstynencji, a naltrekson hamuje chęć powrotu do picia. Badania porównawcze wskazują, że przy stosowaniu akamprozatu około połowa (50,8%) pacjentów może utrzymać abstynencję przez okres 12 tygodni, a po naltreksonie abstynencję utrzymują dwie trzecie (66,1%).

Wyniki badań nad naltreksonem w alkoholizmie podsumowało najpoważniejsze, wyjątkowo krytyczne źródło wiedzy o lekach – Baza Cochrane'a. Metaanaliza oparta na 50 badaniach zawierających grupę kontrolną i obejmujących 7793 pacjentów wykazała, że naltrekson zmniejszył do 83% ryzyko intensywnego

picia w porównaniu z grupami otrzymującymi placebo i o 4% zmniejszył liczbę dni intensywnego picia. Badacze podkreślają, że nie zauważono różnicy w wynikach zależnej od tego, czy badania były sponsorowane przez przemysł farmaceutyczny, czy prowadzone przez instytucje non-profit. Autorzy analizy konkludują, że „Naltrekson wydaje się być skuteczną i bezpieczną strategią w leczeniu alkoholizmu. Nawet jeżeli wielkość efektu leczenia może wydawać się umiarkowana pod względem rozmiaru, należy to ocenić pamiętając o nawrotowej naturze alkoholizmu i ograniczoności obecnie dostępnych opcji terapeutycznych”.

Warto zwrócić uwagę, że naltrekson nie jest „uniwersalnym lekiem przeciw uzależnieniom”, nie jest na przykład skuteczny w nikotynizmie, ale blokuje wywoływane benzodiazepinami zwiększone łaknienie cukru i zmniejsza nagradzające działanie glukozy.

Naltrekson jest lekiem swoiście blokującym głód alkoholowy, ale może też hamować inne działania nagradzające. W badaniach na zwierzętach wykazano, że hamuje nagradzające działanie roztworów glukozy oraz podania metylofenidatu (uzależniającego stymulanta z grupy amfetamin). U ludzi naltrekson hamuje nie tylko poczucie przyjemności płynącej z picia, naltrekson zmniejsza również przyjemność z hazardu, ale – na szczęście – nie obniża przyjemności płynących z czytania książek, słuchania muzyki, przebywania w miłym towarzystwie, cieszenia się grammi komputerowymi, delectationa smacznym jedzeniem oraz uprawiania seksu, nie obniża nam więc jakości życia codziennego.

Warto wspomnieć, że ostatnie badania wykazały nowe możliwości terapeutyczne naltreksonu. W szczególności interesujące są wyniki ze stosowaniem jego niskich dawek (1 mg). Ostatnie prace donoszą o korzystnym efekcie naltreksonu w podnoszeniu jakości życia chorych na stwardnienie rozsiane, cierpiących na chorobę Leśniowskiego-Crohna (przewlekłe nieswoiste zapalenie jelit), opisuje się też działanie przeciwnowotworowe, zwłaszcza w rakach jajnika, a Brown i Panksepp uważają, że niskie dawki naltreksonu można używać do leczenia i profilaktyki wielu schorzeń, gdyż ich badania wskazują na to, że efektem niskich dawek jest immunomodulacja, hamująca wiele procesów onkogennych i zapalnych powstających na tle autoimmunologicznym. Zgodnie z ich hipotezą niskie dawki naltreksonu mogą aktywować endogenne układy opioidowe, zwiększać oporność na stres, wzmacniać aktywność fizyczną, więź społeczną i dobry stan emocjonalny, oraz łagodzić problemy psychiatryczne, takie jak autyzm i depresja. Proponuje się używanie niskich dawek naltreksonu dla buforowania wielu cierpień fizycznych



i psychicznych w wyniku korzystnej modulacji systemu immunologicznego i procesów neurochemicznych regulujących afekt pozytywny. Choć doświadczenie uczy, że wiele entuzjastycznych doniesień pojawiających się na początku różnych badań jest negatywnie weryfikowanych przez następne

doświadczenia, nie można wykluczyć, że badania nad mechanizmami leczenia uzależnienia od alkoholu doprowadzą może nie do znalezienia panaceum, ale drogi terapii licznych chorób, w stosunku do których nasza medycyna na razie nie radzi sobie najlepiej.

Prof. dr hab. Jerzy Vetulani, neuropsychofarmakolog, członek PAU, PAN i EDAB, jest profesorem MWSZ im. Józefa Dietla i Instytutu Farmakologii PAN w Krakowie. E-mail: [nfvetula@cyfonet.pl](mailto:nfvetula@cyfonet.pl).

## ORZECH GRECKI, „WOŁOSKI” I W EFEKCIE WŁOSKI

Roman Karczmareczuk (Wrocław)

Do rodzaju orzech (*Juglans*) z rodziny orzechowatych (*Juglandaceae*) zaliczamy 16 gatunków rosnących na swym pierwotnym areale w Europie, Azji

oraz Ameryce Północnej. Są to drzewa i krzewy jednopienne i wiatropylne o wielu kwiatach męskich zespolonych w kwiatostany kotkowe i żeńskich ze-



Ryc. 1. Orzech włoski (*Juglans regia*): A – pęd z rozwijającymi się liśćmi i kwiatostanami męskimi; B – pęd z rozwiniętym liściem i kwiatami żeńskimi; 1 – element kwiatostanu męskiego; 2 – kwiat męski; 3a, 3b – pręciki; 4 – kwiat żeński; 5 – owoc w okrywie; 6 – owoc pozbawiony okrywy. Za: Otto Wilhelm Thomé, *Flora von Deutschland, Österreich und der Schweiz*, Gera 1885 ([www.BioLib.de](http://www.BioLib.de)).



Ryc. 2. Typowy okaz orzecha włoskiego (*Juglans regia*), okolice Muzeum Lotnictwa w Krakowie. Fot. Anna Pacyna.

branych po 2–5 na jednorocznych pędach. Owoc jest przez wielu botaników uważany za pestkowiec, ale w rzeczywistości należy go zaliczyć do orzechów. Zielona okrywa powstaje bowiem nie ze ściany zalążni, lecz z przekształconych liści, i jest homologiczna z kupulą – miseczką występującą u roślin z rodziny bukowatych (*Fagaceae*), takich jak buk (*Fagus*), dąb (*Quercus*) czy kasztan (*Castanea*). Właściwa owocnia orzecha jest zdrewniała i twarda, składa się z dwóch połówek powstałych z dwóch owocolistków. Komory