

## **Współwystępowanie uzależnienia od alkoholu z innymi zaburzeniami psychicznymi. Część II. Patogeneza i leczenie**

### **Comorbidity of alcohol dependence with other psychiatric disorders. Part II. Pathogenesis and treatment**

Anna Klimkiewicz<sup>1</sup>, Jakub Klimkiewicz<sup>2</sup>, Andrzej Jakubczyk<sup>1</sup>,  
Ilona Kieres-Salomoński<sup>1,3,4</sup>, Marcin Wojnar<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Psychiatryczna WUM  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. M. Wojnar

<sup>2</sup>Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie  
Kierownik: dr n. med. A. Truszczyński

<sup>3</sup>Centralne Biuro Śledcze

<sup>4</sup>Zespół ds. Prekursorów Narkotykowych przy Radzie ds. Przeciwdziałania Narkomanii

<sup>5</sup>University of Michigan Department of Psychiatry, Ann Arbor, MI, USA

#### **Summary**

Co-occurrence of alcohol dependence with other mental disorders is very common, being important cause of diagnostic and therapeutic difficulties. There is a lack of systemic solutions in mental health care dedicated to the patients with dual diagnosis. The literature on the topic of treatment of patients with dual diagnosis is limited. While comorbidity of alcohol dependence with mental disorders is prevalent, there is rising interest among researchers on that issue. In this paper we present current hypotheses on pathogenesis of dual diagnosis as well as recommendations for its treatment. The role of disturbances in functioning of hypothalamic-pituitary-adrenal axis in pathogenesis of co-occurrence of alcohol dependence with anxiety and affective disorders is presented. Researchers studying dual diagnosis underline the fact that simultaneous treatment of alcohol dependence and co-occurring psychiatric disorders increases the chance to improve patients' functioning. Inappropriate treatment without complete management of all existing problems may make full recovery impossible.

**Słowa kluczowe:** uzależnienie od alkoholu, zaburzenia psychiczne, podwójne rozpoznanie, leczenie, patofizjologia

**Key words:** alcohol dependence, mental disorders, dual diagnosis, treatment, pathophysiology

## Wstęp

Współwystępowanie u pacjenta zaburzeń psychicznych oraz uzależnienia od substancji psychoaktywnej, określane jako podwójne rozpoznanie, nastęrcza ogromnych trudności diagnostycznych i terapeutycznych. Jak wykazali Anthenelli oraz Modesto-Lowe i Kranzler, zaburzenia związane z używaniem alkoholu mogą nasilać lub wprost naśladować niemal wszystkie objawy psychopatologiczne [1, 2]. Znaczenie właściwego rozpoznania i zainicjowania skutecznego postępowania terapeutycznego w tej grupie chorych jest tym bardziej istotne, iż szacuje się, że ponad jedna trzecia osób z rozpoznaniem zaburzeń psychicznych używa w sposób szkodliwy bądź jest uzależniona od substancji psychoaktywnych, w tym najczęściej od alkoholu [3].

Objawy psychopatologiczne pojawiające się w następstwie intensywnego picia bywają trudne do odróżnienia od pierwotnie występujących. Jako najbardziej wiarygodne kryterium różnicujące uważa się fakt, iż objawy wynikające z używania alkoholu ustępują z reguły bez farmakoterapii po kilku tygodniach abstynencji [1, 4–6]. Jednocześnie wielu pacjentów uzależnionych od alkoholu cierpi równocześnie na inne zaburzenia psychiczne [7]. Jak się okazuje, ta współchorobowość przynosi kolejne, pozapsychiatryczne trudności. Obecność objawów psychopatologicznych u osób uzależnionych wpływa negatywnie na skuteczność metod farmakoterapii stosowanej w celu zapobiegania nawrotom spożywania alkoholu [8]; analogicznie – używanie substancji psychoaktywnych czy uzależnienie utrudnia leczenie i pogarsza rokowanie w przebiegu zaburzenia psychicznego [3, 9].

Właściwe rozpoznanie współlistnienia uzależnienia z innymi zaburzeniami psychicznymi u pacjenta zwracającego się o pomoc ma duże znaczenie w planowaniu i prowadzeniu skutecznej terapii. Używanie substancji psychoaktywnych, w tym alkoholu, jest bowiem raczej normą aniżeli wyjątkiem w populacji pacjentów psychiatrycznych [7]. Przyczyną, często jedyną, zgłaszania się do leczenia pacjentów z podwójnym rozpoznaniem są objawy psychopatologiczne, a nie fakt nadmiernego picia [4, 10].

### Patomechanizm współlistnienia uzależnienia od alkoholu z innymi zaburzeniami psychicznymi

Istnieje kilka hipotez mających na celu wyjaśnienie patomechanizmu pojawiania się u chorych z zaburzeniami psychicznymi problemu z używaniem alkoholu bądź rozwoju zaburzeń psychicznych u osób uzależnionych czy też używających alkohol szkodliwie. Jedna z nich mówi o zaburzeniu biologicznej odpowiedzi na stres. Zakłada ona zaburzenia w funkcjonowaniu wzajemnych powiązań czynnościowych układu limbicznego, podwzgórzowo–przysadkowego i nadnerczowego. Przeprowadzono wiele badań dotyczących rozpowszechnienia poszczególnych zaburzeń psychicznych w populacji uzależnionych od alkoholu oraz występowania zaburzeń związanych z pićm u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi. Liczni badacze podjęli trud wyodrębnienia u pacjentów z podwójnym rozpoznaniem zaburzenia pierwotnego. Znaczne różnice w kolejności pojawiania się objawów zaburzeń psychicznych i uzależnienia są związane z płcią osób badanych [11].

Wiele badań poświęcono ustaleniu roli osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej i jej odpowiedzi na stresory w tej grupie pacjentów. Wykazano, że zarówno sytuacje traumatyzujące, jak i picie alkoholu wywołują podobną odpowiedź hormonalną [12, 13]. Zaobserwowano także, iż reakcja na stresujące sytuacje jest podobna u chorych z depresją, zespołem stresu pourazowego oraz uzależnieniem od alkoholu.

### *Koncepcje wyjaśniające patofizjologiczne podłoże podwójnego rozpoznania*

W warunkach fizjologicznych pod wpływem stresu do podwzgórza docierają liczne sygnały z ośrodków zlokalizowanych w układzie limbicznym. Neuroprzekaznikami o kluczowym znaczeniu w ich przekazywaniu są serotonina i noradrenalina. W efekcie reakcji ośrodkowego układu nerwowego następuje uwolnienie kortykoliberyny (CRH), co z kolei stymuluje przysadkę mózgową do wydzielania kortykotropiny (ACTH), która powoduje produkcję kortyzolu w nadnerczach. W warunkach prawidłowego funkcjonowania osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej kortyzol hamuje wydzielanie CRH i ACTH w pętli sprzężenia zwrotnego [14].

W ośrodkowym układzie nerwowym, poza osią podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczową, istnieje jednak również inne źródło CRH (extrahypothalamic CRH – eCRH). Jest nim tzw. poszerzone ciało migdałowate (Extended Amygdala – AE) obejmujące: ciało migdałowate, część jąder półleżących, prążków krańcowych oraz istotę bezmienną okolic gałki bladej i skorupy. W 2005 roku opublikowano hipotezę zakładającą, że do najistotniejszej interakcji mózgowego układu nagrody i ośrodków zaangażowanych w reakcję na sytuacje stresowe dochodzi w tym właśnie obszarze [15]. System ten kontroluje współczulną oraz behawioralną odpowiedź na bodźce stresowe [16]. To miejsce również jest postrzegane jako strategiczne dla wyjaśnienia wpływu alkoholu na przebieg neurobiologicznej reakcji na stres. Udowodniono bowiem, iż intoksykacja alkoholem prowadzi do uwolnienia CRH w AE, a co za tym idzie – uruchomienia efektorów kaskady podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej, tj. wydzielania ACTH w przysadce, a następnie kortyzolu w nadnerczach [12, 13]. Wskazano w ten sposób jeden z mechanizmów, w jakim alkohol zwiększa poziom hormonów stresu. Następstwem ich nadmiernego uwalniania jest postępująca adaptacja ośrodkowego układu nerwowego do nowej sytuacji, co stanowi jedną z ważnych składowych w rozwoju uzależnienia [17]. Przerwanie picia alkoholu i rozwój zespołu abstynencyjnego wiążą się z kolejnym, dużym wzrostem wydzielania CRH w mózgu, a następnie zwiększeniem poziomu ACTH w surowicy krwi [18]. Behawioralną manifestacją tych procesów neuroendokrynych jest pojawienie się objawów lęku, niepokoju oraz obniżenia nastroju, co udowodniono, blokując działanie CRH i uzyskując ustąpienie powyższych objawów abstynencyjnych [16]. Badanie oceniające hamowanie wydzielania ACTH deksametazonem, przeprowadzone u pacjentów uzależnionych od alkoholu, nie wykazało istotnych nieprawidłowości [11]. Brakuje jednak danych opisujących to zjawisko u chorych ze współistniejącą depresją. Według teorii Kooba i Le Moala w uzależnieniu dochodzi do stopniowej adaptacji i allostazy w układzie nagrody oraz zaburzonej reakcji OUN na stres [15, 19]. Efektem tego jest większa wrażliwość osób uzależnionych od alkoholu na bodźce stresowe [19], co sprzyja

powracaniu do picia w trudnych sytuacjach życiowych [13, 20]. Ważną przesłanką płynącą z potwierdzających tę teorię badań jest informacja, że w miarę utrzymywania całkowitej abstynencji działanie osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej ulega stabilizacji [13, 20].

Podobnie jak picie szkodliwe, a następnie uzależnienie od alkoholu, tak i zaburzenia depresyjne często mają swoje źródła w trudnych dla pacjenta wydarzeniach. Analogicznie rozwija się zespół stresu pourazowego, gdzie traumatyczne doświadczenia i związane z nimi przeżycia są warunkiem ustalenia rozpoznania. Według wspomnianej powyżej teorii Kooba i Le Moala [19] przewlekły stres i towarzyszące mu podwyższenie poziomu właściwych hormonów (CRH, ACTH i kortyzolu) prowadzi do uszkodzenia niektórych struktur mózgowych, w tym hipokampa. Oprócz zaburzeń funkcji poznawczych dochodzi wówczas do upośledzenia hamowania osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej [21]. Następstwem rozwijającej się neuroadaptacji i pogłębiającej się dysfunkcji reakcji na bodźce stresowe są zaburzenia lękowe oraz liczne choroby układu krążenia, których związek z uzależnieniem od alkoholu jest niewątpliwy. Shivani wskazuje, iż nawet 80% osób z uzależnieniem od alkoholu relacjonuje obecność objawów depresyjnych, zaś około 40% z nich doświadcza choć raz w życiu pełnoobjawowego epizodu depresyjnego [22]. Wiadomo również, że u 40–60% pacjentów z depresją obserwuje się podwyższony poziom kortyzolu [23]. Jednym z wykładników zaburzenia funkcjonowania osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej u tych chorych jest występujący u podobnego odsetka pacjentów (40–65%) brak reakcji hamowania deksametazonem przysadkowego wydzielania ACTH. U osób zdrowych podanie deksametazonu powoduje zwrotne hamowanie przysadki, zmniejszenie uwalniania ACTH i spadek poziomu kortyzolu. Brak takiej reakcji u pacjentów z depresją jest związany z cięższym przebiegiem zaburzenia i wyższym ryzykiem nawrotu. Ponadto u osób z depresją obserwuje się nadmierną reakcję przysadki na podanie kortykoliberyny [24]. Dochodzi wówczas do nadmiernego wydzielania ACTH w odpowiedzi na stymulację hormonem podwzgórza. Nieprawidłowość tę obserwowano nawet u 80% chorych na depresję [25]. Rozbieżność w poziomie kortyzolu u pacjentów z depresją (podwyższonym) i PTSD (obniżonym) przy jednocześnie zwiększonym stężeniu w surowicy CRH może być przydatnym narzędziem w różnicowaniu tych dwóch zaburzeń.

W badaniach dotyczących patogenezy zespołu stresu pourazowego ustalono, że poziom ACTH i kortyzolu u pacjentów z tym rozpoznaniem był obniżony i korespondował z czasem trwania traumatyzującego wydarzenia, a także z jego powtarzalnością [23, 25]. Poziom CRH u pacjentów z PTSD był natomiast podwyższony [26]. Z przeprowadzonych badań wynika, że pacjenci rozwijający zespół stresu pourazowego zarówno w wyniku jednorazowego wydarzenia, jak i powtarzających się stresujących doświadczeń mają niższy poziom kortyzolu niż osoby zdrowe (jak również te, które doświadczyły traumatycznego wydarzenia, jednak nie ujawniły objawów PTSD) [23]. Osłabiona reakcja na kortykoliberynę, a co za tym idzie – obniżony poziom kortyzolu u pacjentów z zespołem stresu pourazowego, może stać się przyczyną sięgania przez nich po alkohol. Intoksykacja etanolem, jak opisano powyżej, stymuluje bowiem układ podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowy, zwiększając produkcję kortyzolu.

Stan upojenia alkoholowego wydaje się krótkoterminowo równoważyć w tej sytuacji niewydolne funkcjonowanie osi stresu i chwilowo poprawiać samopoczucie pacjentów [27]. Pojawienie się objawów uzależnienia prowadzi jednak do zmniejszenia skuteczności standardowego leczenia pacjentów z PTSD – zarówno farmakologicznego, jak i psychoterapii. W badaniach Brady’ego i wsp. [28, 29] podczas oceny funkcji przysadki w odpowiedzi na stres fizyczny zaobserwowano podobną reakcję zarówno u osób uzależnionych od alkoholu (w czasie abstynencji), jak i z zespołem stresu pourazowego, a także ze współwystępującymi zaburzeniami. Wszyscy badani reagowali słabszym niż osoby zdrowe wydzielaniem ACTH przy jednocześnie większym, subiektywnym uczuciu dyskomfortu. Zaobserwowano również, że im wyraźniej zmniejszony był u pacjentów uzależnionych poziom ACTH, tym większe było zagrożenie nawrotem picia w sytuacji stresowej. Takiej zależności nie obserwowano jednak u osób ze współwystępującymi PTSD i uzależnieniem. Natura tego zjawiska nie została wyjaśniona. Junghanns i wsp. proponują, aby osłabione wydzielanie ACTH w odpowiedzi na stres pacjentów uzależnionych od alkoholu traktować jako marker ryzyka nawrotu picia [20].

Przeprowadzono szereg badań mających na celu wyjaśnienie patofizjologii oraz zależnych od płci rozbieżności w epidemiologii i przebiegu zaburzeń depresyjnych, lękowych i uzależnienia od alkoholu. Zaobserwowano, że różnice te pojawiają się już w okresie dojrzewania, wraz ze wzrostem wydzielania hormonów płciowych [30, 31]. Postuluje się, że estrogeny mogą wiązać się w ośrodkowym układzie nerwowym z różnymi typami receptorów (ER). Estrogeny, działając na komórki uwalniające kortykoliberynę w podwzgórzu, zwiększają jej wydzielanie, podczas gdy komórki wydzielające wazopresynę są przez estrogeny hamowane [32]. Wahania poziomu estrogenów w przebiegu cyklu miesięcznego są, w świetle tego odkrycia, jedną z podstaw zmiennej odpowiedzi na sytuacje stresowe wśród kobiet w zależności od fazy menstruacyjnej. Podobnie zmiany w stężeniu białek wiążących kortyzol zależne od ilości wydzielanych estrogenów wpływają na poziom wolnego kortyzolu w surowicy krwi. Jest to istotna obserwacja, ponieważ wraz ze spadkiem poziomu tych białek rośnie zawartość kortyzolu aktywnego metabolicznie. Zmienna ilość wolnych, a więc aktywnych hormonów nadnerczowych w zależności od poziomu estrogenów jest kolejną przesłanką tłumaczącą różną odpowiedź na stres kobiet w zależności od fazy cyklu miesięcznego. Podobne działanie wykazują estrogeny stosowane w ramach antykoncepcji hormonalnej [33]. Bez wątplenia tak duża zmienność w uwalnianiu i aktywności hormonów stresu stanowi znaczne utrudnienie w jednoznacznej interpretacji wyników badań oceniających zależną od płci różnorodność reakcji stresowych. Okazało się ponadto, że hormony płciowe mają wpływ na metabolizm, produkcję i wychwyt zwrotny serotoniny [34].

W kolejnych badaniach zmierzających do wskazania przyczyn odmiennej, zależnej od płci, epidemiologii zaburzeń indukowanych stresem i uzależnienia od alkoholu oceniano bezpośredni wpływ alkoholu na oś podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczową. Podawano w tym celu badanym zwierzętom laboratoryjnym etanol, w wyniku czego zaobserwowano wzmoczone wydzielania kortykotropiny przez przysadkę, przy czym u osobników płci żeńskiej wzrost ten był istotnie większy [35, 36]. Badacze sugerują, iż wobec powyższych danych zwiększone ryzyko rozwoju u kobiet

PTSD i depresji w odpowiedzi na traumatyzujące bodźce jest wynikiem odmienności w funkcjonowaniu osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej oraz uwalniania CRH z obszaru AE [11, 28–30]. Założono bowiem, że podobnie jak w badaniach na zwierzętach, również u ludzi odpowiedź na sytuacje stresowe jest analogiczna, czyli różna w zależności od płci.

### Leczenie pacjentów z podwójnym rozpoznaniem

#### *Dostęp do leczenia psychiatrycznego dla pacjentów z podwójnym rozpoznaniem*

Spośród niemal 800 000 Polaków uzależnionych od alkoholu na leczenie zgłasza się zaledwie 120–130 000 osób. Oznacza to, iż w najlepszym wypadku jedynie ok. 1/7 pacjentów rozpoczyna terapię, z czego niebagatelny odsetek nigdy jej nie kończy. Pacjenci z uzależnieniem od alkoholu stanowią jednocześnie najrzadziej zgłaszającą się do leczenia grupę pacjentów z zaburzeniami psychicznymi. W europejskim projekcie oceny wykorzystania opieki psychiatrycznej w 2004 roku (European Study of the Epidemiology of Mental Disorders) zaledwie 8% osób z zaburzeniami związanymi z używaniem alkoholu skorzystało z pomocy medycznej z tego powodu [37].

Okazuje się, że obecność współistniejących zaburzeń psychicznych znacząco, bo ponadtrzykrotnie, zwiększa prawdopodobieństwo zgłoszenia się uzależnionego pacjenta do leczenia [38]. Nie pociąga to za sobą jednak skuteczniejszego leczenia i kompleksowej opieki. Wiadomo bowiem, że osoby z podwójnym rozpoznaniem znacznie rzadziej utrzymują się w programach terapii uzależnienia od alkoholu. Świadczyć to może o trudnościach w ich funkcjonowaniu w ramach struktur opieki zdrowotnej i programów terapii uzależnień. Mimo iż częściej zgłaszają się do specjalisty, chorzy z podwójnym rozpoznaniem odnoszą mniejsze korzyści z leczenia i częściej je przerywają [39]. Skuteczność terapii zależy w dużej mierze od czasu jej wdrożenia. Włączenie leczenia na wczesnym etapie choroby zwiększa jego skuteczność, łagodzi przebieg choroby, a w ostatecznym rozrachunku zmniejsza ogólne koszty leczenia [39–41].

W Polsce jest bardzo mało placówek opieki zdrowotnej przeznaczonych dla pacjentów uzależnionych od alkoholu ze współistniejącymi zaburzeniami psychicznymi. W wielu regionach kraju trudno wskazać właściwy ośrodek, gdzie mogliby oni otrzymać pomoc uwzględniającą w równej mierze leczenie uzależnienia od alkoholu i innych zaburzeń psychicznych. Istnieją pojedyncze doniesienia oceniające skuteczność programów terapeutycznych adresowanych do tej grupy chorych, choć, jak wynika z cytowanych w niniejszym opracowaniu badań, problem dotyczy jednak dużej grupy pacjentów. Uzależnienie od alkoholu generuje w społeczeństwie ogromne koszty, również ekonomiczne, pozostając jedną z najbardziej obciążających budżet państwa chorób [40]. Dochody naszego kraju pochodzące ze sprzedaży wyrobów alkoholowych wynosiły w 2011 roku ok. 16–18 miliardów złotych, podczas gdy koszty generowane przez picie i uzależnienie od alkoholu sięgają blisko 45 miliardów zł rocznie. Leczenie osób uzależnionych, częste absencje w pracy, świadczenia finansowe z powodu trwałej niezdolności do pracy, konflikty z prawem, wypadki – to główne aspekty składające się na te ogromne sumy [42].

### *Farmakoterapia podwójnego rozpoznania*

W większości przeprowadzonych dotychczas badań oceniających skuteczność terapii uzależnienia od alkoholu nie brano pod uwagę problemu podwójnego rozpoznania. Rosnące zainteresowanie tym tematem przyniosło jednak kilka ciekawych spostrzeżeń na temat leczenia tej specyficznej i niezwykle wymagającej grupy pacjentów. Badania z ostatnich kilku lat pozwalają na wstępne oszacowanie efektywności kompleksowego leczenia zależności alkoholowej i najczęstszych współistniejących zaburzeń psychicznych. Wskazano w nich między innymi na bardzo konkretne utrudnienia, z jakimi spotykają się pacjenci cierpiący z powodu innych zaburzeń psychicznych w trakcie terapii uzależnienia. Autorzy zwracają uwagę na problem terapii grupowej, gdzie jednakowe oczekiwania formułowane są wobec chorych na zaburzenia psychiczne oraz pacjentów uzależnionych bez jakichkolwiek innych objawów. Obniżenie nastroju czy spowolnienie toku myślenia bez wątpienia utrudniają funkcjonowanie i leczenie w grupie terapeutycznej. Podobnie obecność objawów psychotycznych czy negatywnych schizofrenii nie pozwala na pełne uczestnictwo w procesie leczenia obejmującym w większości osoby z rozpoznaniem izolowanego uzależnienia od alkoholu. Także zaburzenia myślenia oraz funkcji poznawczych stanowią dla osób uzależnionych od alkoholu silną barierę w uzyskaniu skutecznej pomocy. Poczucie inności oraz izolacja w grupie wsparcia obniżają istotnie motywację do leczenia odwykowego [9]. Skuteczne leczenie współistniejących zaburzeń psychicznych istotnie zwiększa skuteczność leczenia uzależnienia [9].

### *Farmakoterapia uzależnienia od alkoholu w podwójnym rozpoznaniu*

Literatura obejmująca leczenie uzależnienia od alkoholu przynosi wiele informacji dotyczących farmakoterapii pacjentów z podwójnym rozpoznaniem. Przebadano wiele leków, których stosowanie ma być uzupełnieniem psychoterapii uzależnienia od alkoholu, gdy celem jest zmniejszenie ryzyka nawrotu picia i promowanie abstynencji (disulfiram, akamprozat i naltrekson). Istnieją również doniesienia o klinicznej skuteczności nalmefenu, którego stosowanie ma na celu ograniczenie ilości spożywanego alkoholu, a co za tym idzie – redukcję szkód spowodowanych pićciem. Nalmefen wpisuje się w nową strategię leczenia, jaką jest zmniejszanie ilości wypijanego alkoholu przez pacjentów uzależnionych, którzy nie potrafią bądź nie chcą utrzymać całkowitej abstynencji.

Disulfiram jest stosowany w leczeniu uzależnienia od alkoholu od ponad 50 lat [43]. Mechanizm działania leku opiera się na blokowaniu enzymu biorącego udział w metabolizmie alkoholu, dehydrogenazy aldehydowej. Zahamowanie przekształcania etanolu na tym etapie prowadzi do kumulacji aldehydu octowego, wywołując objawy zatrucia w postaci nudności, wymiotów, bólów i zawrotów głowy, uderzeń gorąca, zaczerwienienia twarzy. Pacjenci przyjmujący disulfiram utrzymują abstynencję w obawie przed wystąpieniem powyższych dolegliwości, a nawet śmiercią. W wieloosrodkowym badaniu przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych zaobserwowano podobne wyniki u osób otrzymujących disulfiram i placebo. Ostatecznie uznano, że

kluczowe znaczenie dla skuteczności takiego leczenia ma postawa pacjenta, stopień jego motywacji i współpracy. Okazało się bowiem, że istnieje grupa pacjentów, dla których głód alkoholowy wraz z lękiem przed niebezpiecznym zatruciem w przypadku spożycia alkoholu stawał się po prostu motywacją do zaprzestania przyjmowania leku i kontynuowania picia [44]. W kolejnych badaniach próbowano zwiększyć skuteczność leczenia disulfiramem poprzez stosowanie dodatkowych interwencji, spośród których skuteczne okazało się przyjmowanie preparatu pod nadzorem bądź jego dawkowanie przez osobę bliską, a także złożenie przez pacjenta pisemnego zobowiązania do stosowania leku zgodnie z zaleceniem lekarza [45–47]. Wobec niepokojących doniesień, opartych na obserwacjach z lat 60. i 70. sugerujących, że disulfiram zaostrzał objawy depresji, manii oraz psychoz [48], przeprowadzono badania obejmujące pacjentów z podwójnym rozpoznaniem. Okazało się jednak, że stosowane współcześnie dawki – 250–500 mg/dobę – nie powodowały nasilenia współistniejących zaburzeń psychicznych. Wysłunięto więc wniosek, że lek ten może być z powodzeniem stosowany u pacjentów z podwójną diagnozą [49]. Ustalono natomiast, że przyjmowanie disulfiramu może powodować niewielkie i z reguły nieistotne klinicznie zwiększenie stężenia leków przeciwpsychotycznych oraz przeciwdepresyjnych w surowicy [48]. Konkluzją jest zalecenie, aby zachować ostrożność podczas stosowania disulfiramu u pacjentów otrzymujących leki przeciwdepresyjne i przeciwpsychotyczne.

Naltrekson jest antagonistą receptorów opioidowych. Mechanizm jego działania opiera się na niwelowaniu efektów uwolnienia endogennych opioidów w odpowiedzi na alkohol. Przeprowadzono randomizowane, podwójnie zaślepienie badania przy użyciu placebo w grupach liczących 70 [50], 97 [51] i 131 pacjentów uzależnionych od alkoholu [52]. Wykazano, że naltrekson w leczeniu uzupełniającym psychoterapię był skuteczny w ograniczaniu głodu alkoholowego, redukował ilość spożywanego jednorazowo alkoholu, zmniejszał liczbę dni picia (w tym intensywnego) oraz ryzyko przerwania abstynencji. Naltrekson zmniejszał także nasilenie głodu alkoholowego oraz ograniczał reakcję pozytywnego wzmocnienia wobec picia. Zaburzał również stymulację w układzie nagrody, jaka następuje u osób uzależnionych w odpowiedzi na alkohol, przez co osoby badane mniej chętnie sięgały po kolejne porcje, a co za tym idzie – zagrożenie związane z wypiciem dużych dawek alkoholu było mniejsze (mniejsza liczba dni intensywnego picia; heavy drinking days) [50–52]. Kolejne duże badania nie potwierdziły jednak skuteczności naltreksonu w leczeniu uzależnienia od alkoholu [53]. Z innych badań wynika natomiast, że lek ten stosowany u pacjentów uzależnionych ze schizofrenią nie zaostrzał jej przebiegu i nie nasilał objawów [54], czego się wcześniej obawiano. Liczba działań niepożądanych związanych z podawaniem naltreksonu nie różniła się między grupą pacjentów z izolowanym uzależnieniem od alkoholu a populacją leczonych z podwójnym rozpoznaniem [55]. Chorzy na schizofrenię, zaburzenia afektywne dwubiegunowe oraz schizoafektywne dobrze reagowali na leczenie naltreksonem, redukując spożycie alkoholu i utrzymując się w terapii [56]. Obiecujące dane dotyczące skuteczności tego leku w ograniczaniu picia alkoholu wymagają jednak potwierdzenia w dalszych badaniach.

Mechanizm działania akamprozatu opiera się prawdopodobnie na wpływie na receptory glutaminergiczne NMDA. Jego skuteczność w podtrzymywaniu abstynencji



potwierdzono w wielośrodkowych badaniach europejskich przy użyciu placebo [57]. Autorzy raportów postulują również, że akamprozat łagodzi objawy abstynencyjne [57].

Wyniki europejskich randomizowanych badań klinicznych wykazały, że nalmefen redukuje spożycie alkoholu u osób uzależnionych. Do udziału w badaniach (ESENSE I, ESENSE II oraz SENSE) zgłosiła się znacząca liczba osób uzależnionych od alkoholu dotychczas nieleczonych, co może świadczyć o dużej potrzebie leczenia w tej populacji chorych. Badani pacjenci znacząco ograniczyli ilość wypijanego alkoholu w trakcie leczenia nalmefenem i utrzymali mniejsze spożycie w okresie wielomiesięcznego badania. Zaobserwowano, iż u pacjentów otrzymujących nalmefen znacząco zmniejszyła się liczba dni intensywnego picia alkoholu (heavy drinking days: > 60 g/d u mężczyzn i > 40 g/d u kobiet). Skuteczność leku znacznie przewyższyła skuteczność placebo [58].

Leczenie farmakologiczne pacjentów z zespołem zależności alkoholowej zmierza w kierunku jego indywidualizacji. Coraz powszechniej stosowany podział tej niezwykle heterogenicznej grupy chorych na podtypy (wg Lescha, Cloningera, Babora) daje nadzieję na wskazanie konkretnych osób, które będą mogły odnosić korzyści ze stosowania poszczególnych rodzajów farmakoterapii. Wydaje się, że niejednoznaczne wyniki badań dotyczących skuteczności leków wynikają z dużej różnorodności pacjentów. W typologii Lescha zaproponowano określone leki cechujące się najwyższą, udowodnioną skutecznością w leczeniu poszczególnych grup o podobnej charakterystyce [8]. W typie I (LAT I) w profilaktyce nawrotów picia, poza standardową i niezbędną psychoterapią, autorzy klasyfikacji proponują disulfiram lub akamprozat. W typie II (LAT II) proponowanymi metodami zmniejszania ryzyka nawrotu picia są akamprozat oraz leki przeciwdepresyjne, wśród których wykazano skuteczność moklobemidu oraz trazodonu. Co ciekawe, autorzy typologii nie zalecają udziału pacjentów z tym typem uzależnienia we wspólnocie Anonimowych Alkoholików.

Dla pacjentów klasyfikowanych jako typ III (LAT III) w ramach farmakoterapii uzupełniającej oddziaływania psychoterapeutyczne w zapobieganiu nawrotom picia autorzy typologii proponują stosowanie naltreksonu. Najlepsze efekty farmakoterapii w tej profilaktyce u pacjentów z typem IV (LAT IV) uzyskano stosując naltrekson (tab. 1). Z uwagi na ograniczoną objętość niniejszego opracowania nie omówiono zastosowania psychoterapii, która pozostaje metodą leczenia z wyboru u pacjentów uzależnionych od alkoholu.

**Tabela 1. Zalecane metody farmakologiczne w zapobieganiu nawrotom picia alkoholu w poszczególnych typach uzależnienia od alkoholu wg Lescha**

Typ wg Lescha (LAT)	Zalecane metody farmakologiczne w zapobieganiu nawrotom picia alkoholu
Typ I (LAT I) – „model alergii” – duża komponenta uzależnienia fizycznego – spożywanie alkoholu ma na celu unikanie objawów abstynencyjnych – uzależnienie rozwija się w charakterystycznej sekwencji: picie ryzykowne, szkodliwe, pełnoobjawowe uzależnienie	Disulfiram Akamprozat

*dalszy ciąg tabeli na następnej stronie*

<p>Typ II (LAT II) – „model lęku”</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– spożywanie alkoholu ma na celu łagodzenie objawów lękowych oraz tonizowanie napięcia</li> <li>– alkohol stanowi drogę rozwiązywania konfliktów przez osoby z niską samooceną, poddające się dominacji, mające trudności z wyrażaniem swoich opinii i potrzeb</li> <li>– w stanie intoksykacji pacjenci stają się ofensywni – pojawia się tendencja do agresji i autoagresji</li> </ul>	<p style="text-align: center;">Akamprozat</p> <p style="text-align: center;">Leki przeciwdepresyjne (wykazano skuteczność moklobemidu oraz trazodonu)</p>
<p>Typ III (LAT III) – „model depresji – objawowy”</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– alkohol jest spożywany w celu poprawy nastroju oraz uzyskania działania nasennego</li> <li>– po początkowej poprawie samopoczucia dochodzi do potęgowania objawów afektywnych i lękowych</li> <li>– częstszy u kobiet</li> <li>– liczni pacjenci z podwójnym rozpoznaniem (najczęściej: uzależnienie i depresja)</li> <li>– powszechne są zachowania autodestrukcyjne i agresja, chwiejność emocjonalna,</li> <li>– duże ryzyko samobójcze</li> <li>– niezbędne jest leczenie obserwowanych zaburzeń afektywnych</li> </ul>	<p style="text-align: center;">Naltrekson</p>
<p>Typ IV (LAT IV) – model „oparty na warunkowaniu”</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– kluczowe dla rozwoju uzależnienia są nieprawidłowości w funkcjonowaniu OUN w okresie dzieciństwa jako wynik szkodliwych oddziaływań w okresie rozwojowym</li> <li>– w adolescencji obserwuje się nadmierną impulsywność i zaburzenia zachowania</li> <li>– widoczny brak krytycyzmu wobec uzależnienia</li> <li>– pacjenci łatwo ulegają presji otoczenia sprzyjającej spożywaniu alkoholu</li> <li>– z powodu pierwotnie istniejącego uszkodzenia OUN pacjenci są szczególnie wrażliwi na toksyczny wpływ alkoholu</li> <li>– częste są napady drgawkowe</li> <li>– upośledzenie funkcji poznawczych jest pogłębiane przez alkohol</li> <li>– odsetek mężczyzn jest większy niż w całej populacji osób uzależnionych</li> </ul>	<p style="text-align: center;">Naltrekson</p>

*Farmakoterapia współistniejących zaburzeń psychicznych u pacjentów uzależnionych od alkoholu*

**Leczenie przeciwdepresyjne.** Mimo licznych badań, dotyczących współwystępowania zaburzeń depresyjnych z uzależnieniem od alkoholu, postępowanie z pacjentem z podwójnym rozpoznaniem pozostaje nadal dużym wyzwaniem. Jak opisano powyżej, objawy obydwu schorzeń przenikają się wzajemnie, a ich podłoże neurobiologiczne ma wiele wspólnych mechanizmów [59]. W związku z tym leczenie depresji u pacjentów uzależnionych jest trudne. Wiąże się z wieloma obawami ze strony lekarza i koniecznością każdorazowego rozważenia bilansu zysków i strat płynących z zastosowania

farmakoterapii. Wynika to między innymi z obaw o potencjalne interakcje leków z alkoholem. Ocena tego ryzyka, zaraz po ustaleniu diagnozy i wskazań do leczenia, jest najtrudniejszym zadaniem lekarza. Najlepiej przebadanymi grupami leków u pacjentów z podwójną diagnozą są trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne oraz selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI). Wykazano skuteczność leków trójpierścieniowych w leczeniu depresji u pacjentów z uzależnieniem od alkoholu, nie udało się jednak jednoznacznie dowieść ich skuteczności w ograniczaniu ilości spożywanego alkoholu w tej grupie [60]. Z uwagi na wąskie okno terapeutyczne i wysokie ryzyko przedawkowania leki te nie są rekomendowane w leczeniu pacjentów uzależnionych [60].

Stosowane obecnie najszerzej w leczeniu obniżenia nastroju różne preparaty SSRI są powszechnie uznawane za leki pierwszego rzutu [61]. Jako lepiej tolerowane i bezpieczniejsze niż trójpierścieniowe są lekami, które z powodzeniem stosuje się w populacji osób uzależnionych. W randomizowanym badaniu przeprowadzonym w grupie polskich pacjentów uzależnionych od alkoholu ze współistniejącymi zaburzeniami depresyjnymi porównywano skuteczność i tolerancję tianeptyny i fluwoksaminy. Wyniki tej pracy wskazują na skuteczności obydwu tych leków, przy czym tianeptyna była lekiem lepiej tolerowanym, a pacjenci rzadziej przerywali leczenie [62].

SSRI okazały się skuteczne w leczeniu depresji, zmniejszając jednocześnie ilość wypijanego przez osoby uzależnione alkoholu [63, 64]. Wobec takiej obserwacji postulowano również, iż mogą one ograniczać picie alkoholu u pacjentów z izolowanym uzależnieniem, np. zapobiegając sięganiu po alkohol w sytuacjach stresowych, jednak przeprowadzone w tym zakresie badania nie potwierdziły tego założenia [65]. Pettinati i wsp. sugerują, że skuteczność SSRI w leczeniu depresji i redukcji picia ogranicza się jedynie do pewnych podtypów pacjentów uzależnionych [66]. Ta grupa leków okazała się skuteczna również w leczeniu zespołu stresu pourazowego i zmniejszaniu spożycia alkoholu [67].

**Leczenie anksjolityczne.** W leczeniu zaburzeń lękowych u pacjentów uzależnionych od alkoholu stosuje się, podobnie jak w populacji osób bez problemu alkoholowego, przede wszystkim leki z grupy SSRI. Brak jest jednak rzetelnych badań oceniających działanie tych leków w grupie chorych z podwójnym rozpoznaniem – osób uzależnionych z zaburzeniami lękowymi. W doraźnym opanowywaniu niepokoju największą skuteczność wykazują benzodiazepiny, jednak ich stosowanie u pacjentów już uzależnionych jest co najmniej kontrowersyjne. Wśród użytkowników benzodiazepin może rozwinąć się zależność krzyżowa, wikłająca przebieg choroby alkoholowej i utrudniająca jej leczenie. Ponadto leki z tej grupy pogłębiają zaburzenia funkcji poznawczych oraz powodują inne objawy neurologiczne (np. pogorszenie funkcji motorycznych, zaburzenia równowagi) wynikające z toksycznego wpływu alkoholu na ośrodkowy układ nerwowy. Nie udało się jednoznacznie potwierdzić skuteczności buspironu stosowanego w zaburzeniach lękowych u pacjentów uzależnionych od alkoholu. Choć wyniki początkowych badań wypadły obiecująco, kolejne były sprzeczne. Brak jest obecnie bezsprzecznych dowodów na efektywność tego leku w ograniczaniu spożycia alkoholu i terapii lęku przewlekłego [68].

**Leczenie przeciwpsychotyczne.** Brak jest popartych badaniami jednoznacznych wytycznych dotyczących leczenia psychoz u pacjentów uzależnionych od alkoholu.

Istnieją jednak przesłanki przemawiające za włączaniem w pierwszej kolejności atypowych leków przeciwpsychotycznych (neuroleptyków drugiej generacji). Leki te mają unikalną właściwość redukcji objawów negatywnych poprzez zwiększenie za pośrednictwem układu serotoninowego przekazywania dopaminergicznego w szlakach mezokortykalnych. Ponieważ używanie alkoholu bywa rodzajem samoleczenia objawów negatywnych, atypowe leki przeciwpsychotyczne wydają się najlepszym wyborem. Wpływem na przekazywanie serotonergiczne próbuje się wytłumaczyć działanie kłozapiny, która oprócz opanowywania objawów psychotycznych zmniejsza znacząco ilość wypijanego alkoholu u pacjentów z podwójnym rozpoznaniem [69]. Analogiczny efekt potwierdzono wstępnie również w przypadku kwetiapiny, zaś dla risperidonu i olanzapiny nie udało się go wykazać [70]. Dokonanie właściwego wyboru leku komplikuje jednak fakt, że podczas leczenia przeciwpsychotycznego pacjentów uzależnionych od alkoholu należy wziąć pod uwagę liczne czynniki. Na przykład stan wzmożonej gotowości drgawkowej towarzyszący alkoholowemu zespołowi abstynencyjnym przemawiałby raczej za włączeniem risperidonu aniżeli kłozapiny.

**Leki normotymiczne.** Badania oceniające skuteczność węglanu litu w chorobie afektywnej dwubiegunowej (ChAD) ze współistniejącym uzależnieniem od alkoholu dowodzą jego ograniczonej skuteczności i użyteczności w tej grupie pacjentów [71]. Wynika to między innymi z przebiegu ChAD u osób uzależnionych, charakteryzującego się szybszą zmianą faz oraz częstym występowaniem epizodów mieszanych. Konieczność monitorowania poziomu leku w surowicy, liczne objawy niepożądane oraz wąskie okno terapeutyczne substancji powodują istotne trudności w prowadzeniu farmakoterapii w tej szczególnej grupie pacjentów [72].

Wykazano, że pacjenci otrzymujący lit z powodu depresji ograniczają ilość wypijanego alkoholu w porównaniu z grupą placebo, jednak, co ciekawe, nie obserwuje się u nich obniżenia nasilenia objawów depresyjnych [71]. Zbadano również skuteczność litu w ograniczaniu picia u osób uzależnionych, u których nie stwierdzano objawów depresyjnych, uzyskując podobne wyniki, tj. redukcję spożycia. Kolejne badania dotyczące skuteczności litu w zapobieganiu nawrotom picia nie przyniosły jednak jednoznacznych rezultatów [71].

Z uwagi na szybką zmianę faz oraz częste występowanie epizodów mieszanych, pochodne kwasu walproinowego okazały się skuteczną metodą zapobiegania nawrotom zaburzeń afektywnych u pacjentów uzależnionych od alkoholu [72]. Podwyższenie stężenia enzymów wątrobowych w surowicy pacjentów uzależnionych od alkoholu, przyjmujących pochodne kwasu walproinowego, uznano ostatecznie za klinicznie niegroźne, mimo początkowych obaw o kumulację hepatotoksycznego działania alkoholu i kwasu walproinowego oraz kazuistycznych doniesień o uszkodzeniu wątroby ze skutkiem śmiertelnym [73].

W podwójnie zaślepionym badaniu przy użyciu placebo zaobserwowano również, iż pacjenci uzależnieni od alkoholu, ze współistniejącą chorobą afektywną dwubiegunową, otrzymujący kwas walproinowy, wypijali istotnie mniej alkoholu aniżeli osoby otrzymujące placebo. Co ciekawe, skuteczność w ograniczaniu picia korelowała z poziomem leku w surowicy. Zaobserwowano również istotnie mniejsze stężenie w surowicy gammaglutamylotranspeptydazy (GGTP) u osób leczonych kwasem

walproinowym w porównaniu z osobami uzależnionymi nieotrzymującymi tego leku [74]. Również Bonnet i wsp. wskazują na skuteczność kwasu walproinowego (i topiramatu) w ograniczaniu spożycia alkoholu przez osoby uzależnione ze współistniejącym zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym [75].

Karbamazepina bywa stosowana w leczeniu alkoholowych zespołów abstynencyjnych u osób z podwójnym rozpoznaniem, choć lekami z wyboru w tych przypadkach pozostają benzodiazepiny. Istnieją doniesienia, iż pacjenci otrzymujący karbamazepinę w ramach leczenia alkoholowego zespołu abstynencyjnego dłużej aniżeli przyjmujący lorazepam utrzymywali abstynencję oraz wypijali mniej alkoholu w ciągu 12 dni obserwacji [76]. Długoterminowa obserwacja pacjentów, którym podawano karbamazepinę w ramach profilaktyki nawrotu picia, wykazała, iż jej przyjmowanie istotnie wydłuża okres abstynencji w ciągu pierwszych 120 dni stosowania. Wykazano, że osoby uzależnione otrzymujące karbamazepinę sięgały po alkohol później aniżeli otrzymujące placebo, jednak różnice te stały się nieistotne po upływie roku [77]. Podsumowując, analiza prac dotyczących karbamazepiny pozwala stwierdzić, że brak jest jednoznacznych danych pozwalających ocenić skuteczność tej substancji w zapobieganiu nawrotom picia u pacjentów z ChAD.

Niewielka liczba prac poświęcona była ocenie skuteczności stosowania atypowych neuroleptyków u pacjentów z podwójnym rozpoznaniem. Randomizowane badanie pacjentów z ChAD i uzależnieniem od alkoholu otrzymujących atypowe leki przeciwpsychotyczne nie wykazało redukcji spożycia ani zmniejszenia nasilenia głodu alkoholowego [78]. W innym badaniu olanzapina zmniejszyła nasilenie głodu alkoholowego, nie wpływając jednak na nagradzające działanie alkoholu [79].

### Podsumowanie

Opieka nad pacjentami z podwójnym rozpoznaniem, uzależnienia od alkoholu i innych zaburzeń psychicznych, jest szczególnie utrudniona z uwagi na niedogodności organizacyjne, częsty brak współpracy ze strony pacjentów [80] oraz ich trudności w funkcjonowaniu społecznym [81]. Istotna pozostaje również niechęć pacjentów do ujawniania istnienia drugiego problemu psychiatrycznego oprócz tego, z powodu którego zwracają się o pomoc. Zbudowanie atmosfery zaufania i zapewnienie pacjentowi poczucia bezpieczeństwa daje szansę na uzyskanie pełnej informacji, a co za tym idzie – ustalenie właściwej diagnozy. Wszyscy badacze problemu dowodzą niezbicie, iż jednoczesowe leczenie uzależnienia od alkoholu i współistniejących zaburzeń psychicznych znacznie zwiększa szansę na poprawę stanu pacjenta. Czasem zaniechanie leczenia kompleksowego wręcz uniemożliwia zdrowienie pacjenta. W Polsce, gdzie skala problemu alkoholowego nie wymaga komentarza, można spodziewać się nawet wyższego odsetka współchorobowości aniżeli odnotowywany w krajach zachodnich. Wydaje się, że wraz ze wzrostem liczby osób uzależnionych powstanie programów i placówek poświęconych opiece nad pacjentami z podwójnym rozpoznaniem pozostaje jedynie kwestią czasu. Kandel proponuje stworzenie odrębnych programów terapeutycznych dla pacjentów z podwójną diagnozą w łączności z dotychczasowymi wspólnotami terapeutycznymi. Założenie, jakie postawił, postuluje stworzenie śro-

dowiska terapeutycznego, gdzie pacjenci o tym profilu stanowiliby grupę docelową terapii i byli tam w pełni akceptowani [82].

### Piśmiennictwo

1. Anthenelli RM. *A basic clinical approach to diagnosis in patients with comorbid psychiatric and substance use disorders*. W: Miller NS. red. *Principles and practice of addictions in psychiatry*. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company; 1997. s. 119–126.
2. Modesto-Lowe V, Kranzler HR. *Diagnosis and treatment of alcohol-dependent patients with comorbid psychiatric disorders*. *Alcohol Res. Health* 1999; 23(2): 144–149.
3. Błachut M, Badura-Brzoza K, Jarzab M, Gorczyca P, Hese RT. *Podwójna diagnoza u osób uzależnionych lub szkodliwie używających substancji psychoaktywnych*. *Psychiatr. Pol.* 2013; 47(2): 335–352.
4. Anthenelli RM, Schuckit MA. *Affective and anxiety disorders and alcohol and drug dependence: diagnosis and treatment*. *J. Addict. Dis.* 1993; 12(3): 73–87.
5. Brown SA, Irwin M, Schuckit MA. *Changes in anxiety among abstinent male alcoholics*. *J. Stud. Alcohol.* 1991; 52(1): 55–61.
6. Brown SA, Inaba RK, Gillin JC, Schuckit MA, Stewart MA, Irwin MR. *Alcoholism and affective disorder: clinical course of depressive symptoms*. *Am. J. Psychiatry* 1995; 152(1): 45–52.
7. Department of Health. *Mental Health Policy Implementation Guide: Dual diagnosis good practice*. London: Crown Copyright; 2002.
8. Lesch OM, Walter H. *Subtypes of alcoholism and their role in therapy*. *Alcohol Alcohol. Suppl.* 1996; 31(1): 63–67.
9. Petrakis I, Gonzalez G, Rosenheck R, Krystal J. *Comorbidity of alcoholism and psychiatric disorders. An overview*. <http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/arh26-2/81-89.htm> [dostęp: 06.03.2015].
10. Helzer JE, Pryzbeck TR. *The co-occurrence of alcoholism with other psychiatric disorders in the general population and its impact on treatment*. *J. Stud. Alcohol.* 1988; 49(3): 219–224.
11. Anthenelli RM. *Sex differences in the stress hormone response to the combined dexamethasone-corticotropin-releasing hormone (Dex-CRH) stimulation test*. San Diego, California: Alcohol Stress Interest Group, 32nd Annual Scientific Meeting of the Research Society on Alcoholism; 2009.
12. Heilig M, Koob GF. *A key role for corticotropin-releasing factor in alcohol dependence*. *Trends Neurosci.* 2007; 30(8): 399–406.
13. Adinoff B, Junghanns K, Kiefer F, Krishnan-Sarin S. *Suppression of the HPA axis stress-response: implications for relapse*. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2005; 29(7): 1351–1355.
14. Ulrich-Lai YM, Herman JP. *Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses*. *Nat. Rev. Neurosci.* 2009; 10(6): 397–409.
15. Koob GF, Le Moal M. *Plasticity of reward neurocircuitry and the 'dark side' of drug addiction*. *Nat. Neurosci.* 2005; 8(11): 1442–1444.
16. Koob GF. *Brain stress systems in the amygdala and addiction*. *Brain Res.* 2009; 1293: 61–75.

17. Richardson HN, Lee SY, O'Dell LE, Koob GF, Rivier CL. *Alcohol self-administration acutely stimulates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, but alcohol dependence leads to a dampened neuroendocrine state.* Eur. J. Neurosci. 2008; 28(8): 1641–1653.
18. Kudielka BM, Hellhammer DH, Wust S. *Why do we respond so differently? Reviewing determinants of human salivary cortisol responses to challenge.* Psychoneuroendocrinol. 2009; 34(1): 2–18.
19. Koob GF, Le Moal M. *Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis.* Neuropsychopharmacology 2001; 24(2): 97–129.
20. Junghanns K, Backhaus J, Tietz U, Lange W, Bernzen J, Wetterling T. i wsp. *Impaired serum cortisol stress response is a predictor of early relapse.* Alcohol Alcohol. 2003; 38(2): 189–193.
21. McEwen BS, Wingfield JC. *What is in a name? Integrating homeostasis, allostasis and stress.* Horm. Behav. 2010; 57(2): 105–111.
22. Shivani RG, Goldsmith RJ, Anthenelli RM. *Alcoholism and psychiatric disorders: Diagnostic challenges.* Alcohol Res. Health 2002; 26: 90–98.
23. Handwerker K. *Differential patterns of HPA activity and reactivity in adult posttraumatic stress disorder and major depressive disorder.* Harv. Rev. Psychiatry 2009; 17(3): 184–205.
24. Shea A, Walsh C, Macmillan H, Steiner M. *Child maltreatment and HPA axis dysregulation: relationship to major depressive disorder and post traumatic stress disorder in females.* Psychoneuroendocrinology 2005; 30(2): 162–178.
25. Ehler U, Gaab J, Heinrichs M. *Psychoneuroendocrinological contributions to the etiology of depression, posttraumatic stress disorder, and stress-related bodily disorders: the role of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis.* Biol. Psychol. 2001; 57(1–3): 141–152.
26. Yehuda R. *Status of glucocorticoid alterations in post-traumatic stress disorder.* Ann. N. Y. Acad. Sci. 2009; 1179: 56–69.
27. Volpicelli J, Balaraman G, Hahn J, Wallace H, Bux D. *The role of uncontrollable trauma in the development of PTSD and alcohol addiction.* Alcohol Res. Health 1999; 23(4): 256–262.
28. Brady KT, Back SE, Waldrop AE, McRae AL, Anton RF, Upadhyaya HP. i wsp. *Cold pressor task reactivity: predictors of alcohol use among alcohol-dependent individuals with and without comorbid posttraumatic stress disorder.* Alcohol. Clin. Exp. Res. 2006; 30(6): 938–946.
29. Brady KT, Waldrop AE, McRae AL, Back SE, Saladin ME, Upadhyaya HP. i wsp. *The impact of alcohol dependence and posttraumatic stress disorder on cold pressor task response.* J. Stud. Alcohol. 2006; 67(5): 700–706.
30. Fox HC, Sinha R. *Sex differences in drug-related stress-system changes: implications for treatment in substance-abusing women.* Harv. Rev. Psychiatry 2009; 17(2): 103–119.
31. Witt ED. *Puberty, hormones, and sex differences in alcohol abuse and dependence.* Neurotoxicol. Teratol. 2007; 29(1): 81–95.
32. Kajantie E, Phillips DI. *The effects of sex and hormonal status on the physiological response to acute psychosocial stress.* Psychoneuroendocrinology 2006; 31(2): 151–178.
33. Kirschbaum C, Kudielka BM, Gaab J, Schommer NC, Hellhammer DH. *Impact of gender, menstrual cycle phase, and oral contraceptives on the activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis.* Psychosom. Med. 1999; 61(2): 154–162.
34. Anthenelli RM, Maxwell RA, Geraciotti TD Jr, Hauger R. *Stress hormone dysregulation at rest and after serotonergic stimulation among alcohol-dependent men with extended abstinence and controls.* Alcohol. Clin. Exp. Res. 2001; 25(5): 692–703.

35. Ogilvie KM, Rivier C. *Gender difference in hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to alcohol in the rat: activational role of gonadal steroids*. Brain Res. 1997; 766(1-2): 19-28.
36. Larkin JW, Binks SL, Li Y, Selvage D. *The role of oestradiol in sexually dimorphic hypothalamic-pituitary-adrenal axis responses to intracerebroventricular ethanol administration in the rat*. J. Neuroendocrinol. 2010; 22(1): 24-32.
37. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H. i wsp. *Use of mental health services in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project*. Acta Psychiatr. Scand. Suppl. 2004; 420: 47-54.
38. Wu LT, Kouzis AC, Leaf PJ. *Influence of comorbid alcohol and psychiatric disorders on utilization of mental health services in the National Comorbidity Survey*. Am. J. Psychiatry 1999; 156(8): 1230-1236.
39. Holder HD, Blose JO. *A comparison of occupational and nonoccupational disability payments and work absences for alcoholics and nonalcoholics*. J. Occup. Med. 1991; 33(4): 453-457.
40. Holder HD, Blose JO. *The reduction of health care costs associated with alcoholism treatment: a 14-year longitudinal study*. J. Stud. Alcohol. 1992; 53(4): 293-302
41. Blose JO, Holder HD. *The utilization of medical care by treated alcoholics: longitudinal patterns by age, gender, and type of care*. J. Subst. Abuse 1991; 3(1): 13-27.
42. Holder HD, Blose JO. *Typical patterns and cost of alcoholism treatment across a variety of populations and providers*. Alcohol. Clin. Exp. Res. 1991; 15(2): 190-195.
43. Meyer RE. *Prospects for a rational pharmacotherapy of alcoholism*. J. Clin. Psychiatry 1989; 50(11): 403-412.
44. Fuller RK, Branchey L, Brightwell DR, Derman RM, Emrick CD, Iber FL. i wsp. *Disulfiram treatment of alcoholism. A Veterans Administration cooperative study*. JAMA 1986; 256(11): 1449-1455.
45. Chick J. *Safety issues concerning the use of disulfiram in treating alcohol dependence*. Drug Saf. 1999; 20(5): 427-435.
46. Chick J, Gough K, Falkowski W, Kershaw P, Hore B, Mehta B. i wsp. *Disulfiram treatment of alcoholism*. Br. J. Psychiatry 1992; 161: 84-89.
47. O'Farrell TJ, Bayog RD. *Antabuse contracts for married alcoholics and their spouses: a method to maintain antabuse ingestion and decrease conflict about drinking*. J. Subst. Abuse Treat. 1986; 3(1): 1-8.
48. Larson EW, Olincy A, Rummans TA, Morse RM. *Disulfiram treatment of patients with both alcohol dependence and other psychiatric disorders: a review*. Alcohol. Clin. Exp. Res. 1992; 16(1): 125-130.
49. Kofoed L, Kania J, Walsh T, Atkinson RM. *Outpatient treatment of patients with substance abuse and coexisting psychiatric disorders*. Am. J. Psychiatry 1986; 143(7): 867-872.
50. Volpicelli JR, Alterman AI, Hayashida M, O'Brien CP. *Naltrexone in the treatment of alcohol dependence*. Arch. Gen. Psychiatry 1992; 49(11): 876-880.
51. O'Malley SS, Jaffe AJ, Chang G, Schottenfeld RS, Meyer RE, Rounsaville B. *Naltrexone and coping skills therapy for alcohol dependence. A controlled study*. Arch. Gen. Psychiatry 1992; 49(11): 881-887.
52. Anton RF, Moak DH, Waid LR, Latham PK, Malcolm RJ, Dias JK. *Naltrexone and cognitive behavioral therapy for the treatment of outpatient alcoholics: results of a placebo-controlled trial*. Am. J. Psychiatry 1999; 156(11): 1758-1764.



53. Krystal JH, Cramer JA, Krol WF, Kirk GF, Rosenheck RA, Veterans Affairs Naltrexone Cooperative Study 425 Group. *Naltrexone in the treatment of alcohol dependence*. N. Engl. J. Med. 2001; 345(24): 1734–1739.
54. Sernyak MJ, Glazer WM, Heninger GR, Charney DS, Woods SW, Petrakis IL. i wsp. *Naltrexone augmentation of neuroleptics in schizophrenia*. J. Clin. Psychopharmacol. 1998; 18(3): 248–251.
55. Croop RS, Faulkner EB, Labriola DF. *The safety profile of naltrexone in the treatment of alcoholism. Results from a multicenter usage study*. The Naltrexone Usage Study Group. Arch. Gen. Psych. 1997; 54(12): 1130–1135.
56. Maxwell S, Shinderman MS. *Use of naltrexone in the treatment of alcohol use disorders in patients with concomitant major mental illness*. J. Addict. Dis. 2000; 19(3): 61–69.
57. Mason BJ, Ownby RL. *Acamprosate for the treatment of alcohol dependence: a review of double-blind, placebo-controlled trials*. CNS Spectr. 2000; 5(2): 58–69.
58. Keating GM. *Nalmefene: a review of its use in the treatment of alcohol dependence*. CNS Drugs 2013; 27(9): 761–772.
59. Pettinati HM, Oslin D, Decker K. *Role of serotonin and serotonin-selective pharmacotherapy in alcohol dependence*. CNS Spectr. 2000; 5(2): 33–46.
60. Kranzler H, Rounsaville B. red. *Dual diagnosis and treatment*. New York: Marcel Dekker; 1998.
61. Berman RM, Charney DS. *Models of antidepressant action*. J. Clin. Psychiatry 1999; 60(supl. 14):16–20.
62. Habrat B, Załoga B. *Skuteczność i tolerancja tianeptyny w leczeniu zaburzeń depresyjnych u pacjentów uzależnionych od alkoholu. Wieloośrodkowe badanie kontrolowane metodą podwójnie ślepej próby z użyciem fluwoksaminy*. Psychiatr. Pol. 2006; 40(3): 579–597.
63. Cornelius JR, Salloum IM, Ehler JG, Jarrett PJ, Cornelius MD, Perel JM. i wsp. *Fluoxetine in depressed alcoholics. A double-blind, placebo-controlled trial*. Arch. Gen. Psychiatry 1997; 54(8): 700–705.
64. Cornelius JR, Salloum IM, Thase ME, Haskett RF, Daley DC, Jones-Barlock A. i wsp. *Fluoxetine versus placebo in depressed alcoholic cocaine abusers*. Psychopharmacol. Bull. 1998; 34(1): 117–121.
65. Sellers EM, Toneatto T, Romach MK, Somer GR, Sobell LC, Sobell MB. *Clinical efficacy of the 5-HT<sub>3</sub> antagonist ondansetron in alcohol abuse and dependence*. Alcohol. Clin. Exp. Res. 1994; 18(4): 879–885.
66. Pettinati HM, Volpicelli JR, Kranzler HR, Luck G, Rukstalis MR, Cnaan A. *Sertraline treatment for alcohol dependence: interactive effects of medication and alcoholic subtype*. Alcohol. Clin. Exp. Res. 2000; 24(7): 1041–1049.
67. Brady KT, Sonne SC, Roberts JM. *Sertraline treatment of comorbid posttraumatic stress disorder and alcohol dependence*. J. Clin. Psychiatry 1995; 56(11): 502–505.
68. Myrick H, Brady KT, Malcolm R. *New developments in the pharmacotherapy of alcohol dependence*. Am. J. Addict. 2001; 10(supl.): 3–15.
69. Drake RE, Xie H, McHugo GJ, Green AI. *The effects of clozapine on alcohol and drug use disorders among patients with schizophrenia*. Schizophr. Bull. 2000; 26(2): 441–449.
70. Murthy P, Chand P. *Treatment of dual diagnosis disorders*. Curr. Opin. Psychiatry 2012; 25(3): 194–200.
71. Frye MA, Salloum IM. *Bipolar disorder and comorbid alcoholism: prevalence rate and treatment considerations*. Bipolar Disord. 2006; 8: 677–685.

72. Sonne SC, Brady KT. *Bipolar disorder and alcoholism*. <http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/arh26-2/103-108.htm> [dostęp: 1.04.2014].
73. Sonne SC, Brady KT. *Safety of Depakote in bipolar patients with comorbid alcohol abuse/dependence*. *Am. J. Psychiatry* 1999; 156: 1122.
74. 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.
75. Bonnet U, Schäfer M, Richter C, Milkereit J, Wiltfang J, Scherbaum N. i wsp. *Anticonvulsants in the treatment of alcoholism*. *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* 2009; 77(4): 192–202.
76. Malcolm R, Myrick H, Roberts J, Wang W, Anton RF, Ballenger JC. *The effects of carbamazepine and lorazepam on single versus multiple previous alcohol withdrawals in an outpatient randomized trial*. *J. Gen. Intern. Med.* 2002; 17: 349–355.
77. Mueller TI, Stout RL, Rudden S, Brown RA, Gordon A, Solomon DA. i wsp. *A double-blind, placebo-controlled pilot study of carbamazepine for the treatment of alcohol dependence*. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 1997; 21: 86–92.
78. Prisciandaro JJ, Brown DG, Brady KT, Tolliver BK. *Comorbid anxiety disorders and baseline medication regimens predict clinical outcomes in individuals with co-occurring bipolar disorder and alcohol dependence: Results of a randomized controlled trial*. *Psychiatry* 2011; 188(3): 361–365.
79. Hutchison KE, Swift R, Rohsenow DJ, Monti PM, Davidson D, Almeida A. *Olanzapine reduces urge to drink after drinking cues and a priming dose of alcohol*. *Psychopharmacology (Berl.)* 2001; 155: 27–34.
80. Spiridonow K, Orzechowska Z. *Kompetencje społeczne osób z podwójną diagnozą – przegląd literatury*. *Psychiatr. Pol.* 2007; 41(1): 53–61.
81. Habrat B, Bidzińska E. *Adaptacja socjalna u osób z chorobą afektywną dwubiegunową w zależności od występowania problemów alkoholowych (badania pilotażowe)*. *Psychiatr. Pol.* 1991; 25(1): 21–28
82. Kandel I. *Program terapeutyczny dla pacjentów z podwójną diagnozą, nadużywających substancji psychoaktywnych*. *Psychiatr. Pol.* 2007; 41(5): 727–736.

Adres: Marcin Wojnar  
Katedra i Klinika Psychiatryczna WUM  
00-665 Warszawa, ul. Nowowiejska 27

Otrzymano: 29.01.2014  
Zrecenzowano: 31.03.2014  
Otrzymano po poprawie: 26.04.2014  
Przyjęto do druku: 25.02.2015