

Psychiatria i Psychoterapia 2015; tom 11, numer 1: strony 13-25

wersja pierwotna – elektroniczna

Terapia pacjentów ze współistniejącym uzależnieniem od alkoholu i tytoniu

– przegląd randomizowanych badań klinicznych

Comorbid alcohol and tobacco dependence therapy

– review of randomized clinical trials

Natalia Obsada, Jadwiga T. Zalewska-Kaszubska

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Cel pracy: Ocena skuteczności terapii pacjentów ze współistniejącym uzależnieniem od alkoholu i tytoniu.

Materiał i metoda: Dokonano przeglądu randomizowanych badań klinicznych znajdujących się z bazy medycznej MEDLINE oraz rejestrze Amerykańskiego Narodowego Instytutu Zdrowia (do grudnia 2014). Do przeglądu kwalifikowano randomizowane badania kliniczne, w których oceniano skuteczność stosowanych leków u osób ze zdiagnozowanym uzależnieniem od alkoholu i tytoniu. Posługiwano się słowami kluczowymi alcohol, alcoholism, nicotine, tobacco, cigarette oraz smoking.

Wyniki: Do przeglądu włączono 8 randomizowanych badań klinicznych, spełniających kryteria kwalifikacji przeprowadzonych w latach 2006-2012 na populacji 607 pacjentów.

Wnioski: Leczenie przeciwytoniowe przeprowadzane równocześnie z alkoholową terapią odwykową może przyczynić się do poprawy wskaźnika abstynencji tytoniowej lub zmniejszenia liczby wypalanych papierosów. Jednak, efekty interwencji przeciwytoniowej nie wpływają na spożycie alkoholu. Ponadto, standardowe interwencje przeciwytoniowe okazują się mniej efektywne w populacji osób uzależnionych od alkoholu. Z przeprowadzonego przeglądu wynika, że obecnie brakuje skutecznej metody leczenia pacjentów ze współistniejącym uzależnieniem od alkoholu i tytoniu. Jakkolwiek, dwa nowe leki – topiramata i wardeniklina, nie włączone do przeglądu ze względu na niespełnienie kryteriów kwalifikacji, wydają się być bardziej obiecujące u tych pacjentów. Brak jest jednak wystarczającej liczby badań klinicznych umożliwiających rzetelną ocenę tych leków.

Summary

Objectives: An evaluation of the effectiveness of comorbid alcohol and tobacco dependence therapy.

Material and methods: A review of randomized clinical trials in MEDLINE and U.S. National Institutes of Health's registry was performed (up to December 2014). Only randomized trials evaluating the effectiveness in

subjects diagnosed with comorbid alcohol and tobacco dependence were considered for study inclusion. The following key words were used: alcohol, alcoholism, nicotine, tobacco, cigarette and smoking.

Results: Eight randomized controlled studies conducted in years 2006-2012 on the population of 607 patients meeting the inclusion criteria were included in the analysis.

Conclusions: The treatment of tobacco dependence together with alcohol abuse treatment can contribute to tobacco abstinence or at least reduce the number of cigarettes smoked. However, anti-tobacco interventions do not influence alcohol consumption. Moreover, the accepted anti-tobacco therapies appear to be less effective in the population of alcohol dependent patients. Based on the overview of randomized clinical trials it can be concluded that currently there are no effective treatments for patients with concomitant alcohol and tobacco dependence. However, two new drugs not analyzed in this study for lack of sufficient clinical trials data, namely topiramate and varenicline, seem to be more effective.

Słowa kluczowe: uzależnienie od alkoholu, uzależnienie od tytoniu

Key words: alcohol dependence, tobacco dependence

Wstęp

Alkohol i nikotyna są najczęściej nadużywanymi substancjami psychoaktywnymi na świecie. Według WHO są one czynnikiem etiologicznym wielu chorób, a ich przewlekłe stosowanie stanowi znaczny problem społeczny [1]. Ponadto, badania epidemiologiczne dowodzą istnienia ścisłej korelacji między przyjmowaniem obu tych substancji uzależniających [2]. Uważa się, że 80% osób uzależnionych od alkoholu pali tytoń [3], a około 3% dorosłych spełnia kryteria diagnostyczne uzależnienia od alkoholu i tytoniu [2]. Jak wynika z badań klinicznych i przedklinicznych, równoczesne przyjmowanie alkoholu i nikotyny jest w dużej mierze uwarunkowane biologicznie, a najważniejszym miejscem interakcji między obiema substancjami są ośrodkowe receptory nikotynowe [4-6].

Terapia pacjentów uzależnionych od alkoholu i tytoniu jest tematem budzącym coraz większe zainteresowanie, ponieważ wiele badań klinicznych wskazuje na korzyści płynące z leczenia przeciwtytoniowego pacjentów uzależnionych od alkoholu [7, 8]. Zaobserwowano bowiem, że choroby związane z paleniem tytoniu są jedną z głównych przyczyn zgonów po zakończeniu alkoholowej terapii odwykowej [3, 9]. Niestety, standardowe terapie przeciwtytoniowe mogą okazać się mało efektywne w populacji osób uzależnionych od alkoholu, ponieważ osoby te wykazują jednocześnie silniejsze uzależnienie od tytoniu [3]. Podobnie, trudniej jest leczyć uzależnienie od alkoholu wśród pacjentów palących niż niepalących tytoniu [10, 11]. Ważne jest więc przeanalizowanie tego problemu i w tym celu dokonano przeglądu randomizowanych badań klinicznych dotyczących skuteczności obecnie stosowanych terapii u pacjentów ze współistniejącym uzależnieniem od alkoholu i tytoniu.

Metodologia pracy

Przeprowadzono przegląd piśmiennictwa medycznego z wykorzystaniem elektronicznej bazy danych MEDLINE/PubMed. Do wyszukiwarki PubMed wprowadzono hasło *alcohol* w połączeniu z deskryptorami *nicotine*, *tobacco*, *cigarette* oraz hasło *alcoholism* w skojarzeniu z deskryptorem *smoking*. Włączono filtry pozwalające na odnalezienie wyłącznie randomizowanych badań klinicznych, w języku polskim lub angielskim, z dostępnym streszczeniem. Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Ponadto dokonano przeglądu badań klinicznych znajdujących się w rejestrze Amerykańskiego Narodowego Instytutu Zdrowia. Ustalono kryteria włączenia badań do analizy wśród których znalazły się: placebo lub komparator jako grupa kontrolna, zdiagnozowane uzależnienie od alkoholu i tytoniu (według kryteriów klasyfikacji zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego – DSM-IV, DSM-5 lub według kryteriów Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych – ICD-10, a uzależnienie od tytoniu diagnozowane również na podstawie Testu Fagerström Uzależnienia od Nikotyny) wiek powyżej 18 lat, przynajmniej jeden punkt końcowy oceniający skuteczność terapii uzależnienia od alkoholu i tytoniu (np. odsetek osób utrzymujących abstynencję alkoholową lub tytoniową, ilość papierosów wypalanych dziennie, całkowita ilość spożywanego alkoholu), brak chorób psychicznych (z wyjątkiem łagodnych zaburzeń afektywnych) oraz nieprzyjmowanie leków oddziałujących na ośrodkowy układ nerwowy (z wyjątkiem leków wchodzących w skład ocenianej interwencji lub stosowanych w fazie detoksykacji alkoholowej). Pierwszy etap selekcji polegał na eliminacji badań na podstawie tytułów i streszczeń, a drugi na podstawie pełnych tekstów publikacji.

Wyniki

Do analizy włączono 8 randomizowanych badań klinicznych (tabela 1) z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanych placebo lub z użyciem komparatora jako grupy kontrolnej.

Tabela 1. Charakterystyka analizowanych prac.

Autorzy	Pacjenci	Farmakoterapia	Psychoterapia
Cooney i wsp., 2007 [12]	n = 118 (89%M, 11%K)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Intensywna terapia uzależnienia od tytoniu</u>: plastry nikotynowe (4 tygodnie-21mg/dobę; 2 tygodnie- 14mg/dobę; 2 tygodnie-7mg/dobę) (n=55) 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Intensywna terapia uzależnienia od tytoniu</u>: terapia behawioralna (n=55) • <u>Podstawowa terapia uzależnienia od tytoniu</u>: 15-minutowa porada terapeuty i 5-minutowe spotkanie kontrolne (n=63) • Terapia poznawczo-behawioralna uzależnienia od alkoholu (n=118)
*Cooney i wsp., 2007 [17]	n = 102 (87%M, 13%K)		
Cooney i wsp., 2009 [13]	n = 96 (71%M, 29%K)	<ul style="list-style-type: none"> • Plastry nikotynowe (8 tygodni-21mg/dobę; 2 tygodnie-14mg/dobę; 2 tygodnie-7mg/dobę) i guma nikotynowa (2mg) (n=45) • Plastry nikotynowe (8 tygodni-21mg/dobę; 2 tygodnie-14mg/dobę; 2 tygodnie-7mg/dobę) i guma placebo (n=51) 	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia behawioralna uzależnienia od alkoholu i tytoniu (n=96)
*Holt i wsp., 2012 [18]	n = 48 (71%M, 26%K)		
Karam-Hage i wsp., 2011 [14]	n = 11 (5M, 6K)	<ul style="list-style-type: none"> • Bupropion-SR (1 tydzień-150mg/dobę, 7 tygodni-300mg/dobę) (n=6) • Placebo (n=5) 	<ul style="list-style-type: none"> • Psychoterapia grupowa uzależnienia od alkoholu (n=11) • 10-minutowa konsultacja odnośnie zaprzestania palenia tytoniu (n=11)
Diehl i wsp., 2006 [15]	n = 114 (69M, 45K)	<ul style="list-style-type: none"> • Galantamina (plastry transdermalne 25mg/dobę, 12 tygodni) (n=56) • Placebo (n=58) 	<ul style="list-style-type: none"> • Psychoterapia uzależnienia od alkoholu (n=114)
Diehl i wsp., 2009 [16]	n = 26 (14M, 12K)	<ul style="list-style-type: none"> • Rywastygmina (6mg/dobę, 4 tygodnie) (n=14) • Placebo (n=12) 	<ul style="list-style-type: none"> • Psychoterapia uzależnienia od alkoholu (n=26)
Nieva i wsp., 2011 [19]	n = 92 (70M, 22K)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Terapia uzależnienia od tytoniu</u>: nikotynowa terapia zastępcza (24 tygodnie) stosowana w trakcie alkoholowej terapii odwykowej (n=51) lub po jej zakończeniu - 6 miesięcy opóźnienia (n=41) • <u>Terapia uzależnienia od alkoholu</u>: disulfiram, leki przeciwdepresyjne, przeciwdrgawkowe, blokujące receptory opioidowe, przeciwpsychotyczne i benzodiazepiny 	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia poznawczo-behawioralna uzależnienia od tytoniu stosowana w trakcie alkoholowej terapii odwykowej (n=51) lub po jej zakończeniu - 6 miesięcy opóźnienia (n=41) • Psychoterapia uzależnienia od alkoholu (n=92)

*Celem badania było ustalenie czynników prowadzących do nawrotu uzależnień

Badania te przeprowadzone zostały w latach 2006-2012 i objęły 607 pacjentów spełniających kryteria diagnostyczne uzależnienia od alkoholu i tytoniu (według klasyfikacji DSM-IV, ICD-10 oraz Testu Fagerström Uzależnienia od Nikotyny). W analizowanych badaniach stosowano różne formy farmakoterapii – w dwóch badaniach stosowano nikotynową terapię zastępczą [12, 13], w jednym bupropion [14] i w dwóch następnych inhibitory acetylocholinoesterazy [15, 16]. Oceniano wpływ zastosowanych interwencji na przebieg uzależnienia od alkoholu i tytoniu. W dwóch kolejnych pracach analizowano proces nawrotu uzależnień [17, 18], a jedno badanie podejmowało problem optymalnego czasu rozpoczęcia terapii przeciwytoniowej podczas leczenia uzależnienia od alkoholu [19]. We wszystkich badaniach stosowano farmakoterapię łącznie z psychoterapią. Efekty terapii współistniejącego uzależnienia od alkoholu i tytoniu przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Efekty terapii współistniejącego uzależnienia od alkoholu i tytoniu.

Autorzy	Wyniki statystycznie istotne ($p < 0,05$)
Cooney i wsp., 2007 [12]	<ul style="list-style-type: none"> • Odsetek osób utrzymujących abstynencję tytoniową po miesiącu od zaplanowanego dnia zaprzestania palenia był wyższy w grupie stosującej intensywną terapię przeciwytoniową (27,5%) niż w grupie z podstawową terapią przeciwytoniową (6,6%)
Cooney i wsp., 2007 [17]	<ul style="list-style-type: none"> • Nawrót uzależnienia tytoniowego poprzedzały: nerwowość, agresja oraz głód nikotynowy • Nawrót uzależnienia od alkoholu poprzedzały: trudność w utrzymaniu abstynencji alkoholowej oraz głód nikotynowy
Cooney i wsp., 2009 [13]	<ul style="list-style-type: none"> • Odsetek osób utrzymujących abstynencję tytoniową po roku od zaplanowanego dnia zaprzestania palenia był wyższy w grupie stosującej plastry nikotynowe i gumę nikotynową (13%) niż w grupie stosującej plastry nikotynowe i gumę placebo (0%) • Skojarzona nikotynowa terapia zastępcza wydłużała czas do nawrotu uzależnienia tytoniowego
Holt i wsp., 2012 [18]	<ul style="list-style-type: none"> • Nawrót uzależnienia tytoniowego poprzedzały: obniżenie nastroju i aktywności życiowej, trudność w utrzymaniu abstynencji tytoniowej oraz głód nikotynowy • Nawrót uzależnienia od alkoholu poprzedzały: trudność w utrzymaniu abstynencji tytoniowej u osób, które wypaliły przynajmniej jednego papierosa
Karam-Hage i wsp., 2011 [14]	<ul style="list-style-type: none"> • Bupropion, w porównaniu do placebo, obniżał stężenie tlenu węgla w powietrzu wydychanym oraz zmniejszał natężenie objawów nikotynowego zespołu abstynencyjnego

Diehl i wsp., 2006 [15]	<ul style="list-style-type: none"> • Galantamina, w porównaniu do placebo, zmniejszała całkowitą liczbę wypalanych papierosów oraz liczbę dni podczas, których palono tytoń
Diehl i wsp., 2009 [16]	<ul style="list-style-type: none"> • Rywastygmina, w porównaniu do placebo, zmniejszała liczbę papierosów wypalanych dziennie, stężenie tlenku węgla w powietrzu wydychanym oraz łagodziła objawy głodu nikotynowego
Nieva i wsp., 2011 [19]	<ul style="list-style-type: none"> • Odsetek osób utrzymujących abstynencję tytoniową po 3 miesiącach od rozpoczęcia terapii przeciwtytoniowej był wyższy w grupie, w której prowadzono równoczesną terapię obu uzależnień (21,6%) niż w grupie, w której terapię przeciwtytoniową rozpoczęto po zakończeniu leczenia uzależnienia od alkoholu (4,9%)

Dyskusja

Terapia uzależnienia od nikotyny i alkoholu stanowi poważny problem medyczny, a współwystępowanie obu tych uzależnień jeszcze ten problem nasila. Ponieważ z obserwacji wynika, że pacjenci ze współistniejącym uzależnieniem od alkoholu i tytoniu przejawiają większą trudność w utrzymywaniu abstynencji, ważne jest ustalenie czynników prowadzących do nawrotu uzależnień. Co istotne, zaobserwowano że palenie tytoniu może utrudniać utrzymywanie abstynencji alkoholowej. Z przeprowadzonych analiz statystycznych wynika, że pacjenci palący papierosy i starający się utrzymać abstynencję alkoholową z większym prawdopodobieństwem spożyją etanol, niż osoby niepalące [18, 20]. Cooney i wsp. [17], stwierdzili, że po wypaleniu papierosa występuje większe ryzyko pojawienia się głodu alkoholowego niż przed jego wypaleniem. Jakkolwiek, zauważono, że u części pacjentów uzależnionych dodatkowo od innych poza nikotyną substancji psychoaktywnych, odzwyczajanie się od palenia może niekorzystnie wpłynąć na ich zdrowie psychiczne i utrudniać utrzymywanie abstynencji [7]. Te obserwacje skłaniają do zachowania szczególnej ostrożności w rekomendowaniu zaprzestania palenia pacjentom z zaburzeniami psychicznymi. Stwierdzono również, że głód nikotynowy, nasilony podczas abstynencji tytoniowej, może przyczyniać się do nawrotu obu uzależnień [17, 18], dlatego leki łagodzące jego objawy mogą okazać się szczególnie skuteczne w jednoczesnej terapii uzależnienia od alkoholu i tytoniu.

Nikotynowa terapia zastępcza jest najczęściej stosowaną metodą leczenia uzależnienia od tytoniu, której skuteczność w odzwyczajaniu się od palenia oceniano u osób uzależnionych od alkoholu. Porównując efekty dwóch różnych terapii przeciwtytoniowych – intensywnej oferującej plastry nikotynowe w połączeniu z psychoterapią oraz podstawowej polegającej na 15-minutowej poradzie specjalisty odnośnie zaprzestania palenia tytoniu i 5-minutowym spotkaniu kontrolnym, stwierdzono, że intensywna interwencja zapewnia wyższą abstynencję tytoniową tylko po miesiącu od zaplanowanej daty zaprzestania palenia [12]. Natomiast, żadna

z powyższych terapii nie zapewnia znaczącej abstynencji tytoniowej po 26 tygodniach od zaplanowanej daty zaprzestania palenia, dlatego nie mogą być one uznawane za efektywne metody leczenia uzależnienia od tytoniu u pacjentów uzależnionych od alkoholu. Z drugiej strony, leczenie przeciwtytoniowe nie zakłóca alkoholowej terapii odwykowej i znaczny odsetek pacjentów utrzymuje abstynencję alkoholową [12]. Z badań klinicznych wynika, że u pacjentów uzależnionych od alkoholu, utrzymujących długotrwałą abstynencję alkoholową stosowanie plastrów z nikotyną (22mg) zapewnia jedynie krótkoterminową abstynencję tytoniową [21]. Niska efektywność leczenia nie wynika z przyjęcia zbyt małej dawki nikotyny, ponieważ nawet prawie dwukrotne zwiększenie jej ilości (42mg) nie poprawia wskaźnika abstynencji tytoniowej u pacjentów o wysokim stopniu uzależnienia od tytoniu [22]. Nieskuteczność takiej terapii skłoniła do podjęcia leczenia za pomocą skojarzonej nikotynowej terapii zastępczej, w której oprócz plastrów nikotynowych stosowano gumę do żucia z nikotyną (2mg). Taka terapia łączona, po roku jej stosowania, zapewniła abstynencję tytoniową u 13% pacjentów, podczas gdy wszystkie osoby przyjmujące nikotynę tylko w postaci plastrów transdermalnych, powróciły do palenia [13]. Wydaje się więc, że skuteczność nikotynowej terapii zastępczej zależy nie tyle od dawki nikotyny, co od czasu jej podania i szybkości narastania jej stężenia w krwiobiegu. Wobec tego, korzystne wydaje się zastosowanie preparatów nikotynowych o różnej farmakokinetyce, gdyż plastry zapewniają stałe stężenie nikotyny we krwi, podczas gdy guma nikotynowa pozwala na walkę z nagłym głodem nikotynowym oraz łagodzenie nasilonych objawów abstynencyjnych [13, 23]. Niestety, kojarzenie różnych postaci leków z nikotyną nie wpływa na wskaźnik abstynencji alkoholowej [13].

Kolejnym, uznanym w terapii przeciwtytoniowej lekiem jest bupropion. Został on wprowadzony do lecznictwa jako lek przeciwdepresyjny, ale po pewnym czasie zauważono, że ułatwia również abstynencję nikotynową. Uważa się, że skuteczność bupropionu w leczeniu uzależnienia od nikotyny wynika z hamowania wychwytu zwrotnego dopaminy w jądrze półkuli przegrody należącym do układu nagrody oraz blokowania receptorów nikotynowych, które są miejscem wiązania nikotyny w mózgu [24]. Skuteczność przeciwtytoniową bupropionu oceniano u pacjentów uzależnionych od alkoholu, będących w trakcie terapii odwykowej. U osób otrzymujących bupropion zaobserwowano niższy poziom tlenu węgla w powietrzu wydychanym, sugerujący zmniejszenie częstotliwości palenia tytoniu oraz mniejsze nasilenie objawów nikotynowego zespołu abstynencyjnego [14]. Ponadto w czasie dwumiesięcznego badania żaden z uczestników nie spożywał alkoholu. Jednak zbyt mała liczba pacjentów oraz krótki czas trwania eksperymentu ograniczają stawianie wniosków

na podstawie tych wyników [14]. Pomimo że bupropion stosowany łącznie z plastrami nikotynowymi stanowi terapię przeciwytoniową zaaprobowaną przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków [23], takie leczenie wśród osób uzależnionych od alkoholu nie przynosi lepszych rezultatów niż stosowanie samych plastrów nikotynowych. Dodatkowo zasugerowano, że często występująca podczas terapii bupropionem bezsenność może zwiększać spożycie alkoholu, przyjmowanego celem ułatwienia zasypiania [25]. Ponadto, bupropion zwiększa ryzyko wystąpienia napadów drgawkowych, co jest szczególnie niebezpieczne u osób uzależnionych od alkoholu, którzy po odstawieniu alkoholu mają obniżony próg drgawkowy. Działania niepożądane bupropionu mogą więc ograniczać jego zastosowanie w terapii przeciwytoniowej u pacjentów uzależnionych od alkoholu, szczególnie we wczesnych etapach alkoholowej terapii odwykowej.

W terapii współwystępującego uzależnienia od alkoholu i tytoniu korzystne byłoby zastosowanie leku wpływającego jednocześnie na konsumpcję etanolu i palenie tytoniu. Z badań eksperymentalnych wynika, że miejscem interakcji między alkoholem i nikotyną są ośrodkowe receptory nikotynowe typu $\alpha 4\beta 2$ i $\alpha 7$. Przypuszczalnie mają one duże znaczenie w podatności na rozwój obu uzależnień [4, 6]. Wydaje się że oba te receptory mogą stanowić cel w poszukiwaniu skutecznej terapii obu uzależnień. Wprowadzona w ostatnich latach do leczenia uzależnienia od tytoniu wareniklina wydaje się spełniać te oczekiwania. Wareniklina, uważana za najskuteczniejszy lek stosowany w terapii przeciwytoniowej, jest częściowym agonistą receptorów nikotynowych typu $\alpha 4\beta 2$ oraz pełnym agonistą receptorów nikotynowych typu $\alpha 7$. Wstępne badania kliniczne wskazują na zdolność warenikliny do zmniejszania spożycia alkoholu oraz łagodzenia głodu alkoholowego, przy jednoczesnym zachowaniu skuteczności leczenia uzależnienia od tytoniu [26-28]. Innym lekiem wykazującym podobny potencjał terapeutyczny, choć inne działanie jest topiramatem. Jest to lek przeciwpadaczkowy o wielokierunkowym mechanizmie działania, który zgodnie ze wstępnymi wynikami badań klinicznych może okazać się skuteczny w leczeniu uzależnienia od alkoholu [29-31]. Dodatkowo zaobserwowano, że w grupie pacjentów uzależnionych od alkoholu i palących tytoń, topiramatem zmniejsza liczbę wypalanych papierosów [20] oraz zwiększa odsetek osób utrzymujących krótkoterminową abstynencję tytoniową [32] i tym samym stwarza możliwość leczenia obu uzależnień równocześnie.

Innymi lekami wpływającymi na przewodnictwo cholinergiczne w mózgu są inhibitory acetylocholinoesterazy, takie jak galantamina i rywastygmina. Prowadzą one do wzrostu stężenia acetylocholinoesterazy, która jest endogennym agonistą receptorów nikotynowych. W badaniach klinicznych u pacjentów ze współwystępującym uzależnieniem od alkoholu i

tytoniu, zaobserwowano, że zarówno galantamina [15], jak i rywastygmina [16] zmniejszają liczbę wypalanych papierosów, a dodatkowo rywastygmina łagodzi objawy głodu nikotynowego [15, 16]. Jednakże, skuteczność tych leków w terapii uzależnienia od alkoholu budzi wątpliwość, ponieważ nie zaobserwowano, aby zmniejszały one ilość spożywanego alkoholu, liczbę dni picia czy głód alkoholowy u osób ze współistniejącym uzależnieniem od alkoholu i nikotyny [15, 16]. Co więcej, Mann i wsp. [33] przeprowadzając randomizowane badanie kliniczne mające na celu ocenę skuteczności galantaminy w terapii uzależnienia od alkoholu, stwierdzili, że lek ten może przyspieszać nawrót uzależnienia alkoholowego oraz zmniejszać odsetek osób utrzymujących abstynencję alkoholową, a jedynym korzystnym efektem terapii jest zmniejszenie ilości spożywanego etanolu po powrocie do nałogu. Wobec tego, wyniki tych badań wskazują na możliwość zastosowania inhibitorów acetylocholinoesteraży przede wszystkim jako terapii przeciwtytoniowej.

Uważa się że, skuteczność leczenia pacjentów ze współwystępującym uzależnieniem od alkoholu i tytoniu zależy nie tylko od doboru odpowiednich leków, ale również duży wpływ na przebieg terapii może mieć moment rozpoczęcia leczenia przeciwtytoniowego podczas alkoholowej terapii odwykowej. Nieva i wsp. [19] oceniali wpływ rozpoczęcia terapii przeciwtytoniowej na efektywność leczenia w dwóch równoległych grupach - w jednej rozpoczynając terapię obu uzależnień równocześnie, natomiast w drugiej opóźniając leczenie przeciwtytoniowe o 6 miesięcy w stosunku do dnia rozpoczęcia alkoholowej terapii odwykowej [19]. Zaobserwowali, że równoczesne leczenie obu uzależnień sprzyja zaprzestaniu palenia tytoniu, ale nie wpływa na skuteczność terapii uzależnienia od alkoholu. Natomiast w przypadku opóźnienia leczenia przeciwtytoniowego nie zaobserwowano istotnego zmniejszenia liczby wypalanych papierosów. Odsetek pacjentów utrzymujących abstynencję nikotynową wynosił tylko 4,9%, podczas gdy w przypadku równoczesnej terapii obu uzależnień - 21,6%. Kalman i wsp. [34] uważają, że nie należy rozdzielać tych dwóch terapii, ponieważ po zakończeniu alkoholowej terapii odwykowej część pacjentów traci motywację do zaprzestania palenia i w ogóle nie podejmuje walki z nałogiem tytoniowym. Tym samym pacjenci we wczesnych etapach terapii uzależnienia od alkoholu mogą być bardziej skorzy do przestrzegania zasad leczenia przeciwtytoniowego [35]. Jednak, nie wszyscy autorzy są zgodni, że równoczesne leczenie uzależnienia od alkoholu i tytoniu jest najlepszym wariantem, dlatego optymalny moment wprowadzenia terapii przeciwtytoniowej pozostaje nadal tematem otwartym [8].

Rozważając kwestię terapii pacjentów ze współistniejącym uzależnieniem od alkoholu i tytoniu, należy ocenić nie tylko wpływ terapii przeciwtytoniowej, ale również palenia tytoniu

na leczenie uzależnienia od alkoholu. Wiadome jest, że pacjenci palący są silniej uzależnieni od alkoholu [10]. Ponadto, okazało się, że palenie tytoniu może decydować o skuteczności niektórych leków stosowanych w terapii uzależnienia od alkoholu. Fucito i wsp. [11] korzystając z danych uzyskanych w wielośrodkowym badaniu COMBINE [36] oceniającym skuteczność farmakoterapii i psychoterapii w uzależnieniu od alkoholu, dokonali selekcji osób palących i niepalących i na jej podstawie ocenili wpływ palenia tytoniu na skuteczność terapii uzależnienia od alkoholu. Zaobserwowali, że pacjenci uzależnieni od alkoholu i palący tytoń, leczeni naltreksonem wykazywali większą liczbę dni abstynencji alkoholowej oraz mniejszy udział dni ciężkiego picia w porównaniu do osób otrzymujących placebo, a podobnego korzystnego efektu terapeutycznego naltreksonu nie zaobserwowano w grupie osób uzależnionych od alkoholu i niepalących tytoniu. Natomiast, efekty terapii akamprozatem nie zależały od tego czy pacjenci palili tytoń [11]. Można więc wnioskować, że uzależnienie od tytoniu jest istotnym czynnikiem wpływającym na obraz kliniczny pacjenta uzależnionego od alkoholu.

Podsumowanie

Większość badań klinicznych dotyczących skuteczności leków przeciwtytoniowych przeprowadzana jest w populacji osób nieuzależnionych od alkoholu, dlatego konieczne jest określenie ich skuteczności i bezpieczeństwa u pacjentów uzależnionych. Należy również przyjąć wariant równoczesnego leczenia obu uzależnień i ocenić efekty interwencji przeciwtytoniowych podejmowanych podczas alkoholowej terapii odwykowej. Na podstawie przeglądu randomizowanych badań klinicznych można wnioskować, że przeprowadzenie określonych interwencji przeciwtytoniowych równocześnie z alkoholową terapią odwykową może przyczynić się do poprawy wskaźnika abstynencji tytoniowej lub przynajmniej zmniejszenia liczby wypalanych papierosów. Natomiast efekty leczenia przeciwtytoniowego nie wpływają na skuteczność terapii uzależnienia od alkoholu. Z drugiej strony, terapia uzależnienia od tytoniu nie przynosi zadowalających efektów w tej grupie pacjentów. Jedną ze skuteczniejszych metod zaprzestania palenia tytoniu przez osoby ze współistniejącym uzależnieniem od alkoholu wydaje się skojarzone stosowanie plastrów i gumy do żucia z nikotyną, jakkolwiek nie ma ono wpływu na abstynencję alkoholową.

Na obecnym etapie badań największą nadzieję na terapię budzą wareniklina i topiramata, gdyż wykazują potencjał do jednoczesnego zmniejszania ilości spożywanego alkoholu i liczby wypalanych papierosów. Niestety, na dzień dzisiejszy brak jest wystarczającej liczby badań klinicznych poświęconych tym lekom, aby można było stawiać jednoznaczne wnioski

dotyczące tej terapii. Wiadome jest natomiast, że lecząc pacjentów uzależnionych od alkoholu, powinno się przykładać większą wagę do powszechnie współwystępującego u nich uzależnienia od tytoniu.

Piśmiennictwo

1. World Health Organization. *Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks*. Geneva. Switzerland: WHO 2009.
2. Falk DE, Yi HY, Hiller-Sturmhöfel S. *An epidemiologic analysis of co-occurring alcohol and tobacco use and disorders*. Alcohol Res Health 2006; 29(3): 162-171.
3. Romberger DJ, Grant K. *Alcohol consumption and smoking status: the role of smoking cessation*. Biomed Pharmacother 2004; 58(2): 77-83.
4. Davis TJ, de Fiebre CM. *Alcohol's actions on neuronal nicotinic acetylcholine receptors*. Alcohol Res Health 2006; 29(3): 179-185.
5. Funk D, Marinelli PW, Lê AD. *Biological processes underlying co-use of alcohol and nicotine: neuronal mechanisms, cross-tolerance, and genetic factors*. Alcohol Res Health 2006; 29(3): 186-192.
6. Wnorowska A, Mika K, Podgórska A, Wojnar M. *Biologiczne mechanizmy współwystępowania uzależnienia od alkoholu i nikotyny*. Alkoholizm i Narkomania 2011; 24(3): 215-233.
7. Richter KP, Arnsten JH. *A rationale and model for addressing tobacco dependence in substance abuse treatment*. Subst Abuse Treat Prev Policy 2006; 1(23): 1-9.
8. Wnorowska A, Topolewska-Wochowska A, Bugaj M, Wojnar M. *Aspekty terapii przeciwytoniowej u osób uzależnionych od alkoholu*. Alkoholizm i Narkomania 2011; 24(4): 315-331.
9. Ziedonis DM, Guydish J, Williams J, Steinberg M, Foulds J. *Barriers and solutions to addressing tobacco dependence in addiction treatment programs*. Alcohol Res Health 2006; 29(3): 228-235.
10. Daepfen JB, Smith TL, Danko GP, Gordon L, Landi NA, Nurnberger JI Jr i wsp. *Clinical correlates of cigarette smoking and nicotine dependence in alcohol-dependent men and women*. The Collaborative Study Group on the Genetics of Alcoholism. Alcohol Alcohol 2000; 35(2): 171-175.
11. Fucito LM, Park A, Gulliver SB, Mattson ME, Gueorguieva RV, O'Malley SS. *Cigarette smoking predicts differential benefit from naltrexone for alcohol dependence*. Biol Psychiatry 2012; 72(10): 832-838.
12. Cooney NL, Litt MD, Cooney JL, Pilkey DT, Steinberg HR, Oncken CA. *Concurrent brief versus intensive smoking intervention during alcohol dependence treatment*. Psychol Addict Behav 2007; 21(4): 570-575.
13. Cooney NL, Cooney JL, Perry BL, Carbone M, Cohen EH, Steinberg HR i wsp. *Smoking cessation during alcohol treatment: a randomized trial of combination nicotine patch plus nicotine gum*. Addiction 2009; 104(9): 1588-1596.
14. Karam-Hage M, Strobbe S, Robinson JD, Brower KJ. *Bupropion-SR for smoking cessation in early recovery from alcohol dependence: a placebo-controlled, double-blind pilot study*. Am J Drug Alcohol Abuse 2011; 37(6): 487-490.
15. Diehl A, Nakovics H, Croissant B, Smolka MN, Batra A, Mann K. *Galantamine reduces smoking in alcohol-dependent patients: a randomized, placebo-controlled trial*. Int J ClinPharmacolTher 2006; 44(12): 614-622.

16. Diehl A, Nakovics H, Mutschler J, Hermann D, Kiefer F. *Rivastigmine reduces tobacco craving in alcohol-dependent smokers*. *Pharmacopsychiatry* 2009; 42(3): 89-94.
17. Cooney NL, Litt MD, Cooney JL, Pilkey DT, Steinberg HR, Oncken CA. *Alcohol and tobacco cessation in alcohol dependent smokers: analysis of real-time reports*. *Psychol Addict Behav* 2007; 21(3): 277-286.
18. Holt LJ, Litt MD, Cooney NL. *Prospective analysis of early lapse to drinking and smoking among individuals in concurrent alcohol and tobacco treatment*. *Psychol Addict Behav* 2012; 26(3): 561-572.
19. Nieva G, Ortega LL, Mondon S, Balbè M, Gual A. *Simultaneous versus delayed treatment of tobacco dependence in alcohol-dependent outpatients*. *Eur Addict Res* 2011; 17(1): 1-9.
20. Baltieri DA, Daró FR, Ribeiro PL, Andrade AG. *Effects of topiramate or naltrexone on tobacco use among male alcohol-dependent outpatients*. *Drug Alcohol Depend* 2009; 105(1-2): 33-41.
21. Hurt RD, Dale LC, Offord KP, Croghan IT, Hays JT, Gomez-Dahl L. *Nicotine patch therapy for smoking cessation in recovering alcoholics*. *Addiction* 1995; 90(11): 1541-1546.
22. Kalman D, Kahler CW, Garvey AJ, Monti PM. *High-dose nicotine patch therapy for smokers with a history of alcohol dependence: 36-week outcomes*. *J Subst Abuse Treat* 2006; 30(3): 213-217.
23. Ebbert JO, Hays JT, Hurt RD. *Combination pharmacotherapy for stopping smoking: what advantages does it offer?* *Drugs* 2010; 70(6): 643-650.
24. Wilkes S. *The use of bupropion-SR in cigarette smoking cessation*. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008; 3(1): 45-53.
25. Grant KM, Kelley SS, Smith LM, Agrawal S, Meyer JR, Romberger DJ. *Bupropion and nicotine patch as smoking cessation aids in alcoholics*. *Alcohol* 2007; 41(5): 381-391.
26. McKee SA, Harrison EL, O'Malley SS, Krishnan-Sarin S, Shi J, Tetrault JM i wsp. *Varenicline reduces alcohol self-administration in heavy-drinking smokers*. *Biol Psychiatry* 2009; 66(2): 185-190.
27. Fucito LM, Toll BA, Wu R, Romano DM, Tek E, O'Malley SS. *A preliminary investigation of varenicline for heavy drinking smokers*. *Psychopharmacology (Berl)* 2011; 215(4): 655-663.
28. Mitchell JM, Teague CH, Kayser AS, Bartlett SE, Fields HL. *Varenicline decreases alcohol consumption in heavy drinking smokers*. *Psychopharmacology (Berl)* 2012; 223(3): 299-306.
29. Johnson BA, Ait-Daoud N, Bowden CL, DiClemente CC, Roache JD, Lawson K i wsp. *Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: a randomized controlled trial*. *Lancet* 2003; 361(9370): 1677-1685.
30. Johnson BA, Rosenthal N, Capece JA, Wiegand F, Mao L, Beyers K i wsp. *Topiramate for treating alcohol dependence: a randomized controlled trial*. *JAMA* 2007; 298(14): 1641-1651.
31. Flórez G, García-Portilla P, Alvarez S, Saiz PA, Nogueiras L, Bobes J. *Using topiramate or naltrexone for the treatment of alcohol-dependent patients*. *Alcohol Clin Exp Res* 2008; 32(7): 1251-1259.
32. Johnson BA, Ait-Daoud N, Akhtar FZ, Javors MA. *Use of oral topiramate to promote smoking abstinence among alcohol-dependent smokers*. *Arch Intern Med* 2005; 165(14): 1600-1605.
33. Mann K, Ackermann K, Diehl A, Ebert D, Mundle G, Nakovics H i wsp. *Galantamine: a cholinergic patch in the treatment of alcoholism: a randomized, placebo-controlled trial*. *Psychopharmacology (Berl)* 2006; 184(1): 115-121.
34. Kalman D, Hayes K, Colby SM, Eaton CA, Rohsenow DJ, Monti PM. *Concurrent versus delayed smoking cessation treatment for persons in early alcohol recovery. A pilot study*. *J Subst Abuse Treat* 2001; 20(3): 233-238.

35. Joseph AM, Willenbring ML, Nelson D, Nugent SM. *Timing of alcohol and smoking cessation study.* Alcohol ClinExp Res 2002; 26(12): 1945-1946.
36. Anton RF, O'Malley SS, Ciraulo DA, Cisler RA, Couper D, Donovan DM i wsp. *Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence: the COMBINE study: a randomized controlled trial.* JAMA 2006; 295(17): 2003-2017.