

Received: 2010.07.22  
Accepted: 2010.09.20  
Published: 2010.10.25

## Rola układu glutaminianergicznego w patogenezie oraz terapii zespołu zależności alkoholowej\*

The role of the glutamatergic system in the pathogenesis and treatment of alcohol dependence

Karina Łukasik, Karolina Piątkowska, Bogusława Pietrzak

Zakład Farmakodynamiki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

### Streszczenie

Brak zadowalającej skuteczności terapii zespołu zależności alkoholowej (ZZA) wciąż zmusza do poszukiwania nowych kierunków badań. Jeden z nich wiąże się z transmisją glutaminianergiczną. Wpływ alkoholu na to przekazywanie jest bardzo złożony i dotyczy również zmian na poziomie molekularnym. Jednakże duża różnorodność receptorów glutaminianergicznym stwarza możliwość wielokierunkowej modulacji aktywności tego układu, prowadzącej do zmniejszenia właściwości nagradzających alkoholu, wydłużenia okresu abstynencji oraz zmniejszenia liczby ostrych incydentów alkoholowych u osób uzależnionych. Zastosowanie akamprozatu, leku modulującego transmisję glutaminianergiczną, łącznie z naltreksonem, antagonistą receptorów opioidowych, poprawia skuteczność terapii samym akamprozatem. Zadawalające wyniki uzyskano w badaniach z zastosowaniem topiramatu, antagonisty receptorów AMPA i KA. Jego skuteczność została potwierdzona w badaniach klinicznych, w których lek zmniejszał głód alkoholowy oraz wydłużał okresy abstynencji, co ograniczało prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu. Obiecujące są również początkowe wyniki badań przedklinicznych dotyczących antagonistów receptorów metabotropowych grupy I oraz II.

#### Słowa kluczowe:

zespół zależności alkoholowej • farmakoterapia • układ glutaminianergiczny • akamprozat • topiramat • receptory NMDA • AMPA • KA

### Summary

The lack of satisfactory results of alcohol dependence treatment has necessitated the search for new directions of studies. One of them is connected with glutamatergic transmission. The influence of alcohol on this transmission is very complex and relates to changes including at the molecular level. However, the diversity of glutamatergic receptors creates a new possibility of modulation of its activity. It leads to decrease of alcohol reward abilities, prolongs abstinence time and reduces the incidence of acute alcohol intoxication in alcohol addicts. The use of acamprosate – a glutamatergic transmission modulator drug – and naltrexone (an opioid receptor antagonist) improves therapy effectiveness of acamprosate alone. Satisfactory results were achieved in the studies of topiramate – an antagonist of AMPA and KA receptors. Its effectiveness was proved in clinical studies. Topiramate reduced alcohol craving and prolonged abstinence time, which decreased the probability of relapse. There are promising preclinical results of groups I and II metabotropic receptor antagonists. However, further studies are necessary to elucidate precisely their role in alcohol dependence.

#### Key words:

alcohol dependence • pharmacotherapy • glutamatergic system • acamprosate • topiramate • NMDA and AMPA/KA receptors

\* Praca finansowana przez Uniwersytet Medyczny w Łodzi, 503-3011-1.

**Full-text PDF:** <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=921625>**Word count:** 4083**Tables:** –**Figures:** –**References:** 111**Adres autorki:** dr hab. farm. Bogusława Pietrzak, Zakład Farmakodynamiki UM w Łodzi, ul. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź; e-mail: boguslawa.pietrzak@umed.lodz.pl**Wykaz skrótów:** **AMPA** – kwas  $\alpha$ -amino-3-hydroksy-5-metylo-4-isoksazolepropionowy; **cAMP** – 3'-5'-cykliczny adenylozomonofosforan; **DAG** – 1,2-diacylglicerol; **HEK 293** – embrionalne komórki ludzkiej nerki 293 (human embryonic kidney cells); **IP3** – inozytolo-(1,4,5)-trifosforan; **KA** – kwas kainowy; **LTP** – długotrwałe wzmocnienie synaptyczne (long term potentiation); **MAPK** – rodzina kinaz aktywowanych mitogenami (mitogen-activated protein kinase); **MPEP** – 2-metylo-6-(fenoetylo)pirydyny, antagonist receptorów mGluR5; **MTEP** – 3-[(2-metylo-1,3-tiazolo-4-yl)etylnyl]-pirydyny, antagonist receptorów mGluR5; **Nac** – jądro półleżące przegrody (nucleus accumbens); **NMDA** – kwas N-metylo-D-asparaginowy; **PCK** – kinaza białkowa C (protein kinase C); **PKC $\epsilon$**  – gen kodujący izoformę fosfokinazy C; **PLC** – fosfolipaza C; **RACK1** – receptor aktywujący białkową kinazę C; **SSRI** – selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny; **VTA** – obszar nakrywki brzusznej (ventral tegmental area); **ZZA** – zespół zależności alkoholowej.

Alkohol etylowy znajduje się na trzecim miejscu wśród czynników ryzyka dla zdrowia populacji – wiele chorób i urazów jest związanych z jego nadużywaniem, co stanowi istotny problem zarówno zdrowotny jak i społeczny. Wysoki wskaźnik spożycia połączony z niską kulturą picia sprzyja rozwojowi uzależnienia. Jest ono przewlekłym i nawracającym zespołem o złożonym charakterze, bezpośrednio związanym z zaburzeniem funkcjonowania ośrodkowego układu nagrody, a pośrednio zaburza też pozostałe układy – pobudzenia (zwłaszcza emocjonalnego) oraz układ poznawczy [57]. Prowadzi to do utraty samokontroli spożywania alkoholu i przymusowego ciągłego lub okresowego jego używania. Jednocześnie próba zaprzestania powoduje wystąpienie zjawiska zwanego głodem, co oprócz objawów zespołu abstynencyjnego, jest najczęstszą przyczyną nawrotów. Istnieją różne koncepcje dotyczące mechanizmu rozwoju uzależnienia, wydaje się jednak, że w największym stopniu łączy się on ze zmianami neuroadaptacyjnymi prowadzącymi do zaburzenia homeostazy w układzie nagrody [22,23]. Wiadomo, że głównymi szlakami neuronalnymi w tym układzie są drogi mezolimbiczno-korowe, a głównym neuroprzekaznikiem jest dopamina [22]. Istotne znaczenie odgrywają również inne neuroprzekazniki, takie jak serotonina, kwas gamma-aminomasłowy (GABA), a w ostatnich kilkunastu latach uważa badacze skupiła się na roli kwasu glutaminowego [27,29].

Ten złożony mechanizm rozwoju uzależnienia oraz wielokierunkowe ośrodkowe działanie alkoholu sprawia, że farmakoterapia zespołu zależności alkoholowej stwarza poważne problemy. Głównym jej celem jest wydłużenie okresu abstynencji oraz redukcja częstotliwości zdarzeń ciężkiego picia. Prowadzone badania dotyczą znaczenia substancji modulujących różne układy neurotransmisyjne mezolimbiczno-korowych struktur związanych z uzależniającymi właściwościami alkoholu. Mimo wielu obiecujących wyników badań uzyskanych na zwierzęcych modelach uzależnienia, efekty kliniczne nie są wciąż zadawalające. Poprawę skuteczności farmakoterapii można uzyskać prowadząc jednocześnie psycho- i socjoterapię.

#### POSZUKIWANIA RÓŻNYCH METOD FARMAKOTERAPII ZESPOŁU ZALEŻNOŚCI ALKOHOLOWEJ (ZZA)

Próbuje się stosować różne leki – najstarszym z nich zatwierdzonym przez FDA jest disulfiram; nieodwracalny inhibitor dehydrogenazy aldehydowej zwiększający w organizmie stężenie aldehydu octowego; toksycznego produktu w metabolizmie etanolu. Po spożyciu alkoholu przez pacjentów stosujących lek występują silne zarówno obwodowe jak i ośrodkowe objawy zatrucia aldehydem [59]. Mimo że skuteczność leku oraz zastrzeżenia natury etycznej związane z wymuszaniem abstynencji zagrożonej zatruciem po spożyciu alkoholu, stanowią jedne z najbardziej kontrowersyjnych zagadnień w farmakoterapii ZZA, lek nadal jest dopuszczony do obrotu i może być stosowany u osób, u których czynnik awersyjny odgrywa rolę motywującą [56].

Podstawowy nurt badań nad poszukiwaniem możliwości terapeutycznych ZZA dotyczy układów neurotransmisyjnych zaangażowanych w funkcjonowanie układu nagrody. Rozpoczęto je od związków wpływających na układ dopaminergiczny [56]. Obiecujące wyniki badań przedklinicznych, w których bromokryptyna zmniejszyła spożycie u szczurów preferujących alkohol [75,103], w klinice nie znalazły potwierdzenia [25,86]. W ostatnich latach zwrócono uwagę na receptory D3, dominujące w jądrze półleżącym oraz D4, występujące w dużej ilości w korze przedczołowej – strukturach ściśle związanych z funkcją układu nagrody. W badaniach przedklinicznych wykazano, że antagonist receptoru D3 (NGB 2904) znacznie zmniejsza zachowania poszukiwawcze u zwierząt laboratoryjnych po podaniu kokainy [107].

Przedmiotem kolejnego etapu badań były leki wpływające na układ serotonergiczny. Może on modyfikować spożycie etanolu przez modulowanie jego wzmacniających właściwości mediowanych dopaminą (wpływu na receptory 5HT<sub>2</sub> i 5HT<sub>3</sub>), bądź zmniejszenie spożycia przez aktywację receptorów 5HT<sub>1A</sub> [100]. Uważa się, że receptory 5HT<sub>1A</sub> mogą

być powiązane ze spożyciem alkoholu i rozwojem tolerancji, natomiast receptory 5HT<sub>2</sub> i 5HT<sub>3</sub> z funkcjonowaniem układu nagrody i zjawiskiem wzmocnienia pozytywnego. Ponieważ u części osób uzależnionych obserwuje się zmniejszoną aktywność układu serotoninerpicznego, szczególnie nadzieje na postęp w terapii alkoholizmu wiązano z inhibitorami zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI). Zastosowane u zwierząt doświadczalnych istotnie zmniejszały spożycie alkoholu [10], natomiast w badaniach klinicznych ich efekt był różny. Skłoniło to do poszukiwania czynników odgrywających rolę w reakcji na te leki [79,80]. Zauważono, że ich skuteczność terapeutyczna jest skorelowana z typologią alkoholizmu. U alkoholików typu A (wg klasyfikacji Cloningera), prawdopodobnie z prawidłową, w odróżnieniu od typu B, transmisją serotoninerpiczną, obserwowano zmniejszenie skutków picia podczas farmakoterapii sertralina [84] oraz 6-miesięcznej kontynuacji psychoterapii [26]. Natomiast alkoholicy typu B leczeni fluwoksamina łatwiej powracali do nałogu w porównaniu z typem A [14].

Sugeruje się, że SSRI mogą przynosić terapeutyczne korzyści w leczeniu ZZA u osób z zaburzeniami lękowymi czy współistniejącą depresją. Jednocześnie podkreśla się potrzebę ostrożności w rekomendowaniu tych leków pacjentom o niesklasyfikowanej typologii uzależnienia, z objawami depresji czy zaburzeniami afektywnymi [48].

Wyniki badań przedklinicznych, dotyczących częściowego agonisty receptorów 5-HT<sub>1</sub>, buspironu sugerowały, że może się on okazać lekiem skutecznie zmniejszającym spożycie alkoholu [40,47]. Podawany wielokrotnie nasila transmisję serotoninerpiczną przez odciążanie postsynaptycznych receptorów, które są bardziej wrażliwe niż autoreceptory, co prowadzi do funkcjonalnej desensytyzacji tych ostatnich [40].

Również ritanseryna – antagonist receptorów serotoninerpicznych typu 5-HT<sub>2</sub>, która obniżała spożycie alkoholu u zwierząt doświadczalnych [76], w próbach klinicznych nie poprawiała istotnie wyników terapii [48].

W leczeniu alkoholików typu B obiecujące wyniki wykazał ondansetron (antagonista receptorów 5-HT<sub>3</sub>), który redukowało spożycie etanolu w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo [52,58].

Powyższe wyniki badań wskazują, że zastosowanie w ZZA leków modulujących transmisję serotoninerpiczną jest skorelowane z podtypem alkoholizmu. Dlatego w klasyfikacji do terapii ważne jest uwzględnienie genotypu pacjentów oraz dalsze poznawanie mechanizmów działania tych leków na poziomie molekularnym.

Kolejnym układem odgrywającym istotną rolę w mechanizmach rozwoju uzależnienia jest układ opioidowy, modulujący działanie etanolu. Podanie go zwierzętom laboratoryjnym zwiększa stężenie β-endorfiny w jądrze półleżącym przegrody [72], a antagonist receptorów opioidowych naltrekson hamuje ten efekt [109]. Zaobserwowano, że u myszy pozbawionych genu kodującego receptor opioidowy typu μ nie występuje samopodawanie alkoholu [93]. Z przeprowadzonej metaanalizy wynika, że naltrekson zmniejsza ryzyko nawrotów, jednak zależało to od prawidłowego stosowania leku [9]. W badaniu COMBINE (n=1383)

naltrekson (100 mg/dobę) zmniejszał liczbę ostrych incydentów picia w porównaniu z grupą kontrolną [4]. Podobnie w innym wieloosrodkowym badaniu trwającym 24 tygodnie obserwowano znaczące zmniejszenie liczby ostrych incydentów alkoholowych u pacjentów otrzymujących 380 mg naltreksonu w postaci dépôt. Jednakże po dwukrotnie mniejszej dawce leku nie uzyskano tego efektu [33].

Dotychczasowe możliwości farmakoterapii ZZA charakteryzuje mała skuteczność, co przekłada się na dużą liczbę nawrotów picia. Dlatego też poszukuje się leków o nowych mechanizmach działania ze szczególnym uwzględnieniem roli neuroprzekazników układu glutaminianergicznego. Niniejsza praca jest przeglądem badań dotyczących znaczenia tego układu w mechanizmie rozwoju uzależnienia od alkoholu oraz poszukiwaniu nowych możliwości terapeutycznych.

#### **ROLA UKŁADU GLUTAMINIANERICZNEGO W PATOGENEZIE ZESPÓŁU ZALEŻNOŚCI ALKOHOLOWEJ**

Neurony układu glutaminianergicznego są najliczniejszą grupą w ośrodkowym układzie nerwowym, a ich projekcje oraz neuroprzekazniki uczestniczą w 70% transmisji międzyneuronalnych sygnałów [34]. Kwas glutaminowy bierze udział nie tylko w szybkiej transmisji synaptycznej, ale odgrywa też istotną rolę w procesach uczenia się i zapamiętywania, zmianach neuroadaptacyjnych komórek czy nocyciepcji [12,16]. Jednak hiperfunkcja tego układu leży u podstaw procesu ekscytotoksyczności i może doprowadzić do śmierci komórek nerwowych [24,67]. Projekcje glutaminianergiczne łączą wiele struktur mózgowych [34], w tym także układ nagrody. Wydaje się, że interakcje między glutaminianem i dopamina w tym układzie, podobnie jak udział glutaminianu w procesach plastyczności neuronalnej, odgrywają istotną rolę w mechanizmach rozwoju uzależnienia.

Glutaminian wpływa zarówno na glutaminianergiczne receptory jonotropowe, jak i metabotropowe. W zależności od rodzaju agonisty łączącego się z receptorem jonotropowym wyróżnia się receptory NMDA, AMPA oraz kainianowe. Pobudzenie postsynaptycznych receptorów jonotropowych powoduje otwarcie kanału jonowego i napływ wapnia do wnętrza komórki, wyzwala jej potencjał czynnościowy. Z napływem jonów wapnia wiąże się aktywacja wielu wewnątrzkomórkowych enzymów np. kinazy białkowej A (PKA), kinaz z rodziny MAPK czy kalmoduliny, które pobudzając czynniki transkrypcyjne mogą się przyczynić do zmiany funkcji i aktywności receptorów glutaminianergicznych, co z kolei leży u podstaw procesów plastyczności neuronalnej [34].

Receptory NMDA są zbudowane z podjednostki NR1 oraz kombinacji podjednostek NR2A-D i NR3A bądź NR3B. Każda z podjednostek składa się z 4 transmembranowych domen oznaczonych kolejno M1-M4, N-końca położonego zewnątrzkomórkowo i C-końca położonego wewnątrz komórki. Agonista wiąże się do miejsca na podjednostce NR2, a koagonista NR1 [46].

Receptory AMPA, podobnie jak NMDA są tetramerycznymi białkowymi kompleksami tworzącymi kanał jonowy. Kompleksy złożone z podjednostek GluR1-GluR2 oraz

GluR2-GluR3 dominują w komórkach piramidowych hipokampa [65].

Receptory kainianowe są receptorami postsynaptycznymi, lecz przypuszcza się, że w obszarze CA1 hipokampa występują też jako presynaptyczne. Zlokalizowano je głównie w korze nowej, korze obręczy, jądrze ogoniastym, rejonie CA3 hipokampa, wzgórzu i podwzgórzu, w warstwie granularnych komórek mózdzku oraz w siatkówce oka [11,18].

Glutaminianergiczne receptory metabotropowe związane z rodziną białek G, wpływają na poziom cAMP oraz fosfatydyloinozytolu w komórce. Wyróżniono wśród nich co najmniej osiem podtypów (mGluR1-mGluR8), które ze względu na cechy charakterystyczne i właściwości farmakologiczne podzielono na 3 grupy.

Receptory grupy I (mGluR1, mGluR5) – umiejscowione postsynaptycznie na błonie neuronu, modulują aktywność PLC, która katalizuje hydrolizę fosfatydyloinozytolu do IP<sub>3</sub> i DAG. IP<sub>3</sub> zwiększa uwalnianie wewnątrzkomórkowych jonów wapnia, a DAG aktywuje kinazę typu C. Zaobserwowano, że w hipokampie, w synapsach pomiędzy włóknami szlaku mszystego, a dendrytami piramidowych komórek obszaru CA3, receptory mGluR1 mogą aktywować tyrozynową kinazę z rodziny Src bez udziału białka G. Receptory grupy II (mGluR2, mGluR3) – zmniejszają wewnątrzkomórkowe stężenie cAMP przez hamowanie aktywności cykazy adenylanowej. Receptory grupy III (mGluR4, mGluR6, mGluR7, mGluR8) – podobnie jak grupy II, również hamują aktywność cAMP, jednak różnią się powinowactwem do agonistów i antagonistów [17].

Aktywacja metabotropowych receptorów glutaminianergicznycy nasila aktywność fosfolipaz D i A<sub>2</sub>, co zwiększa wydzielanie kwasu arachidonowego w korowych astrocytach. Receptory te mogą również wpływać na funkcję kanałów jonowych zależnych i niezależnych od potencjału oraz receptorów jonotropowych [17].

Poza pobudzającym wpływem na kanały jonowe, receptory mGluR działają też bezpośrednio hamująco, czego przykładem jest indukcja hiperpolaryzacji w neuronach boczno-podstawnej części jądra migdałowatego, spowodowana otwarciem kanałów potasowych. Natomiast aktywacja metabotropowych receptorów glutaminianergicznycy w neuronach korowych zmniejsza przepływ jonów wapnia przez kanały typu L, nie wpływając na przewodnictwo kanałów typu N. Odwrotna sytuacja zachodzi w piramidowych komórkach obszaru CA3 hipokampa, neuronach prądkowia i płatach korowych, gdzie po aktywacji receptorów mGluR następuje zmniejszenie przepływu jonów wapniowych przez kanały typu N, bez wpływu na typ L kanału [17].

Oddziaływanie agonisty na receptory mGluR grupy I powoduje desensytyzację związaną z nasileniem hydrolizy fosfatydyloinozytolu. Wykazano, że aktywacja PKC indukuje fosforylację receptora, co odgrywa znaczącą rolę w procesie rozwoju desensytyzacji. Fosforylacja przez PKC receptorów grupy II i III hamuje ich zdolność do modulacji synaptycznej transmisji glutaminianergicznej. Ponadto aktywacja PKC zaburza również zdolność receptorów grupy II do hamowania kanałów wapniowych [17].

Glutaminianergiczne receptory metabotropowe wraz z receptorami NMDA uczestniczą również w procesie powstawania plastyczności synaptycznej (uczenie się, zapamiętywanie) w obszarze CA1 hipokampa [96]. Riedel i wsp. [90] wykazali, że myszy pozbawione genu kodującego receptory mGluR1 i mGluR5 cechuje występowanie zaburzeń pamięciowych. Niestety, aktywacja tych receptorów może też powodować nasilenie procesów ekscytotoksyczności [17].

#### **WPLYW ETANOLU NA AKTYWNOŚĆ JONOTROPOWYCH RECEPTORÓW GLUTAMINIANERGICZNYCH**

Dotychczasowe badania dostarczyły wielu danych potwierdzających hamujący wpływ alkoholu etylowego na aktywność układu glutaminianergicznego [3,65,78,81]. Początkowo sądzono, że dotyczy on tylko receptorów NMDA, później wykazano, że obejmuje również receptory glutaminianergiczne typu metabotropowego oraz kainianowe [18].

Pojedyncza dawka etanolu hamuje aktywność wszystkich trzech podtypów jonotropowych receptorów glutaminianergicznycy: NMDA [1,97], AMPA [105] oraz kainianowych [11,65], chociaż największy potencjał hamujący wykazano w stosunku do receptorów NMDA [65]. Dużą wrażliwość na etanol wykazują receptory NMDA znajdujące się w jądrze półleżącym przegrody [70], hipokampie [65,89], korze mózgowej [105], mózdzku [85], obszarze nakrywki brzusznej [2,99] oraz jądrze migdałowatym [92,111] – strukturach związanych z układem nagrody.

W badaniach receptorów NMDA, wykazano, że receptory zawierające podjednostki NR2A i NR2B były bardziej wrażliwe na hamujące działanie etanolu w porównaniu z zawierającymi podjednostki NR2C i NR2D [1].

Wpływ etanolu na receptory NMDA jest sumą dwóch przeciwstawnych efektów. Pierwszy, powoduje obniżenie aktywności receptorów NMDA przez bezpośredni hamujący wpływ na postsynaptyczny potencjał pobudzający (niekompetycyjna inhibicja) [65,105]. Drugi prowadzący pośrednio do wzrostu aktywności NMDA przez fosforylację podjednostek NR2B z udziałem białek DARPP – 32 [70], RACK1 [108] i kinazy tyrozynowej Fyn [3,78]. Na hamujące działanie etanolu wpływa również stężenie jonów Mg<sup>2+</sup> oraz glicyny. Wykazano, że infuzja glicyny do komórek ziarnistych mózdzku istotnie zmniejszała to działanie [88].

Długotrwała ekspozycja na etanol zwiększa aktywność receptorów NMDA poprzez nasiloną ekspresję genów kodujących białka receptorowe, co powoduje zwiększenie ich gęstości na powierzchni błony komórkowej [39,45]. Houghbol i wsp. [39] określili stopień hamowania receptorów NMDA przez antagonistę MK – 801 w neuronach przodomózgowia szczurów poddanych 84 h intoksykacji alkoholowej. W chwili odstawienia etanolu, stopień wiązania MK-801 nie różnił się od grupy kontrolnej. Po 12 i 36 h abstinencji zaobserwowano znaczący wzrost wiązania antagonisty odpowiednio o 49 i 73% w porównaniu z wartością początkową. Wyniki te wskazują, że receptory NMDA uczestniczą w rozwoju nadreaktywności neuronów w OUN obserwowanej w przebiegu zespołu abstynencyjnego, która wydaje się zwiększać w czasie.

Wzrost aktywności receptorów NMDA w czasie długotrwałej ekspozycji na alkohol jest prawdopodobnie związany ze wzrostem ekspresji podjednostek NR2A, NR2B i NR1 tych receptorów [21,30]. Floyd i wsp. [30] badając ekspresję mRNA w boczno-podstawnym obszarze jądra migdałowego u szczurów przewlekle otrzymujących etanol, wykazali zwiększoną ekspresję podjednostki NR1. Ponadto obserwowano zwiększoną ekspresję podjednostek NR2B, NR2A i NR1 w korze mózgowej oraz hipokampie szczurów i myszy [31,41]. W innych badaniach na neuronach korowych wykazano wzrost ekspresji mRNA podjednostki NR2B, a brak wpływu na podjednostki NR1 i NR2A [38,45]. Ostatnia analiza Roberto i wsp. [91] wykazała znaczący wzrost ekspresji podjednostek NR1 i NR2B w jądrze migdałowym u szczurów podczas długotrwałej ekspozycji na etanol oraz po jego odstawieniu.

Mechanizm wpływu etanolu na zmiany w ekspresji poszczególnych podjednostek nie jest do końca poznany. Ze względu na różne izoformy podjednostki NR1, trudno określić dokładny mechanizm zwiększonej ekspresji po długotrwałej ekspozycji na etanol. W badaniu Jina i Woodwarda [46] każdą z ośmiu izoform podjednostki NR1 połączono z poszczególnymi izoformami podjednostki NR2, uzyskując 32 kombinacje, które transfekowano do komórek HEK 293. Uzyskane wyniki świadczyły o wrażliwości wszystkich badanych kombinacji, jednak stopień inhibicji znacząco się różnił.

Rivindran [73] uważa, że u myszy w czasie przewlekłego działania etanolu nastąpił wzrost demetylacji genu kodującego podjednostkę NR2B, co może być przyczyną zwiększonej ekspresji tej podjednostki.

Wzmacniające właściwości etanolu mogą zależeć od zwiększonej ekspresji podjednostki NR1 w jądrze migdałowym i VTA [30,83]. Ortiz i wsp. [83] zbadali wpływ etanolu podawanego przewlekle na poziom ekspresji podjednostek receptorów glutaminianergicznych i GABA-ergicznych w VTA. Wykazali oni zwiększoną ekspresję podjednostek NR1 oraz GluR1 tworzących receptory AMPA, a obniżoną podjednostek GABAA. Floyd i wsp. [30] zaobserwowali zwiększoną ekspresję NR1 w boczno-podstawnym obszarze jądra migdałowego.

Wiadomo, że zwiększona ekspresja podjednostek receptorowych układu glutaminianergicznego jest związana z rozwojem nadreaktywności ośrodkowego układu nerwowego. Dlatego też po odstawieniu etanolu stosowanego przewlekle obserwuje się objawy zespołu abstynencyjnego, takie jak niepokój, drażliwość, rzadziej drgawki. Są one istotnym czynnikiem decydującym o tzw. wzmocnieniu negatywnym motywującym do nawrotu w celu ich uniknięcia. Obecnie uwaga badaczy koncentruje się nad dokładnym wyjaśnieniem mechanizmu nawrotów. Istotne znaczenie w ich generowaniu ma niepokój, czy szerzej zaburzona sfera emocjonalna. Strukturą odpowiedzialną w dużym stopniu za procesy emocjonalne jest podstawno-boczne. Wykazano, że u szczurów jest ono zaangażowane w powstawanie zachowań poszukiwawczych [22] oraz poziom niepokoju w przebiegu zespołu odstawiennego [102], natomiast u ludzi w powstawanie głodu alkoholowego [15]. W badaniach *in vitro* na skrawkach jądra migdałowego zarówno zwierząt przewlekle otrzymujących alkohol, jak

i po jego odstawieniu, wykazano znaczny wzrost gęstości receptorów NMDA [60,92]. Ponadto autorzy ci stwierdzili, że przewlekłe spożywanie alkoholu zwiększa amplitudę i częstość występowania spontanicznych potencjałów pobudzających wywołanych aktywacją receptorów AMPA, co może się objawiać występowaniem drgawek w okresie abstynencji. Wykazano także, że nadmierna aktywacja receptorów AMPA w jądrze migdałowym ma istotne znaczenie w warunkowaniu nagradzających właściwości etanolu [111]. W badaniach *in vitro*, obserwowali wzrost pobudzenia receptorów AMPA w neuronach jądra migdałowego szczurów (wykazujących preferencję miejsca) w odpowiedzi na ostrą i przewlekłą ekspozycję na etanol. Wyniki te sugerują, że wzrost glutaminianergicznej transmisji synaptycznej w neuronach jądra migdałowego może być czynnikiem odpowiedzialnym za indukowanie przez alkohol zachowań nagradzających.

#### WPLYW ETANOLU NA FUNKCJĘ METABOTROPOWYCH RECEPTORÓW UKŁADU GLUTAMINIANERGICZNEGO

Etanol wpływa na aktywność układu glutaminianergicznego także przez hamowanie receptorów metabotropowych, zwłaszcza z grupy I. Jest to wynikiem ich desensytyzacji – procesu, którego rozwój w znacznym stopniu zależy od aktywności kinazy białkowej C. Aktywowana przez substrat kinaza fosforyluje receptor metabotropowy, a to zapoczątkowuje serię oscylacyjnych zmian stężenia jonów wapnia w cytosolu i pobudzenie komórki receptorowej. W konsekwencji dochodzi do zmniejszenia wrażliwości receptora, a następnie zablokowania jego czynności, co ostatecznie ma chronić go przed nadmiernym pobudzeniem [77].

Końcowa odpowiedź receptora na poziomie wewnątrzkomórkowym zależy od identyfikacji przez PKC docelowej białka receptorowego, a dokładniej pojedynczego aminokwasu, umiejscowionego w zasięgu domeny receptora. W przypadku pobudzenia przez sam glutaminian podtypu mGluR5 receptora, jest to treonina w pozycji 840 [54].

Minami i wsp. [77] wykorzystując oocyty żab z rodzaju *Xenopus*, wykazali że etanol silniej hamuje aktywność receptorów podtypu mGluR5 niż mGluR1. Autorzy wiążą to z obecnością w podtypie mGluR5 receptora miejsca fosforylacji dla PKC-Ser890, a jego brakiem w podtypie mGluR1.

Wskazuje się również, że stosunkowo szybki rozwój desensytyzacji receptora podtypu mGluR5 może wynikać z jego fosforylacji przez PKC w kilku miejscach uchwytu. Może to różnicować dynamikę regulacji procesów, przebiegających z udziałem tych receptorów, a zwłaszcza plastyczności synaptycznej oraz ekscytotoksyczności [36].

Przewlekle podawanie etanolu hamuje również aktywność fosfolipazy C. W rezultacie dochodzi do zmniejszenia gęstości receptorów metabotropowych, zwłaszcza podjednostek mGluR1 i mGluR5 w hipokampie, co leży u podstaw zaburzeń kognitywnych [95].

Chiamulera i wsp. [13] wykazali, że glutaminianergiczne receptory metabotropowe odgrywają zasadniczą rolę we wzmacniających właściwościach kokainy. W grupie myszy pozbawionych genu kodującego receptor mGluR5 nie zaobserwowano samopodawania kokainy oraz pobudzenia

motorycznego. Wykazano również, że antagoniści receptorów mGluR należących do grupy I działają przeciwbólowo [95], przeciwlękowo [98,100] oraz mają właściwości neuroprotektcyjne [69]. Skłoniło to do badań nad ich udziałem w mechanizmach uzależnienia.

Schroeder i wsp. [94] stwierdzili, że antagonist receptorów mGluR5, 2-metylo-6-(fenyloetylo)-pirydyna (MPEP) nie redukuje samopodawania etanolu u szczurów kontrolnych, podczas gdy zmniejsza je u preferujących etanol. Backstrom i wsp. [5] zaobserwowali natomiast znaczną redukcję zachowań poszukiwawczych (nawroty) i zmniejszenie spożycia alkoholu. Cowen i wsp. [19] wykazali, że antagonist receptorów mGluR5-3-[(2-metylo-1,3-tiazolo-4-yl)etynyl]-pirydyna (MTEP) zmniejsza samopodawanie oraz spożycie u szczurów preferujących etanol. Lominac i wsp. [64] porównali wpływ antagonistów mGluR5 (MPEP) i mGluR1 (CPCCPOEt) na nagradzające właściwości etanolu u myszy C57BL/6J preferujących alkohol. Obydwaj antagoniści (0–10 mg/kg m.c.) zmniejszyli ilość samopodawania etanolu, a zastosowanie ich w największej dawce (10 mg/kg m.c.) obniżało również preferencję miejsca.

Powyższe wyniki sugerują, że użycie MPEP i MTEP w terapii uzależnienia alkoholowego może znacznie obniżyć jego spożycie, nagradzające efekty i zmniejszyć prawdopodobieństwo nawrotu po okresie abstynencji.

Olive'a i wsp. [82] wykazali, że podanie MPEP myszom preferującym etanol (C57B1/6) znacznie obniżało jego spożycie w przeciwieństwie do myszy pozbawionych genu kodującego izoformę fosfokinazy C – PKCε. Gass i wsp. [35] stwierdzili, że blokada receptorów mGluR5 w jądrze migdałowatym u szczurów z genem kodującym białko PKCε znacząco redukowało nagradzające właściwości etanolu w porównaniu z grupą zwierząt pozbawionych tego genu. Wydaje się, że hamowanie wpływu MPEP na aktywność mGluR polega na zmniejszeniu fosforylacji tego receptora, która odbywa się z udziałem izoenzymu kinazy PKCε.

Należy również podkreślić modulacyjny wpływ receptorów mGluR na aktywność receptorów NMDA. Aktywacja receptorów mGluR5 z udziałem PKC zwiększa synaptyczną transmisję jonotropowych receptorów NMDA [42,61]. Wskazuje to, że hamowanie receptorów mGluR5 może osłabiać glutaminianergiczną transmisję poprzez receptory NMDA, a tym samym zmniejszać nadreaktywność tego układu w okresie abstynencji.

Podobnie jak receptory mGluR5, również mGluR2 i mGluR3 są umiejscowione w regionach mezolimbiczno-korowych mózgu, zarówno post- jak i presynaptycznych [106]. Xi i wsp. [106] za pomocą badań mikrodializacyjnych *in vivo* wykazali, że pobudzenie receptorów mGluR2 i mGluR3 zmniejsza stężenie zewnątrzkomórkowego glutaminianu w NAc. Linden i wsp. [62] wykazali u myszy zależne od dawki działanie anksjolityczne LY354740 – agonisty receptorów mGluR2 i mGluR3. Natomiast u zwierząt pozbawionych genu receptorów mGluR2/3 nie obserwowali tego efektu.

Wpływ agonistów mGluR2 i mGluR3 na głód narkotykowy badali Baptista i wsp. [7] potwierdzając ich hamujący wpływ u szczurów uzależnionych od kokainy. Natomiast

Backstrom i wsp. [6] zaobserwowali zmniejszenie nagradzających i wzmacniających właściwości etanolu (zmniejszenie samopodawania i zachowań poszukiwawczych) po zastosowaniu u szczurów agonisty mGluR2/3 – LY379268.

Niestety, agoniści receptorów mGluR2 i mGluR3 mogą pogarszać procesy kognitywne zachodzące w hipokampie. Higgins i wsp. [44] zastosowali agonistę receptora mGluR2 – LY354740 oraz antagonistę LY341495 u myszy pozbawionych genu tego receptora. Wykazali, że agonista silnie redukował postsynaptyczne potencjały w strukturach hipokampa jedynie u myszy typu dzikiego.

Przedstawione wyniki badań dotyczących roli układu glutaminianergicznego w patogenezie uzależnienia od alkoholu inspirować do poszukiwań leków, które mogłyby modulować zaburzoną na skutek rozwoju uzależnienia transmisję glutaminianergiczną. Dotychczas mamy dwa leki o mechanizmach działania związanych z tą transmisją i potwierdzonej skuteczności klinicznej – stosowany już akamprozat oraz topiramate lek przeciwpadaczkowy nowej generacji.

#### AKAMPROZAT – ANTAGONISTA RECEPTORÓW NMDA

Mechanizm działania akamprozatu wiąże się z hamowaniem aktywności receptorów NMDA [63] oraz modulującym wpływem na metabotropowe receptory mGluR5. W badaniach laboratoryjnych lek obniża spożycie etanolu [8], zmniejsza aktywność układu dopaminergicznego w jądrze półleżącym przegrody podczas okresu abstynencji [20] oraz redukuje aktywność napięciowozależnych kanałów wapniowych [87].

Większość wyników badań klinicznych dotyczących skuteczności stosowania akamprozatu w terapii zespołu uzależnienia alkoholowego pochodzi z Europy. W 2004 r. Mann i wsp. [71] opublikowali metaanalizę 17 badań, w których łącznie uczestniczyło 4087 uzależnionych od alkoholu. Wykazano, że u pacjentów stosujących akamprozat współczynnik abstynencji był wyższy niż w grupie placebo. W przeciwieństwie do badań europejskich, przeprowadzone w Ameryce nie wykazały skuteczności akamprozatu przewyższającej placebo [74]. Również w wieloośrodkowych badaniach COMBINE nie wykazano korzyści terapeutycznych u osób stosujących akamprozat [4]. Jednak mimo tych rozbieżności w 2004 r. FDA wpisała akamprozat na listę leków stosowanych w leczeniu ZZA. Sądzi się, że rozbieżności w wynikach badań mogły być spowodowane różnicami populacji europejskiej i amerykańskiej, stopniem zaawansowania choroby oraz wiekiem pacjentów uczestniczących w badaniach. Niezbędne są dalsze próby wyjaśnienia, które grupy typologiczne osób uzależnionych, poddane terapii akamprozatem mogą odnieść największe korzyści.

Nadzieje na nową farmakoterapię ZZA wzbudziło połączenie akamprozatu z naltreksonem. Kiefer i wsp. [55] w 12-tygodniowym randomizowanym badaniu z podwójną ślepą próbą z udziałem 160 pacjentów wykazali znacząco lepsze wyniki w grupie poddanej terapii złożonej w porównaniu z otrzymującą akamprozat. Korzyści wynikały ze wzrostu liczby dni abstynencji i wydłużenia czasu do wystąpienia nawrotu picia, aczkolwiek nie przewyższały uzyskanych w grupie otrzymującej sam naltrekson.

W innym 12-tygodniowym badaniu klinicznym z udziałem 236 uzależnionych Feeney i wsp. [29] wykazali lepszą skuteczność terapii złożonej w stosunku do obserwowanej dla każdego z leków. Miarą skuteczności był istotnie zwiększony współczynnik abstynencji. Zaletą stosowania politerapii jest również profil farmakokinetyczny obu leków. Johnson [51] wykazał, że akamprozat zwiększa stężenie naltreksonu we krwi, co wydłuża czas i poprawia skuteczność działania leku.

## TOPIRAMAT – ANTAGONISTA RECEPTORÓW KAINIANOWYCH ORAZ AMPA

Mechanizm działania topiramatu jest wielokierunkowy – polega na bezpośrednim hamowaniu aktywności receptorów AMPA i KA [37] oraz pośrednim hamowaniu receptorów NMDA, indukowaniu aktywności receptorów GABAA poprzez wiązanie się z miejscem nieswoistym dla benzodiazepin [104], blokowaniu bramkowanych napięciem kanałów wapniowych typu L i systemu przekaźników II rodzaju [110], redukcji aktywności kanałów sodowych [101] oraz aktywacji przewodnictwa kanałów potasowych [43].

W badaniach u myszy C57BL/6J topiramat (50 mg/kg m.c.) zmniejszał ilość spożywanego alkoholu, jednakże po mniejszych dawkach leku, nie zaobserwowano tego efektu [32]. Lynch i wsp. [66] wykazali, że podanie topiramatu szczerom preferującym etanol, znacząco obniżało jego spożycie w porównaniu z grupą kontrolną. W badaniach przeprowadzonych na myszach Swiss-Webster potwierdzono działanie anksjolityczne topiramatu w dawce 20 mg/kg m.c. i przeciwdrgawkowe w dawce 10 i 20 mg/kg m.c. [28]. Farook i wsp. [27] podając myszom z linii C57BL/6J topiramat w dawkach 10–30 mg/kg m.c. (w warunkach indukowanego stresu) wykazali znaczącą redukcję spożycia alkoholu w porównaniu do grupy kontrolnej. Wyniki te sugerują, że topiramat może wydłużać okres abstynencji oraz zmniejszać ryzyko nawrotów spowodowanych czynnikami stresowymi, a także łagodzić objawy zespołu abstynencyjnego.

W 12-tygodniowych randomizowanych badaniach klinicznych z podwójną ślepą próbą [n=150] Johnson i wsp. [50] podając topiramat w dawce 300 mg/dobę zaobserwowali redukcję głodu alkoholowego, zmniejszenie częstotliwości kompulsywnego picia i poprawę jakości życia pacjentów w porównaniu z grupą kontrolną. W kolejnych latach Johnson i wsp. [49] oraz Ma i wsp. [68] stosując u osób uzależnionych topiramat (300 mg/dobę) potwierdzili jego znaczącą przewagę w porównaniu do grup otrzymujących placebo. Metaanaliza randomizowanych, wielośrodkowych badań z podwójną ślepą próbą przeprowadzonych

w USA wykazała zmniejszenie liczby dni „ciężkiego” picia u osób otrzymujących topiramat w dawce 300 mg/dobę, w porównaniu z grupą kontrolną. Działania niepożądane, tj. parestezje, zaburzenia smaku, brak apetytu, czy trudności z koncentracją, mimo że występowały częściej w grupie otrzymującej lek, nie przyczyniły się do zaprzestania jego stosowania [53].

## PODSUMOWANIE

Z przedstawionego przeglądu literatury wynika, że wpływ etanolu na przekaźnictwo glutaminianergiczne jest bardzo złożony i wynika nie tylko z bezpośredniego działania receptorowego, ale także ze zmian na poziomie molekularnym w ekspresji genów i wielu białek. Wyznacza to nowy kierunek poszukiwań leków, które poprawiłyby efekty terapii. Skuteczności akamprozatu upatruje się głównie w zakresie redukcji objawów występujących po odstawieniu alkoholu, co przekłada się na wydłużenie okresu abstynencji. Mimo bardzo dobrych wyników badań na zwierzętach i wpisania akamprozatu na listę leków stosowanych w leczeniu uzależnienia alkoholowego przez FDA, lek ten nadal nie ma jednoznacznie potwierdzonej skuteczności klinicznej. Wyjaśnić należy różnice w wynikach między populacją amerykańską i europejską w celu wyłonienia genotypu czy innych czynników decydujących o wrażliwości na akamprozat. W wielośrodkowych badaniach klinicznych wykazano, że terapia skojarzona z antagonistą receptorów opioidowych – naltreksonem poprawia skuteczność samego akamprozatu.

Obiecujące wyniki badań przedklinicznych, a następnie klinicznych uzyskano po zastosowaniu topiramatu. Jego wielokierunkowy mechanizm działania pozwolił osiągnąć zmniejszenie właściwości nagradzających alkoholu, obniżenie głodu alkoholowego, wydłużenie okresu abstynencji oraz zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia nawrotów.

Nowe możliwości w terapii ZZA może stworzyć zastosowanie antagonistów metabotropowych receptorów należących do grup I oraz II. Podanie selektywnych antagonistów receptora mGluR5 znacząco obniża spożycie alkoholu oraz jego nagradzające i uzależniające właściwości, co może zmniejszać prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotów. Zastosowanie agonistów autoreceptorów mGluR2 i mGluR3 znacząco redukowało aktywność motoryczną i niepokój u zwierząt doświadczalnych w okresie zespołu abstynencyjnego, obniżało występowanie głodu alkoholowego i zmniejszało nagradzające właściwości alkoholu. Jednakże badania tych środków pozostają nadal w fazie prób przedklinicznych.

## PIŚMIENICTWO

- [1] Allgaier C.: Ethanol sensitivity of NMDA receptors. *Neurochem. Int.*, 2002; 41: 377–382
- [2] Allgaier C., Scheibler P., Muller D., Feuerstein T.J., Illes P.: NMDA receptor characterization and subunit expression in rat cultured mesencephalic neurons. *Br. J. Pharmacol.*, 1999; 126: 121–130
- [3] Anders D.L., Blevins T., Sutton G., Chandler L.J., Woodward J.J.: Effects of c-Src tyrosine kinase on ethanol sensitivity of recombinant NMDA receptors expressed in HEK 293 cells. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 1999; 23: 357–362
- [4] Anton R.F., O'Malley S.S., Ciraulo D.A., Cisler R.A., Couper D., Donovan D.M.: Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence – The COMBINE Study: a randomized controlled trial. *J. Am. Med. Assoc.*, 2006; 295: 2003–2017
- [5] Backstrom P., Bachteler D., Koch S., Hyytia P., Spanagel R.: mGluR5 antagonist MPEP reduces ethanol-seeking and relapse behavior. *Neuropsychopharmacology*, 2004; 29: 921–928
- [6] Backstrom P., Hyytia P.: Suppression of alcohol self-administration and cue-induced reinstatement of alcohol seeking by the mGlu2/3 receptor agonist LY379268 and the mGlu8 receptor agonist (S)-3,4-DCPG. *Eur. J. Pharmacol.*, 2005; 528: 110–118

- [7] Baptista M.A., Martin-Fardon R., Weiss F.: Preferential effects of the metabotropic glutamate 2/3 receptor agonist LY379268 on conditioned reinstatement versus primary reinforcement: comparison between cocaine and a potent conventional reinforcer. *J. Neurosci.*, 2004; 24: 4723–4727
- [8] Boismare F., Daoust M., Moore N., Saligaut C., Lhuintre J.P., Chretien P.: A homotaurine derivative reduces the voluntary intake of ethanol by rats: are cerebral GABA receptors involved? *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1984; 21: 787–789
- [9] Bouza C., Angeles M., Munoz A., Amate J.M.: Efficacy and safety of naltrexone and acamprosate in the treatment of alcohol dependence: a systematic review. *Addiction*, 2004; 99: 811–828
- [10] Boyce-Rustay J.M., Wiedholz L.M., Millstein R.A., Carroll J., Murphy D.L., Daws L.C.: Ethanol-related behaviors in serotonin transporter knockout mice. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 2006; 30: 1957–1965
- [11] Carta M., Ariwodola O.J., Weiner J.L., Valenzuela C.F.: Alcohol potently inhibits the kainite receptor-dependent excitatory drive of hippocampal interneurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003; 100: 6813–6818
- [12] Castellano C., Cestari V., Ciamei A.: NMDA receptors and learning and memory processes. *Current Drug Targets*, 2001; 2: 273–283
- [13] Chiamulera C., Epping-Jordan M.P., Zocchi A., Marcon C., Cottiny C., Tacconi S.: Reinforcing and locomotor stimulant effects of cocaine are absent in mGluR5 null mutant mice. *Nat. Neurosci.*, 2001; 4: 873–874
- [14] Chick J., Aschauer H., Hornik K.: Efficacy of fluvoxamine in preventing relapse in alcohol dependence: a one-year, double-blind, placebo-controlled multicentre study with analysis by typology. *Drug Alcohol Depend.*, 2004; 74: 61–70
- [15] Childress A.R., Mozley P.D., McElgin W., Fitzgerald J., Reivich M., O'Brien C.P.: Limbic activation during cue-induced cocaine craving. *Am. J. Psychiatry*, 1999; 156: 11–18
- [16] Chizh B.A., Headley P.M., Tzschentke T.M.: NMDA receptor antagonists as analgesics: focus on the NR2B subtype. *Trends Pharmacol. Sci.*, 2001; 22: 636–642
- [17] Conn P., Pin J.P.: Pharmacology and functions of metabotropic glutamate receptors. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1997; 37: 205–237
- [18] Costa E.T., Soto E.E., Cardoso R.A., Olivera D.S., Valenzuela C.F.: Acute effects of ethanol on kainate receptors in cultured hippocampal neurons. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 2000; 24: 220–225
- [19] Cowen M.S., Djouma E., Lawrence A.J.: The mGlu5 antagonist MTEP reduces ethanol self-administration in multiple strains of alcohol-preferring rats and regulates olfactory glutamatergic systems. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2005; 315: 590–600
- [20] Dahchour A., De Witte P., Bolo N., Nédélec J.F., Muzet M., Durbin P., Macher J.P.: Central effects of acamprosate. Part 1. Acamprosate blocks the glutamate increase in the nucleus accumbens microdialysate in ethanol withdrawn rats. *Psychiatry Res.*, 1998; 82: 107–114
- [21] Darstein M.B., Landwehrmeyer G.B., Feuerstein T.J.: Changes in NMDA receptor subunit gene expression in the rat brain following withdrawal from forced long-term ethanol intake. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 2000; 361: 206–213
- [22] Di Chara G.: Alcohol and dopamine. *Alcohol Health Res. World*, 1997; 21: 108–114
- [23] Di Ciano P., Everitt B.J.: Conditioned reinforcing properties of stimuli paired with self-administered cocaine, heroin or sucrose: implications for the persistence of addictive behaviour. *Neuropharmacology*, 2004; 47: 202–221
- [24] Dingledine R., Borges K., Bowie D., Traynelis S.F.: The glutamate receptor ion channels. *Pharmacol. Rev.*, 1999; 51: 7–61
- [25] Dongier M., Vachon L., Schwartz G.: Bromocriptine in the treatment of alcohol dependence. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 1991; 15: 970–977
- [26] Dundon W., Lynch K.G., Pettinati H.M., Lipkin C.: Treatment outcomes in type A and B alcohol dependence 6 months after serotonergic pharmacotherapy. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 2004; 28: 1065–1073
- [27] Farook J.M., Lewis B., Littleton J.M., Barron S.: Topiramate attenuates the stress-induced increase in alcohol consumption and preference in male C57BL/6J mice. *Physiol. Behav.*, 2009; 96: 189–193
- [28] Farook J.M., Morrell D.J., Lewis B., Littleton J.M., Barron S.: Topiramate (Topamax) reduces conditioning abstinence behaviours and handling-induced convulsions (HIC) after chronic administration of alcohol in Swiss-Webster mice. *Alcohol Alcohol.*, 2007; 42: 296–300
- [29] Feeney G.F., Connor J.P., Young R.M., Tucker J., McPherson A.: Combined acamprosate and naltrexone, with cognitive behavioural therapy is superior to either medication alone for alcohol abstinence: a single centres' experience with pharmacotherapy. *Alcohol Alcohol.*, 2006; 41: 321–327
- [30] Floyd D.W., Jung K.Y., McCool B.A.: Chronic ethanol ingestion facilitates N-methyl-D-aspartate receptor function and expression in rat lateral/basolateral amygdala neurons. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2003; 307: 1020–1029
- [31] Follsea P., Ticku M.K.: NMDA receptor upregulation: molecular studies in cultured mouse cortical neurons after chronic antagonist exposure. *J. Neurosci.*, 1996; 16: 2172–2178
- [32] Gabriel K.I., Cunningham C.L.: Effects of topiramate on ethanol and saccharin consumption and preferences in C57BL/6J mice. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 2005; 29: 75–80
- [33] Garbutt J.C., Kranzler H.R., O'Malley S.S., Gastfriend D.R., Pettinati H.M., Silverman B.L.: Efficacy and tolerability of long-acting injectable naltrexone for alcohol dependence: a randomized controlled trial. *J. Am. Med. Assoc.*, 2005; 293: 1617–1625
- [34] Gass J.T., Olive M.F.: Glutamatergic substrates of drug addiction and alcoholism. *Biochem. Pharmacol.*, 2008; 75: 218–265
- [35] Gass J.T., Olive M.F.: Role of protein kinase C epsilon (PKC $\epsilon$ ) in the reduction of ethanol reinforcement due to mGluR5 antagonism in the nucleus accumbens shell. *Psychopharmacology*, 2009; 204: 587–597
- [36] Gereau R.W., Heinemann S.F.: Role of protein kinase C phosphorylation in rapid desensitization of metabotropic glutamate receptor 5. *Neuron*, 1998; 20: 143–151
- [37] Gibbs J.W., Sombati S., DeLorenzo R.J., Coulter D.A.: Cellular actions of topiramate: blockade of kainate-evoked inward currents in cultured hippocampal neurons. *Epilepsia*, 2000; 41: S10–S16
- [38] Hardy P.A., Chen W., Wilce P.A.: Chronic ethanol exposure and withdrawal influence NMDA receptor subunit and splice variant mRNA expression in the rat cerebral cortex. *Brain Res.*, 1999; 819: 33–39
- [39] Haugbol S.R., Ebert B., Ulrichsen J.: Upregulation of glutamate receptor subtypes during alcohol withdrawal in rats. *Alcohol Alcohol.*, 2005; 40: 89–95
- [40] Hedlund L., Wahlström G.: Acute and long term effects of buspirone treatments on voluntary ethanol intake in a rat model of alcoholism. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 1999; 23: 822–827
- [41] Henniger M.S., Wotjak C.T., Holter S.M.: Long-term voluntary ethanol drinking increases expression of NMDA receptor 2B subunits in rat frontal cortex. *Eur. J. Pharmacol.*, 2003; 470: 33–36
- [42] Hermans E., Challiss R.A.: Structural, signalling and regulatory properties of the group I metabotropic glutamate receptors: prototypic family C G-protein-coupled receptors. *Biochem. J.*, 2001; 359: 465–484
- [43] Herrero A.I., Del Olmo N., Gonzalez-Escalada J.R., Solis J.M.: Two new actions of topiramate: inhibition of depolarizing GABA(A)-mediated responses and activation of apotassium conductance. *Neuropharmacology*, 2002; 42: 210–220
- [44] Higgins G.A., Ballard T.M., Kew J.N., Richards J.G., Kemp J.A., Adam G., Woltering T., Nakanishi S., Mutel V.: Pharmacological manipulation of mGlu2 receptors influences cognitive performance in the rodent. *Neuropharmacology*, 2004; 46: 907–917
- [45] Hu X.J., Follsea P., Ticku M.K.: Chronic ethanol treatment produces a selective upregulation of the NMDA receptor subunit gene expression in mammalian cultured cortical neurons. *Brain Res. Mol. Brain Res.*, 1996; 36: 211–218
- [46] Jin C., Woodward J.J.: Effects of 8 different NR1 splice variants on the ethanol inhibition of recombinant NMDA receptors. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 2006; 30: 673–679
- [47] Johnson B.A.: Role of the serotonergic system in the neurobiology of alcoholism: implications for treatment. *CNS Drugs*, 2004; 18: 1105–1118
- [48] Johnson B.A.: Update on neuropharmacological treatments for alcoholism: scientific basis and clinical findings. *Biochem. Pharmacol.*, 2008; 75: 34–56
- [49] Johnson B.A., Ait-Daoud N., Akhtar F.Z., Ma J.Z.: Oral topiramate reduces the consequences of drinking and improves the quality of life of alcohol-dependent individuals. *Arch. Gen. Psychiatry*, 2004; 61: 905–912
- [50] Johnson B.A., Ait-Daoud N., Bowden C.L., DiClemente C.C., Roache J.D., Lawson K., Javors M.A., Ma J.Z.: Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2003; 361: 1677–1685
- [51] Johnson B.A., O'Malley S.S., Ciraulo D.A., Roache J.D., Chambers R.A., Sarid-Segal O., Couper D.: Dose-ranging kinetics and behavioural pharmacology of naltrexone and acamprosate, both alone and combined, in alcohol-dependent subjects. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 2003; 23: 281–293



- [52] Johnson B.A., Roache J.D., Javors M.A., DiClemente C.C., Cloninger C.R., Prihoda T.J., Bordnick P.S., Ait-Daoud N., Hensler J.: Ondansetron for reduction of drinking among biologically predisposed alcoholic patients: a randomized controlled trial. *J. Am. Med. Assoc.*, 2000; 284: 963–971
- [53] Johnson B.A., Rosenthal N., Capece J.A., Wiegand F., Mao L., Beyers K., McKay A., Ait-Daoud N., Anton R.F., Ciraulo D.A., Kranzler H.R., Mann K., O'Malley S.S., Swift R.M.: Topiramate for the treating alcohol dependence: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2007; 298: 1641–1651
- [54] Kawabata S., Tsutsumi R., Kohara A., Yamaguchi T., Nakanishi S., Okuda M.: Control of calcium oscillation by phosphorylation of metabotropic glutamate receptors. *Nature*, 1996; 383: 89–92
- [55] Kiefer F., Jahn H., Tarnaske T., Helwig H., Briken P., Holzbach R., Kampf P., Stracke R., Baehr M., Naber D., Wiedemann K.: Comparing and combining naltrexone and acamprosat in relapse prevention of alcoholism: a double-blind, placebo-controlled study. *Arch. Gen. Psychiatry*, 2003; 60: 92–99
- [56] Koob G.F.: Neural mechanisms of drug reinforcement. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1992; 654: 171–191
- [57] Kostowski W.: Neurofizjologiczne mechanizmy uzależnień: znaczenie zachowań impulsywnych. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii*, 2005; 2: 93–102
- [58] Kranzler H.R., Pierucci-Lagha A., Feinn R., Hernandez-Avila C.: Effects of ondansetron in early- versus late-onset alcoholics: a prospective, open-label study. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 2003; 27: 1150–1155
- [59] Laaksonen E., Koski-Jännes A., Salaspuro M., Ahtinen H., Alho H.: A randomized, multicentre, open-label, comparative trial of disulfiram, naltrexone and acamprosat in the treatment of alcohol dependence. *Alcohol Alcohol.*, 2008; 43: 53–61
- [60] Läck A.K., Diaz M.R., Chappell A., DuBois D.W., McCool B.A.: Chronic ethanol and withdrawal differentially modulate pre- and postsynaptic function at glutamatergic synapses in rat basolateral amygdala. *J. Neurophysiol.*, 2007; 98: 3185–3196
- [61] Lecourtier L., Homayoun H., Tamagnan G., Moghaddam B.: Positive allosteric modulation of metabotropic glutamate 5 (mGlu5) receptors reverses N-methyl-D-aspartate antagonist-induced alteration of neuronal firing in prefrontal cortex. *Biol. Psychiatry*, 2007; 61: 739–746
- [62] Linden A.M., Shannon H., Baez M., Yu J.L., Koester A., Schoepp D.D.: Anxiolytic-like activity of the mGlu2/3 receptor agonist LY354740 in the elevated plus maze test is disrupted in metabotropic glutamate receptor 2 and 3 knock-out mice. *Psychopharmacology*, 2005; 179: 284–291
- [63] Littleton J., Ziegler W.: Pharmacological mechanisms of naltrexone and acamprosat in the prevention of relapse in alcohol dependence. *Am. J. Addict.*, 2003; 12: S3–S11
- [64] Lominac K.D., Kapanova Z., Hannun R.A., Patterson C., Middaugh L.D., Szumlanski K.K.: Behavioral and neurochemical interactions between Group 1 mGluR antagonists and ethanol: potential insight into their anti-addictive properties. *Drug Alcohol Depend.*, 2006; 85: 142–156
- [65] Lovinger D.M., White G., Weight F.F.: Ethanol inhibits NMDA activated ion current in hippocampal neurons. *Science*, 1989; 243: 1721–1724
- [66] Lynch W.J., Johnson B.A.: Effects of topiramate on alcohol consumption in the rat. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 2007; 31: 261A
- [67] Łazarewicz J.W., Salińska E.: Ekscytotoksyczność jako mechanizm neurodegeneracji i cel dla strategii terapeutycznych. *Neuroprotekcja, XX Zimowa Szkoła Instytutu Farmakologii PAN, Mogilany 2003*
- [68] Ma J.Z., Ait-Daoud N., Johnson B.A.: Topiramate reduces the harm of excessive drinking: implications for public health and primary care. *Addiction*, 2006; 101: 1561–1568
- [69] Makarewicz D., Duszczyk M., Gadamski R., Danysz W., Lazarewicz J.W.: Neuroprotective potential of group I metabotropic glutamate receptor antagonists in two ischemic models. *Neurochem. Int.*, 2006; 48: 485–490
- [70] Maldve R.E., Zhang T.A., Ferrani-Kile K., Schreiber S.S., Lippmann M.J., Snyder G.L., Fienberg A.A., Leslie S.W., Gonzales R.A., Morrisett R.A.: DARPP-32 and regulation of the ethanol sensitivity of NMDA receptors in the nucleus accumbens. *Nat. Neurosci.*, 2002; 5: 641–648
- [71] Mann K., Leher P., Morgan M.Y.: The efficacy of acamprosat in the maintenance of abstinence in alcohol dependent individuals: results of a meta-analysis. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 2004; 28: 51–63
- [72] Marinelli P.W., Quirion R., Gianoulakis C.: An *in vivo* profile of beta-endorphin release in the arcuate nucleus and nucleus accumbens following exposure to stress or alcohol. *Neuroscience*, 2004; 127: 777–784
- [73] Marutha Ravindran C.R., Ticku M.K.: Role of CpG islands in the up-regulation of NMDA receptor NR2B gene expression following chronic ethanol treatment of cultured cortical neurons of mice. *Neurochem. Int.*, 2005; 46: 313–327
- [74] Mason B.J., Goodman A.M., Chabac S., Leher P.: Effect of oral acamprosat on abstinence in patients with alcohol dependence in a double-blind, placebo-controlled trial: the role of patient motivation. *J. Psychiatr. Res.*, 2006; 40: 383–393
- [75] Mason G.A., Rezvani A.H., Grady D.R., Garbutt J.C.: The subchronic effects of the TRH analog TA-0910 and bromocriptine on alcohol preference in alcohol-preferring rats: development of tolerance and cross-tolerance. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 1994; 18: 1196–1201
- [76] Meert T.F.: Effects of various serotonergic agents on alcohol intake and alcohol preference in Wistar rats selected at two different levels of alcohol preference. *Alcohol*, 1993; 28: 157–170
- [77] Minami K., Gereau R.W.: Minami M., Heinemann S.F., Harris R.A., Niki, H.: Fyn kinase as a determinant of ethanol sensitivity: relation to NMDA receptor function. *Science*, 1997; 278: 689–701
- [79] Naranjo C.A., Poulos C.X., Bremner K.E., Lanctot K.L.: Citalopram decreases desirability, liking, and consumption of alcohol in alcohol-dependent drinkers. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1992; 51: 729–739
- [80] Naranjo C.A., Sellers E.M., Sullivan J.T., Woodley D.V., Kadlec K., Sykora K.: The serotonin uptake inhibitor citalopram attenuates ethanol intake. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1987; 41: 266–274
- [81] Nie Z., Madamba S.G., Siggins G.R.: Ethanol inhibits glutamatergic neurotransmission in nucleus accumbens neurons by multiple mechanisms. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1994; 271: 1566–1573
- [82] Olive M.F., McGeehan A.J., Kinder J.R., McMahon T., Hodge C.W., Janak P.H., Messing R.O.: The mGluR5 antagonist 6-methyl-2-(phenylethynyl)pyridine decreases ethanol consumption via a protein kinase C $\epsilon$ -dependent mechanism. *Mol. Pharmacol.*, 2005; 67: 349–355
- [83] Ortiz J., Fitzgerald L.W., Charlton M., Lane S., Trevisan L., Guitart X., Shoemaker W., Duman R.S., Nestler E.J.: Biochemical actions of chronic ethanol exposure in the mesolimbic dopamine system. *Synapse*, 1995; 21: 289–298
- [84] Pettinati H.M., Volpicelli J.R., Kranzler H.R., Luck G., Rukstalis M.R., Cnaan A.: Sertraline treatment for alcohol dependence: interactive effects of medication and alcoholic subtype. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 2000; 24: 1041–1049
- [85] Popp R.L., Dertien J.S.: Actin depolymerization contributes to ethanol inhibition of NMDA receptors in primary cultured cerebellar granule cells. *Alcohol*, 2008; 42: 525–539
- [86] Powell B.J., Campbell J.L., Landon J.F., Liskow B.I., Thomas H.M., Nickel E.J., Dale T.M., Penick E.C., Samuelson S.D., Lacoursiere R.B.: A double-blind, placebo-controlled study of nortriptyline and bromocriptine in male alcoholics subtyped by comorbid psychiatric disorders. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 1995; 19: 462–468
- [87] Putzke J., Spanagel R., Tolle T.R., Ziegler W.: The anti-craving drug acamprosat reduces c-fos expression in rats undergoing ethanol withdrawal. *Eur. J. Pharmacol.*, 1996; 317: 39–48
- [88] Rabe C.S., Tabakoff B.: Glycine site-directed agonists reverse the actions of ethanol at the N-methyl-D-aspartate receptor. *Mol. Pharmacol.*, 1990; 38: 753–757
- [89] Rezayof A., Sharifi K., Zarrindast M.R., Rassouli Y.: Modulation of ethanol state-dependent learning by dorsal, hippocampal NMDA receptors in mice. *Alcohol*, 2008; 42: 667–674
- [90] Riedel G.: Function of metabotropic glutamate receptor in learning and memory. *Trends Neurosci.*, 1996; 19: 219–224
- [91] Roberto M., Bajo M., Crawford E., Madamba S.G., Siggins G.R.: Chronic ethanol exposure and protracted abstinence alter NMDA receptors in central amygdala. *Neuropsychopharmacology*, 2006; 31: 988–996
- [92] Roberto M., Schweitzer P., Madamba S.G., Stouffer D.G., Parsons L.H., Siggins G.R.: Acute and chronic ethanol alter glutamatergic transmission in rat central amygdala: an *in vitro* and *in vivo* analysis. *J. Neurosci.*, 2004; 24: 1594–1603
- [93] Roberts A.J., McDonald J.S., Heyser C.J., Kieffer B.L., Matthes H.W., Koob G.F., Gold L.H.: Mu-opioid receptor knockout mice do not self-administer alcohol. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2000; 293: 1002–1008
- [94] Schroeder J.P., Overstreet D.H., Hodge C.W.: The mGluR5 antagonist MPEP decreases operant ethanol self-administration Turing maintenance and after repeated alcohol deprivations in alcohol-preferring (P) rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 2005; 179: 262–270

- [95] Sevostianova N., Danysz W.: Analgesic effects of mGlu1 and mGlu5 receptor antagonists in the rat formalin test. *Neuropharmacology*, 2006; 51: 623–630
- [96] Simonyi A., Christian M.R., Sun A.Y., Sun G.Y.: Chronic ethanol-induced subtype- and subregionspecific decrease in the mRNA expression of metabotropic glutamate receptors in rat hippocampus. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 2004; 28: 1419–1423
- [97] Smothers C.T., Clayton R., Blevins T., Woodward J.J.: Ethanol sensitivity of recombinant human N-methyl-D aspartate receptors. *Neurochem. Int.*, 2001; 38: 333–340
- [98] Spooren W.P., Vassout A., Neijt H.C., Kuhn R., Gasparini F., Roux S., Porsolt R.D., Gentsch C.: Anxiolytic like effects of the prototypical metabotropic glutamate receptor 5 antagonist 2-methyl-6- (phenylethynyl) pyridine in rodents. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2000; 295: 1267–1275
- [99] Stobbs S.H., Ohran A.J., Lassen M.B., Allison D.W., Brwon J.E., Seffensen S.C.: Ethanol suppression of ventral tegmental area GABA neuron electrical transmission involves N-methyl-D-aspartate receptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2004; 311: 282–289
- [100] Storvik M., Häkkinen M., Tupala E., Tiihonen J.: 5-HT(1A) receptors in the frontal cortical brain areas in Cloninger type 1 and 2 alcoholics measured by whole-hemisphere autoradiography. *Alcohol Alcohol.*, 2009; 44: 2–7
- [101] Taverna S., Sancini G., Mantegazza M., Franceschetti S., Avanzini G.: Inhibition of transient and persistent Na<sup>+</sup> current fractions by the new anticonvulsant topiramate. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1999; 288: 960–968
- [102] Watanabe T., Nakagawa T., Yamamoto R., Maeda A., Minami M., Satoh M.: Involvement of glutamate receptors within the central nucleus of the amygdala in naloxone-precipitated morphine withdrawal induced conditioned place aversion in rats. *Jpn J. Pharmacol.*, 2002; 88: 399–406
- [103] Weiss F., Mitchiner M., Bloom F.E., Koob G.F.: Free-choice responding for ethanol versus water in alcohol preferring (P) and unselected Wistar rats is differentially modified by naloxone, bromocriptine, and methysergide. *Psychopharmacology*, 1990; 101: 178–186
- [104] White H.S., Brown S.D., Woodhead J.H., Skeen G.A., Wolf H.H.: Topiramate enhances GABA-mediated chloride flux and GABA-evoked chloride currents in murine brain neurons and increases seizure threshold. *Epilepsy Res.*, 1997; 28: 167–179
- [105] Wirkner K., Eberts C., Poelchen W., Allgaier C., Illes P.: Mechanism of inhibition by ethanol of NMDA and AMPA receptor channel function in cultured rat cortical neurons. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, 2000; 362: 568–576
- [106] Xi Z.X., Baker D.A., Shen H., Carson D.S., Kalivas P.W.: Group II metabotropic glutamate receptors modulate extracellular glutamate in the nucleus accumbens. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2002; 300: 162–171
- [107] Xi Z.X., Newman A.H., Gilbert J.G., Pak A.C., Peng X.Q., Ashby C.R., Gitajn L., Gardner E.L.: The novel dopamine D3 receptor antagonist NGB 2904 inhibits cocaine's rewarding effects and cocaine-induced reinstatement of drug-seeking behavior in rats. *Neuropsychopharmacology*, 2005; 31: 1383–1405
- [108] Yaka R., Tang K., Camarini R., Janak P.H., Ron D.: Fyn kinase and NR2B-containing NMDA receptors regulate acute ethanol sensitivity but not ethanol intake or conditioned reward. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 2003; 27: 1736–1742
- [109] Zalewska-Kaszubska J., Gorska D., Dyr W., Czarnecka E.: Effect of acute administration of ethanol on betaendorphin plasma level in ethanol preferring and nonpreferring rats chronically treated with naltrexone. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 2006; 85: 155–159
- [110] Zhang X., Velumian A.A., Jones O.T., Carlen P.L.: Modulation of high-voltage-activated calcium channels in dentate granule cells by topiramate. *Epilepsia*, 2000; 41: 52–60
- [111] Zhu W., Bie B., Pan Z.Z.: Involvement of non-NMDA glutamate receptors in central amygdala in synaptic actions of ethanol and ethanol-induced reward behavior. *J. Neurosci.*, 2007; 27: 289–298

Autorki deklaruja brak potencjalnych konfliktow interesow.