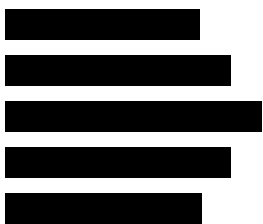


ANALIZA KLINICZNA

**NALMEFEN (SELINCRO®) STOSOWANY W CELU REDUKCJI
SPOŻYCIA ALKOHOLU U DOROŚŁYCH UZALEŻNIONYCH
PACJENTÓW, U KTÓRYCH WYSTĘPUJE WYSOKIE RYZYKO
SZKÓD ZWIĄZANYCH ZE SPOŻYCIEM ALKOHOLU**

Wersja 1.0



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

SPIS TREŚCI

STRESZCZENIE	10
1. WSTĘP.....	13
1.1. Cel analizy klinicznej	13
1.2. Uzasadnienie celu analizy	13
2. PROBLEM ZDROWOTNY	15
2.1. Definicje	15
2.2. Epidemiologia.....	16
2.3. Etiologia i patogenez.....	17
2.4. Rozpoznanie	19
2.5. Następstwa spożywania alkoholu	21
2.6. Leczenie	26
2.6.1. Cele terapeutyczne	26
2.6.2. Opis dostępnych terapii.....	27
2.6.3. Wytyczne praktyki klinicznej.....	31
2.6.4. Dostępne dane naukowe	33
2.6.5. Rekomendacje finansowe agencji HTA.....	37
3. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO.....	39
3.1. Uzasadnienie wyboru komparatora	39
3.2. Określenie problemu decyzyjnego.....	41
3.2.1. Populacja docelowa	41
3.2.2. Interwencja.....	41
3.2.3. Komparatory	41
3.2.4. Punkty końcowe	42
3.2.5. Podsumowanie	42
4. CHARAKTERYSTYKA OCENIANYCH INTERWENCJI	44
4.1. Nalmefen (Selincro®).....	44
4.2. Interwencja psychospołeczna	45
5. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ	47
5.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej	47
5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	47

5.2.1.	Kryteria włączenia do analizy klinicznej	47
5.2.2.	Kryteria wykluczenia badań z analizy.....	48
5.3.	Wyszukiwanie badań klinicznych.....	49
5.3.1.	Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej	50
5.3.2.	Selekcja badań klinicznych	51
5.4.	Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych.....	51
5.5.	Ekstrakcja danych z badań klinicznych.....	52
5.6.	Analiza statystyczna wyników.....	52
5.7.	Analiza heterogeniczności badań klinicznych.....	52
5.8.	Ocena siły dowodów naukowych.....	52
6.	WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH	53
6.1.	Wyniki przeszukania baz informacji medycznej.....	53
6.2.	Charakterystyka badań klinicznych.....	56
7.	WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ	59
7.1.	Liczba dni z dużym spożyciem alkoholu (HDD).....	59
7.2.	Całkowite dobowe spożycie alkoholu (TAC).....	60
7.3.	Aktywność enzymów wątrobowych.....	61
7.4.	Liczba dni bez spożycia alkoholu.....	63
7.5.	Odpowiedź na leczenie.....	63
7.6.	Nasilenie choroby wg skali CGI-S.....	64
7.7.	Ocena stanu zdrowia wg skali CGI-I.....	65
7.8.	Jakość życia.....	66
7.9.	Bezpieczeństwo	67
7.9.1.	Działania niepożądane.....	67
7.9.2.	Utrata z badania.....	69
8.	POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	71
9.	WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH	72
10.	WNIOSKI KOŃCOWE	74
10.1.	Skuteczność.....	74
10.2.	Bezpieczeństwo	74
11.	OGRANICZENIA.....	76
12.	DYSKUSJA	77
13.	BIBLIOGRAFIA	80

14. SPIS TABEL	85
15. SPIS WYKRESÓW	87
16. SPIS RYSUNKÓW	89
17. ANEKS	90
17.1. Strategia wyszukiwania w bazach informacji medycznej.....	90
17.2. Formularz oceny wiarygodności badań w skali Jadad.....	93
17.3. Formularze ekstrakcji danych z badania.....	93
17.4. Charakterystyka badań włączonych do analizy	94
17.5. Charakterystyka i najważniejsze wyniki badania Karhuvaara 2007	99
17.6. Szczegółowe wyniki analizy klinicznej	102
17.6.1. Wyniki analizy wrażliwości	102
17.6.2. Działania niepożądane.....	105
17.6.3. Wykresy leśne.....	108
17.7. Badania w toku.....	123
17.8. Skale stosowane w badaniach klinicznych	123
17.9. Badania wykluczone z analizy	124

INDEKS SKRÓTÓW

AE	Działanie niepożądane (<i>Adverse Event</i>)
ALAT	Aminotransferaza alaninowa
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AST	Aminotransferaza asparaginianowa
AUDIT	Test Rozpoznawania Zaburzeń Związanych z Alkoholem (<i>Alcohol Use Disorders Identification Test</i>)
BAP	Brytyjskie Towarzystwo Psychofarmakologii (<i>British Association for Psychopharmacology</i>)
CAD	Łączny czas trwania abstynencji (<i>Cumulative Abstinence Duration</i>)
CADTH	Kanadyjska agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs Technologies in Health</i>)
CDT	Transferyna ubogowęglowodanowa (<i>Carbohydrate-Deficient Transferrin</i>)
CGI-I	Skala służąca do oceny poprawy stanu pacjenta w trakcie leczenia (<i>Clinical Global Impression – Global Improvement</i>)
CGI-S	Skala służąca do oceny nasilenia choroby (objawów chorobowych) (<i>Clinical Global Impression – Severity of Illness</i>)
CI	Przedział ufności (<i>Confidence Interval</i>)
CIWA-Ar	Skala służąca do oceny nasilenia objawów odstawienia alkoholu (<i>Clinical Institute Withdrawal Assessment of Alcohol Scale</i>)
DAO	Australijski urząd ds. narkotyków i alkoholu (<i>Drug and Alcohol Office – Government of Western Australia</i>)
DMS-IV	Klasyfikacja zaburzeń psychicznych, w tym uzależnienia od alkoholu (<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV</i>)
DRL	Ryzyko szkód związanych ze spożywaniem alkoholu (<i>Drinking Risk Level</i>)
EMA	Europejskiej Agencji Leków (<i>European Medicines Agency</i>)

FAST	Kwestionariusz do oceny uzależnienia od alkoholu (<i>Fast Alcohol Screening Test</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
GGT	γ -glutamylotranspeptydaza
HDD	Dni z dużym spożyciem alkoholu (<i>Heavy Drinking Days</i>)
ICD-10	Międzynarodowa klasyfikacja chorób i problemów zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IP	Interwencja psychospołeczna
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention To Treat</i>)
MAST	Kwestionariusz oceny problemu alkoholowego (<i>Michigan Alcohol Screening Test</i>)
MD	Średnia różnica (<i>Mean Difference</i>)
MHRA	Agencja regulacji leków i produktów leczniczych (<i>Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency</i>)
MINI	Kwestionariusz umożliwiający stwierdzenie uzależnienia od alkoholu u pacjenta (<i>Mini-International Neuropsychiatric Interview</i>)
mITT	Analiza zgodna ze zmodyfikowaną intencją leczenia (<i>Modified Intention To Treat</i>)
MMRM	Analiza kowariancji powtarzanych pomiarów w modelu mieszanym (<i>Mixed Model Repeated Measures</i>)
NHS	Szkocka agencja HTA (<i>National Health Service (Scotland)</i>)
NIAAA	Narodowy Instytut ds. Nadużywania Alkoholu i Alkoholizmu (<i>The National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism</i>)
NICE	Brytyjska agencja HTA (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NLM	Nalmefen
NNH	Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast porównywalnej spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego zdarzenia niepożądanego – efektu szkodliwego (<i>Number Needed to Harm</i>)

NNT	Liczba pacjentów, których należy poddać danej interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednego z nich w określonym czasie (<i>Number Needed to Treat</i>)
NTX	Naltrekson
OB	Okres obserwacji
OR	Iloraz szans (<i>Odds Ratio</i>)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
p.r.n.	W razie potrzeby (<i>pro re nata</i>)
PARPA	Państwowa Agencja Rozwiązywania Problemów Alkoholowych
PBAC	Australijska agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PLC	Placebo
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (<i>Risk Difference</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative Risk</i>)
SAE	Ciężkie działania niepożądane (<i>Serious Adverse Events</i>)
SAMHSA	Urząd ds. Uzależnień i Zdrowia Psychicznego (<i>Substance Abuse and Mental Health Services Administration</i>)
SD	Odchylenie standardowe (<i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (<i>Standard Error</i>)
TAC	Całkowite dobowe spożycie alkoholu (<i>Total Alcohol Consumption</i>)
URPL	Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VHDD	Dni z bardzo dużym spożyciem alkoholu (<i>Very Heavy Drinking Days</i>)

WHO Światowa Organizacja Zdrowia
(*World Health Organisation*)

WMD Średnia ważona różnic
(*Weighted Mean Difference*)

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa nalmefenu (Selincro®) stosowanego w celu redukcji spożycia alkoholu u dorosłych pacjentów uzależnionych od alkoholu, u których występuje wysoki poziom ryzyka picia (DRL, ang. *Drinking Risk Level*, wg kryteriów WHO: powyżej 60 g/dzień czystego alkoholu u mężczyzn, 40 g/dzień czystego alkoholu u kobiet), bez fizycznych objawów z odstawienia, niewymagających natychmiastowej detoksykacji. W analizie oceniano terapię produktem leczniczym Selincro stosowanym w połączeniu ze stałym wsparciem psychospołecznym ukierunkowanym na przestrzeganie zasad leczenia i redukcję spożycia alkoholu, rozpoczynaną u pacjentów, u których DRL utrzymuje się na wysokim poziomie po dwóch tygodniach od wstępnej oceny.

■ Metodyka

Analiza kliniczna przeprowadzona została w oparciu o wyniki randomizowanych badań klinicznych (RCT) zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM). W celu odnalezienia odpowiednich doniesień naukowych przeszukano elektroniczne bazy informacji medycznej (min. MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library). Poszukiwano badań RCT porównujących bezpośrednio NLM stosowany w połączeniu z interwencją psychospołeczną (IP) ukierunkowaną na redukcję spożycia alkoholu i przestrzeganie zasad leczenia, względem PLC dodanego do IP. Selekcja odnalezionych prac dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków.

■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej, stron towarzystw naukowych oraz rejestrów na stronach producentów leków zidentyfikowano łącznie 366 pozycji literaturowych. Do analizy na podstawie pełnych tekstów zakwalifikowano 41 pozycji. Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniły 3 badania (15 pozycji bibliograficznych): ESENSE 1, ESENSE 2 i SENSE, porównujące NLM vs PLC dodane do interwencji psychospołecznej BRENDA. Populację we włączonych badaniach stanowili pacjenci, z co najmniej umiarkowanym DRL, jednak dla każdej z prac zaprezentowano również wyniki analizy *post-hoc* w podgrupach pacjentów, z co najmniej wysokim DRL, które były podstawą rejestracji NLM we wskazaniu zgodnym z populacją docelową. W dokumencie zaprezentowano zarówno wyniki uzyskane w populacji całkowitej, jak i w podgrupie pacjentów z wysokim i bardzo wysokim DRL. Niemniej jednak wnioski dotyczące skuteczności klinicznej NLM rozpatrywane są w dokumencie wyłącznie w odniesieniu do populacji docelowej.

■ Wyniki analizy skuteczności

Podgrupa z co najmniej wysokim DRL

Wykazano istotną statystycznie przewagę NLM nad PLC, oba w połączeniu z IP, w odniesieniu do:

- redukcji dni z dużym spożyciem alkoholu (HDD):
 - po 24 tygodniach leczenia: WMD = -3,15 dnia CI_{95%} [-5,00; -1,29],

- po 24–52 tygodniach leczenia: WMD = -3,28 dnia CI_{95%} [-4,84; -1,72],
- całkowitego dobowego spożycia alkoholu (TAC):
 - po 24 tygodniach leczenia: WMD = -14,30 g/dobę CI_{95%} [-22,14; -6,46],
 - po 24–52 tygodniach leczenia: WMD = -15,05 g/dobę CI_{95%} [-21,84; -8,26],
- zmiany aktywności enzymów wątrobowych mierzonej, jako stosunek wartości uzyskanej w grupie NLM + IP względem PLC + IP:
 - ALAT – po 24 tyg. w badaniu ESENSE 1 (0,83 CI_{95%} [0,75; 0,93]) oraz w badaniu ESENSE 2 (0,85 CI_{95%} [0,75; 0,96]),
 - GGT – po 24 tyg. dla badania ESENSE 1 (0,73 CI_{95%} [0,64; 0,84]) oraz po 52 tyg. dla badania SENSE (0,69 CI_{95%} [0,53; 0,90]),
- odpowiedzi na leczenie określonej redukcją poziomu ryzyka szkód związanych ze spożywaniem alkoholu (z bardzo wysokiego – do co najmniej średniego, z wysokiego lub średniego do co najmniej niskiego):
 - po 24 tygodniach leczenia: WMD = 1,87 CI_{95%} [1,35; 2,60],
 - po 24–52 tygodniach leczenia: WMD = 1,89 CI_{95%} [1,39; 2,57],
- zmniejszenia nasilenia choroby według skali CGI-S:
 - po 24 tygodniach: WMD = -0,44 CI_{95%} [-0,67; -0,21],
- poprawy ogólnego stanu zdrowia pacjenta według skali CGI-I:
 - po 24 tygodniach w badaniu ESENSE 1 (MD = -0,60 pkt.; p < 0,05) oraz ESENSE 2 (MD = -0,30 pkt.; p < 0,05)
- zmiany jakości życia po 24 tygodniach, przedstawionej w postaci skumulowanego wyniku z dwóch badań (ESENSE 1 i ESENSE 2) mierzonej za pomocą:
 - SF-36 z użyciem komponenty dotyczącej zdrowia psychicznego: MD = 3,09; p = 0,0008),
 - EQ-5D (stan zdrowia) (MD = 3,46; p = 0,0124) oraz EQ-5D (utility index) (MD = 0,03; p = 0,0445),
 - DrlnC-2R: MD = -3,22; p = 0,0292.

W badaniach obserwowano ponadto numerycznie większą średnią liczbę dni bez spożycia alkoholu po 24 tyg. w grupie NLM + IP w porównaniu z PLC + IP: 10,90 vs 9,30, brak informacji na temat istotności statystycznej obserwowanej różnicy.

■ Wyniki analizy bezpieczeństwa

NLM w połączeniu z IP jest lekiem stosunkowo bezpiecznym. Większość raportowanych działań niepożądanych miało nasilenie łagodne lub umiarkowane i występowały na początku leczenia.

Podgrupa z co najmniej wysokim DRL

Wykazano, że NLM + IP w porównaniu z PLC + IP, przyczynia się do istotnego statystycznie wzrostu ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem zarówno po 24 tyg. (RR = 1,14 CI_{95%} [1,04; 1,26]; NNH = 10 CI_{95%} [6; 33]), jak i uwzględniając dłuższy 52-tygodniowy okres obserwacji (RR = 1,16 CI_{95%} [1,06; 1,27]; NNH = 9 CI_{95%} [5; 22]). Do działań niepożądanych raportowanych u znamiennej większości pacjentów w grupie NLM + IP w porównaniu z grupą PLC + IP należały: bezsenność, nadmierne pocenie, nudności, wymioty, zaburzenia snu, zawroty głowy, zmęczenie, niedoczulica, tachykardia oraz zmniejszenie apetytu. Ciężkie działania niepożądane raportowane były rzadko z porównywalną częstością w obu grupach, a poszczególne zdarzenia występowały u pojedynczych pacjentów.

W pracach uwzględnionych w analizie stosunkowo duży odsetek pacjentów nie ukończył badania zarówno w grupie stosującej NLM + IP, jak i PLC + IP. Metaanaliza wyników dla podgrupy pacjentów, z co najmniej wysokim DRL nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, zarówno po 24 tygodniach, jak i uwzględniając dłuższy 52-tygodniowy okres obserwacji.

■ Wnioski końcowe

Nalmefen, stosowany u pacjentów z wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem szkód związanych ze spożywaniem alkoholu w połączeniu z interwencją psychospołeczną, jest lekiem skutecznie redukującym ilość spożywanego alkoholu. Wykazuje przewagę nad placebo dodanym do interwencji psychospołecznej w odniesieniu do redukcji liczby dni z dużym spożyciem alkoholu oraz zmniejsza całkowite dobowe spożycie alkoholu. Wymienione korzyści kliniczne obserwowane były zarówno po 6 miesiącach stosowania leku, jak również w dłuższej rocznej perspektywie czasu. Ponadto wyniki badań klinicznych wskazują na stosunkowo dobry profil bezpieczeństwa nalmefenu. Działania niepożądane występowały częściej w grupie pacjentów leczonych nalmefenem niż w ramieniu placebo, jednakże miały nasilenie łagodne lub umiarkowane, pojawiały się najczęściej na początku terapii i miały charakter przemijający (3–7 dni).

1. WSTĘP

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa nalmefenu (Selincro®) stosowanego w celu redukcji spożycia alkoholu u dorosłych pacjentów uzależnionych od alkoholu, u których występuje wysoki poziom ryzyka picia (DRL, ang. Drinking Risk Level, wg kryteriów WHO: powyżej 60 g/dzień czystego alkoholu u mężczyzn, 40 g/dzień czystego alkoholu u kobiet), bez fizycznych objawów z odstawienia, niewymagających natychmiastowej detoksykacji. W analizie oceniano terapię produktem leczniczym Selincro stosowanym w połączeniu ze stałym wsparciem psychospołecznym ukierunkowanym na przestrzeganie zasad leczenia i redukcję spożycia alkoholu, rozpoczynaną u pacjentów, u których DRL utrzymuje się na wysokim poziomie po dwóch tygodniach od wstępnej oceny.

1.2. Uzasadnienie celu analizy

Unia Europejska jest obszarem, w którym odsetek osób pijących alkohol jest największy na świecie. Szacuje się, że w Polsce liczba osób uzależnionych od alkoholu w 2014 roku będzie wynosić około 760 tys. [1] Alkohol należy do trzeciego z kolei czynnika ryzyka utraty zdrowia i przedwczesnego zgonu w Unii Europejskiej. Substancja ta przyczynia się do wzrostu ryzyka wystąpienia ponad 60 stanów chorobowych. Spożywanie alkoholu niesie za sobą negatywne skutki zarówno zdrowotne, jak i społeczne, spowodowane stanem upojenia alkoholowego, uzależnieniem czy bezpośrednim biochemicznym wpływem alkoholu na organizm. Alkohol nie tylko przynosi szkodę pijącemu, ale też wszystkim osobom z otoczenia, zarówno członkom rodziny, włączając w to nienarodzone dzieci. Ponadto jest przyczyną wielu przestępstw, przemocy oraz wypadków drogowych powodowanych pod jego wpływem. [2]

Obecnie terapia proponowana osobom uzależnionym jest mało zróżnicowana i ogranicza się zwykle do krótkich interwencji i zastosowania metod behawioralnych. W większości przypadków jedynym akceptowanym celem leczenia jest osiągnięcie stanu abstynencji, realizowanym poprzez zastosowanie metod psychoterapeutycznych lub wymuszonym poprzez środki farmakologiczne, jak disulfiram. Ze względu na przyjemne skutki spożywania alkoholu oraz silne mechanizmy neurobiologiczne leżące u podstaw uzależnienia, osiągnięcie pełnej abstynencji jest trudne do zaakceptowania lub niemożliwe do realizacji dla części pacjentów. Pragmatycznym rozwiązaniem tego problemu jest proponowanie pacjentom ograniczenie ilości spożywanego alkoholu i ograniczenie intensywności picia. Realizacja tego celu może być skutecznie wspierana poprzez wykorzystanie farmakoterapii w postaci nalmefenu (Selincro®). Ograniczenie picia alkoholu wydaje się być łatwiejszym do zaakceptowania celem leczenia w porównaniu z abstynencją, dodatkowo łatwiejsze

osiągnięcie sukcesu jest motywujące dla pacjentów, a zmniejszenie ilości pitego alkoholu przekłada się na zmniejszenie ryzyka wystąpienia szkód zdrowotnych (w tym uzależnienia). [3]

Mając na uwadze fakt, iż szkodliwe spożywanie alkoholu stanowi główne zagrożenie dotyczące zdrowia publicznego i ważny czynnik ryzyka dla populacji, w 2010 roku kraje członkowskie Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) jednomyślnie przegłosowały przyjęcie Globalnej Strategii Redukującej Szkodliwe Spożywanie Alkoholu. Dokument stanowi wytyczne mające na celu ustalenie priorytetowych strategii, które powinny zostać uznane na poziomie krajowym, ze wsparciem polityki publicznej i finansowym niezbędnym do ich realizacji. [4] Państwowa Agencja Rozwiązywania Problemów Alkoholowych (PARPA) opracowała Narodowy Program Profilaktyki i Rozwiązywania Problemów Alkoholowych na lata 2011-2015, który został zatwierdzony przez Ministerstwo Zdrowia. Zgodnie z brzmieniem dokumentu, jednym z głównych celów strategicznych zawartych w programie jest ograniczenie szkód zdrowotnych wynikających ze szkodliwego spożywania alkoholu i uzależnienia, w tym zmniejszenie także odsetka osób spożywających alkohol ryzykownie i szkodliwie. [5]

Zakończone niedawno duże wieloośrodkowe badania kliniczne wykazały istotne statystycznie korzyści kliniczne płynące ze stosowania nalmefenu (NLM) w połączeniu ze wsparciem psychospołecznym w celu redukcji spożycia alkoholu. Efekty kliniczne były szczególnie widoczne w przypadku pacjentów z wysokim DRL (>60 g alkoholu/dobę u mężczyzn i >40 g alkoholu/dobę u kobiet – utrzymującym się po 2 tygodniach od wstępnej oceny). [6, 7] Lek ten został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej w dniu 25.02.2013 r. we wskazaniu obejmującym leczenie dorosłych pacjentów uzależnionych od alkoholu, u których występuje wysokie DRL, bez somatycznych objawów z odstawienia, niewymagających detoksykacji. Produkt Selincro® nie jest przeznaczony dla pacjentów, u których celem leczenia jest natychmiastowa abstynencja. [8]

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Definicje

Uzależnienie od alkoholu definiowane jest najczęściej według klasyfikacji zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (DSM IV) lub na podstawie Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD-10) Światowej Organizacji Zdrowia (Tabela 1). Uproszczona definicja WHO określa uzależnienie od alkoholu, jako ciągłą lub okresową utratę kontroli nad spożywaniem alkoholu pomimo negatywnych konsekwencji, zaburzeń postrzegania rzeczywistości, w tym zaprzeczenia istnienia problemu alkoholowego. Spożywanie alkoholu staje się dla danej osoby znacznie ważniejsze niż zachowania, które niegdyś miały dla niej większe znaczenie. [9]

Klasyfikacje DSM IV i ICD-10 oprócz terminu „uzależnienie od alkoholu” wyróżniają ponadto oddzielne jednostki diagnostyczne tj. picie szkodliwe lub nadużywanie alkoholu będące łagodniejszą formą choroby (Tabela 1). [10, 11] Jednakże ze względu na wieloznaczność terminu „nadużywanie” oraz często błędną interpretację tak postawionej diagnozy, w wielu opracowaniach zwraca się uwagę, aby unikać tego określenia, a tam gdzie to możliwe używać terminu „uzależnienie”. W najnowszej klasyfikacji DSM V wspomniane kategorie zostały zastąpione jedną wspólną, nazwą „chorobą związaną z używaniem substancji” z podziałem na stopnie ciężkości zaburzenia. [12]

Tabela 1.
Definicje nadużywania, szkodliwego używania oraz uzależnienia od alkoholu wg DSM IV i ICD-10 [10]

Klasyfikacja DSM IV	Klasyfikacja ICD-10
<p>Nadużywanie alkoholu to stan, w którym wystąpił przynajmniej jeden z poniższych objawów, lecz nie zaobserwowano objawów uzależnienia od alkoholu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • uchybienie obowiązków w pracy, w szkole lub w domu w wyniku powtarzającego się spożywania alkoholu, • powtarzające się spożywanie alkoholu w sytuacjach, gdy jest to niebezpieczne, • powtarzające się problemy prawne wynikające ze spożywania alkoholu, • spożywanie alkoholu pomimo ciągłych lub nawracających problemów społecznych i interpersonalnych spowodowanych lub pogłębionych problemem alkoholowym. 	<p>Szkodliwe spożywanie alkoholu definiowane jest, jako uszczerbek na zdrowiu (psychicznym i fizycznym) spowodowany spożywaniem alkoholu, w sytuacji, gdy nie zdiagnozowano stanu uzależnienia.</p>

Klasyfikacja DSM IV	Klasyfikacja ICD-10
<p>Uzależnienie od alkoholu to stan, w którym w ciągu ostatniego roku wystąpiły przynajmniej trzy z poniższych objawów</p> <ul style="list-style-type: none"> tolerancja definiowana, jako konieczność zwiększenia dawki alkoholu w celu osiągnięcia stanu upojenia, lub wyraźnie zmniejszony stan upojenia po spożyciu tej samej dawki, syndrom odstawienia, częste spożywanie znacznych dawek alkoholu lub spożywanie go przez dłuższy niż wcześniej zamierzony okres czasu, ciągła chęć spożywania alkoholu lub niemożność ograniczenia jego konsumpcji, przeznaczenie znacznej ilości czasu na pozyskanie, konsumpcję lub powrót do stanu przed spożyciem alkoholu, zaniechanie lub ograniczenie aktywności społecznej, zawodowej lub rekreacyjnej z powodu picia alkoholu, stałe spożywanie alkoholu pomimo świadomości utrzymujących się lub przejściowych problemów natury fizycznej lub psychicznej wywołanych spożyciem alkoholu. 	<p>Uzależnienie od alkoholu to stan, w którym w ciągu ostatniego roku wystąpiły przynajmniej trzy z poniższych objawów:</p> <ul style="list-style-type: none"> silne pragnienie lub poczucie przymusu picia (głód alkoholowy); brak kontroli nad spożywaniem alkoholu, niemożność powstrzymania się od picia, trudności w zakończeniu picia, trudności w ograniczaniu ilości wypijanego alkoholu; objawy zespołu abstynencyjnego w sytuacji ograniczenia lub zaprzestania picia; zwiększona tolerancja na alkohol; postępujące zaniedbywanie alternatywnych przyjemności i zainteresowań spowodowane spożywaniem alkoholu, zwiększenie ilości czasu przeznaczanego na pozyskanie, spożywanie alkoholu lub powrót do stanu przed spożyciem; ciągłe picie alkoholu mimo oczywistych negatywnych następstw z tym związanych.

Pomiędzy ilością spożywanego alkoholu a prawdopodobieństwem wystąpienia uzależnienia od alkoholu istnieje ścisła dodatnia zależność. W celu ujednoczenia, spożycie alkoholu wyraża się w liczbie gramów czystego alkoholu lub w postaci porcji standardowej. Zgodnie z europejską normą standardowa porcja alkoholu zawiera 10 g czystego alkoholu, z kolei wg WHO porcja standardowa to około 13 g czystego alkoholu. Jednocześnie WHO wyróżnia wzorce spożycia alkoholu odpowiadające ryzyku wystąpienia uzależnienia od alkoholu i doznania szkód zdrowotnych (Tabela 2). Należy podkreślić, iż w niektórych przypadkach ryzyko wystąpienia szkód może wystąpić podczas regularnego spożywania nawet niewielkich ilości alkoholu (np. u kobiet w ciąży lub u osób z marskością wątroby) [13, 14]

Tabela 2.
Kryteria WHO określające ryzyko wystąpienia szkód zdrowotnych w zależności od ilości spożywanego alkoholu

	Niewielkie ryzyko	Umiarkowane ryzyko	Wysokie ryzyko	Bardzo wysokie ryzyko
Kobiety	≤ 20 g alkoholu	21–40 g alkoholu	41–60 g a kohołu	> 60 g alkoholu
Mężczyźni	≤ 40 g alkoholu	41–60 g alkoholu	61–100 g alkoholu	> 100 g a kohołu
Konsekwencje	małe prawdopodobieństwo doznania szkód zdrowotnych	prawdopodobne doznania szkód zdrowotnych	powoduje psychiczne i somatyczne szkody zdrowotne	upijanie się – może mieć szczególne znaczenie w pewnych formach utraty zdrowia

Podane wartości dotyczą regularnego średniego dziennego spożycia.

2.2. Epidemiologia

Według danych szacunkowych Państwowej Agencji Rozwiązywania Problemów Alkoholowych (PARPA) liczba osób uzależnionych od alkoholu w Polsce wynosi około 800 tys. (ok. 2% populacji), a liczba osób pijących szkodliwie wynosi około 2–2,5 mln (5–7% populacji). Wskaźnik

rozpowszechnienia uzależnienia od alkoholu wynosi około 2000 osób na 100 tys. mieszkańców. [1] W latach 2010–2011 przeprowadzono w Polsce badanie epidemiologiczne EZOP na losowej próbie ponad 10 000 osób, którego celem była ocena stanu zdrowia psychicznego mieszkańców kraju. Uzyskane wyniki wskazują, że szacunkowa liczba osób nadużywających alkohol w wieku 18–64 lat wynosiła ponad 3 mln, spośród których ok. 600 tys. było uzależnionych od alkoholu. [15] Według dostępnych prognoz w 2014 r. liczba osób uzależnionych od alkoholu w Polsce będzie wynosić ponad 760 tys. (około 1900 / 100 tys. populacji) i w kolejnych latach będzie nieznacznie spadać, co jest związane ze spadkiem rozrodczości i zmniejszeniem wielkości populacji ogólnej Polski. [16]

W populacji europejskiej uzależnienie od alkoholu występuje częściej u mężczyzn (5–6%) niż u kobiet (1–2%), dodatkowo u obu płci występuje inny wzorzec spożycia. Około 10% uzależnionych cierpi na choroby psychiczne, 50% wykazuje zaburzenia osobowości, a około 80% łagodne zaburzenia nastroju. [14]



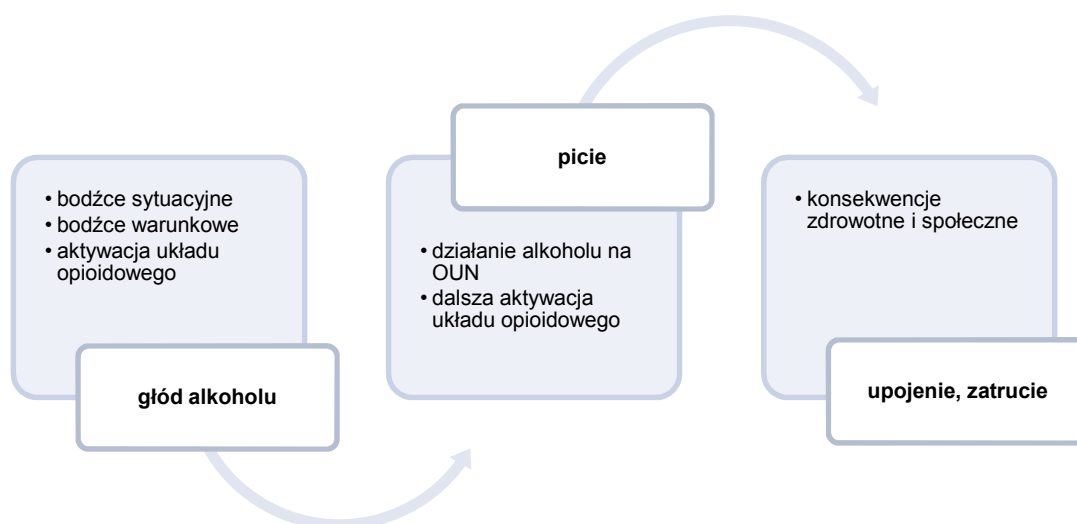
2.3. Etiologia i patogeneza

Uzależnienie od alkoholu jest przewlekłą chorobą, nie jest możliwe jej całkowite wyleczenie, a jedynie zahamowanie narastania objawów i szkód zdrowotnych z nią związanych. Pełna etiologia tego schorzenia nie jest znana, wśród czynników mających wpływ na jego rozwój najczęściej wymienia się: uwarunkowania genetyczne, środowiskowe, psychologiczne i społeczne. Za geny determinujące pojawienie się uzależnienia od alkoholu uznaje się zarówno te odpowiedzialne za metabolizm alkoholu, jak i te odpowiedzialne za reakcję neurologiczną. Wśród istotnych czynników psychologicznych wymienić można modelowanie, polegające na naśladowaniu zachowania rodziców, a zwłaszcza rodzica tej samej płci, oraz warunkowanie instrumentalne odpowiedzialne za odczuwanie przyjemności towarzyszącej spożywaniu alkoholu. [20] Wystąpieniu uzależnienia od alkoholu sprzyjają

zaburzenia psychiczne, w tym zaburzenia afektywne, zaburzenia lękowe, zespół stresu pourazowego i schizofrenia. Dodatkowo badania potwierdzają istnienie przynajmniej dwóch typów uzależnienia, pierwszy występujący zwykle przed 25. rokiem życia wydaje się być w większym stopniu podyktowany czynnikami genetycznymi i sytuacją rodzinną, zaś drugi typ występujący po 25. roku życia podyktowany jest raczej zaburzeniami natury psychicznej. [21]

Rysunek 1.

Model pozytywnie wzmacniającego działania alkoholu w trakcie pojedynczego epizodu picia [22]



Choć spożywanie alkoholu prowadzi do zmiany stężenia szeregu substancji w mózgu, zasadniczą rolę w patogenezie zespołu uzależnienia alkoholowego odgrywa endogenny układ opiodowy będący integralnym elementem mózgowego systemu nagrody warunkującego zachowanie. [22, 23] Zgodnie z obecnym stanem wiedzy przyjmuje się istnienie przynajmniej trzech typów receptorów opiodowych mi (μ), delta (δ) i kappa (κ) obecnych w wyspecjalizowanych komórkach nerwowych zlokalizowanych w pniu i regionach limbicznych. O ile aktywacja receptorów μ prowadzi do pojawiania się pozytywnych odczuć, o tyle aktywacja receptorów κ prowadzi do uczucia anergii i dysforii. Obecność alkoholu prowadzi do uwolnienia β endorfiny przez neurony śródmózgowia aktywującej receptory μ układu opiodowego, co prowadzi do aktywacji mezo limbicznego układu dopaminowego. Aktywacja tego układu prowadzi do powstania pozytywnych asocjacji polegających na odczuwaniu przyjemności towarzyszącej spożywaniu alkoholu, co działa motywująco i skłania do częstszego picia. W dłuższej perspektywie czasu spożywanie alkoholu prowadzi do utrwalenia szlaku dopaminowego i jego adaptację objawiającą się utrwaleniem negatywnych wzorców spożywania alkoholu i uzależnieniem od tej substancji. [22] Dodatkowo przewlekłe spożywanie alkoholu prowadzi do nadpobudliwości receptorów κ , a zaprzestanie spożywania alkoholu pozostawia pobudzony szlak dopaminergiczny, co przejawiać się może w postaci syndromu odstawienia [24]. Powstanie syndromu odstawienia tłumaczone jest działaniem mechanizmów odpowiedzialnych za utrzymanie homeostazy ukierunkowanych na zrównoważenie efektu neurologicznego wywołanego przyjęciem kolejnej porcji alkoholu. Syndrom odstawienia pojawia się od 6 do 24 godzin po spadku stężenia alkoholu we krwi poniżej 1‰ i towarzyszą mu objawy w postaci stanu pobudzenia, niepokoju, drgawek, bezsenności,

halucynacji, paranoi, czy *delirium tremens*, które utrzymują się z różnym nasileniem przez okres kilku dni. [25, 26] Szacuje się, że rozwinięcie uzależnienia alkoholowego ze stanu nadużywania alkoholu trwa od 6 do 8 lat. [14]

2.4. Rozpoznanie

Prowadzenie badań przesiewowych i ocena stopnia uzależnienia od alkoholu oparta jest zwykle na testach osobowych i kwestionariuszach.

Według danych PARPA, wytycznych NICE oraz wytycznych Australijskiego Ministerstwa Zdrowia podstawowym narzędziem oceny problemów alkoholowych powinien być Test Rozpoznawania Zaburzeń Związanych z Piciem Alkoholów AUDIT (*ang. Alcohol Use Disorders Identification Test*), opracowany przez WHO. Test ten składa się z 10 pytań dotyczących spożycia alkoholu, uzależnienia od alkoholu oraz problemów związanych z alkoholem. Umożliwia on identyfikację osób pijących ryzykownie lub szkodliwie oraz diagnozowanie uzależnienia (Tabela 3). Jego przydatność została wielokrotnie potwierdzona w różnych populacjach pacjentów. Dodatkowo skrócone wersje tego testu (AUDIT C i AUDIT 3) są przeznaczone do stosowania w określonych populacjach pacjentów (np. kombatantów). [10, 27, 28]

Wynik testu AUDIT między 16 a 19 punktów wskazuje na picie ryzykowne, bądź szkodliwe, a powyżej 20 wskazuje na uzależnienie od alkoholu. W przypadku otrzymania wyższej oceny w teście AUDIT (>15 pkt.) zalecana jest pełna ocena stanu pacjenta uwzględniająca historię choroby, zdrowie psychiczne i fizyczne, kondycję intelektualną, sytuację społeczno-ekonomiczną, jak i współwystępowanie innych uzależnień. [10, 27, 28]

Tabela 3.
Rozpoznawanie zaburzeń związanych z piciem alkoholu

Test AUDIT	
Jak często pije Pan/Pani napoje zawierające alkohol?	<ul style="list-style-type: none"> • Nigdy (0 pkt.) • Raz w miesiącu lub rzadziej (1 pkt.) • Dwa do czterech razy w miesiącu (2 pkt.) • Dwa lub trzy razy w tygodniu (3 pkt.) • Cztery lub więcej razy w miesiącu (4 pkt.)
Ile standardowych porcji ^a zawierających alkohol wypija Pan/Pani w dniu, w którym Pan/Pani pije?	<ul style="list-style-type: none"> • 1–2 porcje (0 pkt.) • 3–4 porcje (1 pkt.) • 5–6 porcji (2 pkt.) • 7–9 porcji (3 pkt.) • 10 lub więcej porcji (4 pkt.)
Jak często wypija Pan/Pani sześć lub więcej porcji alkoholu podczas jednego dnia?	<ul style="list-style-type: none"> • Nigdy (0 pkt.) • Rzadziej niż jeden raz w miesiącu (1 pkt.) • Około raz w miesiącu (2 pkt.) • Około raz w tygodniu (3 pkt.) • Codziennie lub prawie codziennie (4 pkt.)
Jak często w ostatnim roku nie mógł Pan/Pani zaprzestać picia po jego rozpoczęciu?	<ul style="list-style-type: none"> • Nigdy (0 pkt.) • Rzadziej niż jeden raz w miesiącu (1 pkt.) • Około jeden raz w miesiącu (2 pkt.) • Około 1 raz w tygodniu (3 pkt.) • Codziennie lub prawie codziennie (4 pkt.)

Test AUDIT	
Jak często w ciągu ostatniego roku z powodu picia alkoholu zrobił Pan/Pani coś niewłaściwego, co naruszyło przyjęte w Pana/Pani środowisku normy postępowania?	<ul style="list-style-type: none"> • Nigdy (0 pkt.) • Rzadziej niż jeden raz w miesiącu (1 pkt.) • Około raz w miesiącu (2 pkt.) • Około raz w tygodniu (3 pkt.) • Codziennie lub prawie codziennie (4 pkt.)
Jak często w ostatnim roku potrzebował Pan/Pani napić się alkoholu rano następnego dnia po "dużym piciu", aby móc dojść do siebie?	<ul style="list-style-type: none"> • Nigdy (0 pkt.) • Rzadziej niż jeden raz w miesiącu (1 pkt.) • Około raz w miesiącu (2 pkt.) • Około raz w tygodniu (3 pkt.) • Codziennie lub prawie codziennie (4 pkt.)
Jak często w ostatnim roku miał Pan/Pani poczucie winy lub wyrzuty sumienia po piciu alkoholu?	<ul style="list-style-type: none"> • Nigdy (0 pkt.) • Rzadziej niż jeden raz w miesiącu (1 pkt.) • Około raz w miesiącu (2 pkt.) • Około raz w tygodniu (3 pkt.) • Codziennie lub prawie codziennie (4 pkt.)
Jak często w ostatnim roku nie mógł Pan/Pani przypomnieć sobie, co zdarzyło się poprzedniego dnia lub nocy, z powodu picia?	<ul style="list-style-type: none"> • Nigdy (0 pkt.) • Rzadziej niż jeden raz w miesiącu (1 pkt.) • Około raz w miesiącu (2 pkt.) • Około raz w tygodniu (3 pkt.) • Codziennie lub prawie codziennie (4 pkt.)
Czy kiedykolwiek Pan/Pani lub ktoś inny doznał jakiegoś urazu fizycznego w wyniku Pana/Pani picia?	<ul style="list-style-type: none"> • Nie (0 pkt.) • Tak, ale nie w ostatnim roku (2 pkt.) • Tak, w ostatnim roku (3 pkt.)
Czy ktoś z rodziny, lekarzy lub innych pracowników służby zdrowia interesował się Pana/Pani picciem albo sugerował jego ograniczenie?	<ul style="list-style-type: none"> • Nie (0 pkt.) • Tak, ale nie w ostatnim roku (2 pkt.) • Tak, w ostatnim roku (3 pkt.)
WYNIKI	Picie o niskim ryzyku (do 8 pkt.) Picie ryzykowne (od 8 do 15 pkt.) Picie szkodliwe (16 do 19 pkt.) Uzależnienie od alkoholu (ponad 20 pkt.)

a) porcja standardowa zawiera 10 g czystego alkoholu etylowego.

Do innych wymienianych przez niektóre wytyczne testów czy kwestionariusz należą:

- FAST (*Fast Alcohol Screening Test*),
- CAGE (*Cut down - Annoyed - Guilty - Eye opener*),
- MAST (*Michigan Alcohol Screening Test*).

Kwestionariusze te złożone są z kilku do kilkunastu pytań dotyczących m.in. poczucia winy związanej z picciem alkoholu, chęci ograniczenia konsumpcji, stosowania tzw. klina i innych, które pozwalają na identyfikację osób uzależnionych od alkoholu. [27, 28] W przypadku kobiet w ciąży podejrzewanych o uzależnienie od alkoholu wytyczne Australijskiego Ministerstwa Zdrowia zalecają stosowanie testów T-ACE lub TWEAK. [28]

Do bardziej specyficznych testów należy kwestionariusz SADQ wykorzystywany w celu oceny nasilenia uzależnienia od alkoholu. [27] Z kolei nasilenie zespołu odstawienia określane jest przy pomocy skali CIWA-Ar oceniającej mdłości, poty, ból głowy, pobudzenie, niepokój, halucynacje i ogólny stan świadomości. W zależności od uzyskanego wyniku możliwe jest dopasowanie odpowiedniego modelu leczenia. [29]

Do wykrycia przewlekłego szkodliwego picia alkoholu można posłużyć się dodatkowo badaniem klinicznym, w którym ocenia się:

- nastryknięcie spojówek – u osób uzależnionych występuje poszerzenie naczyń włosowatych spojówek oraz zażółcenie twardówki,
- nieprawidłowe unaczynienie skóry – w przypadku przewlekłego picia alkoholu na skórze twarzy i szyi występują liczne drobne poskręcane tętniczki, żółtawe przebarwienia skóry oraz „gęsia skórka” na szyi,
- drżenie rąk,
- drżenie języka,
- powiększenie wątroby. [13]

W celu oceny ilości spożywanego alkoholu można zastosować metody bezpośrednie jak pomiar stężenia alkoholu w wydychanym powietrzu lub we krwi. Pojedynczy pomiar nie daje informacji, czy pacjent spożywa alkohol w nadmierny sposób lub przewlekłe, natomiast bardzo wysokie stężenie alkoholu może świadczyć o wystąpieniu tolerancji na alkohol. Metody pośrednie pomagają ocenić stan zdrowia i stopień zatrucia alkoholem, jednak ze względu na niską swoistość nie zaleca się rutynowego ich stosowania do oceny uzależnienia od alkoholu, a jedynie, jako badania uzupełniające. Wśród metod pośrednich wymienić można:

- pełną morfologię krwi,
- średnią objętość krwinek czerwonych (MCV),
- badania moczu i poziomu elektrolitów,
- badanie funkcji wątroby:
 - aktywność aminotransferazy alaninowej (ALAT),
 - aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AST),
 - aktywność γ -glutamylotranspeptydazy (GGT),
 - poziom albuminy,
 - poziom bilirubiny,
- poziom transferryny ubogowęglowodanowej (CDT). [26, 28]

Wymienione wyżej badania laboratoryjne są częścią rutynowych badań biochemicznych zalecanych przez lekarzy pierwszego kontaktu. Nieprawidłowe wyniki powinny być podstawą do przeprowadzenia dalszego wywiadu celem identyfikacji problemów związanych z nadmiernym pićm alkoholu.

2.5. Następstwa spożywania alkoholu

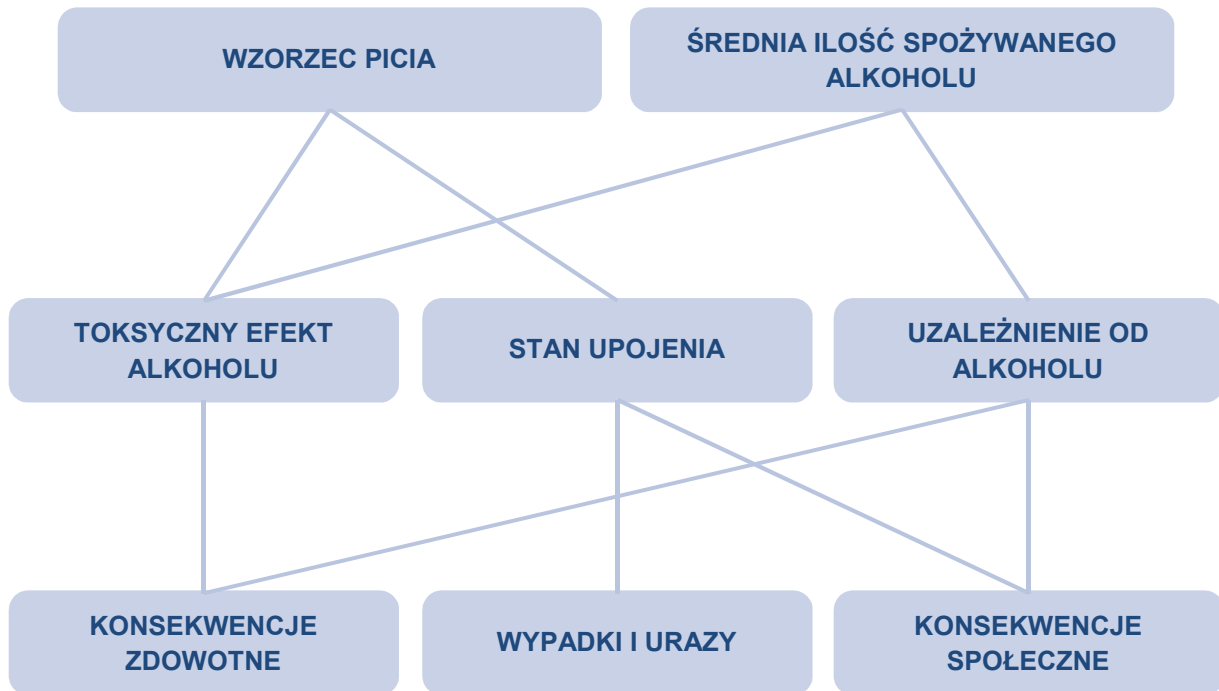
Alkohol jest czynnikiem ryzyka ponad 60 stanów chorobowych, jak również przedwczesnego zgonu. Spożywanie alkoholu niesie za sobą negatywne skutki zarówno zdrowotne, jak i społeczne spowodowane stanem upojenia alkoholowego, uzależnieniem, czy bezpośrednim biochemicznym wpływem alkoholu na organizm. Na wystąpienie negatywnych skutków mają wpływ dwa aspekty, tj.:

- średnia ilość spożywanego alkoholu,

- wzorzec picia – okresowe spożywanie dużych ilości alkoholu, czy regularne picie w mniejszych dawkach. [2]

Rysunek 2.

Bezpośrednie i długotrwałe konsekwencje wynikające ze wzorca picia i średniej ilości spożywanego alkoholu (zmodyfikowane) [2]



Następstwa społeczne

Spożywanie alkoholu przekłada się na jakość życia publicznego, a ujemne konsekwencje społeczne dotyczą zarówno osób spożywających alkohol, jak i osób będących w ich otoczeniu. Wraz ze wzrostem ilości spożywanego alkoholu wzrasta prawdopodobieństwo wystąpienia zarówno drobnych jak i poważnych incydentów. Do negatywnych konsekwencji związanych z piciem alkoholu należą:

- wzrost przemocy i przestępczości – pobicia, zabójstwa, przemoc domowa lub przemoc na tle seksualnym,
- szkody w małżeństwie, w tym wzrost ryzyka rozpadu małżeństwa i przemocy domowej,
- molestowanie dzieci,
- szkody związane z pracą, w tym spadek wydajności pracy, wzrost ryzyka wypadków przy pracy, wzrost ryzyka utraty pracy, trudności w znalezieniu nowej pracy,
- prowadzenie samochodu pod wpływem alkoholu, zwiększa prawdopodobieństwo doznania urazów i spowodowania wypadków komunikacyjnych, w tym ze skutkiem śmiertelnym,
- wzrost ryzyka popełnienia samobójstwa. [13]

Następstwa zdrowotne

Alkohol jest substancją toksyczną wpływającą na prawdopodobieństwo utraty zdrowia. Ze względu na istniejący związek pomiędzy spożywaniem alkoholu a wystąpieniem określonej jednostki chorobowej można wyróżnić:

- choroby bezpośrednio związane z alkoholem – m.in. zespół uzależnienia od alkoholu, psychoza alkoholowa lub urazy spowodowane używaniem alkoholu,
- choroby, których wystąpienie jest możliwe bez udziału alkoholu, a jego spożywanie wpływa na ryzyko ich wystąpienia (Tabela 5). [30]

W badaniu „Światowe Obciążenie Chorobami” przeprowadzonym przez WHO, wykazano, iż alkohol należy do trzeciego z kolei czynnika ryzyka utraty zdrowia i przedwczesnego zgonu w Unii Europejskiej. Oszacowano, iż 40% udziału w całości obciążenia zdrowotnego spowodowanego spożywaniem alkoholu stanowią urazy niezamierzone i samouszkodzenia. Drugą w kolejności kategorią są zaburzenia i choroby neurologiczne, stanowiące 38% następstw zdrowotnych związanych z alkoholem. Do pozostałych istotnych kategorii (7–8% udziału) należą choroby alkoholowe niezakaźne (m.in. marskość wątroby), nowotwory, choroby układu krążenia. [13]

Spożywanie alkoholu zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń układu pokarmowego takich jak marskość wątroby i zapalenie trzustki. Ryzyko wystąpienia tych chorób wzrasta z ilością spożywanego alkoholu i długością okresu picia. Istotne znaczenie ma też model picia – okresowe spożywanie dużych ilości alkoholu niesie ze sobą mniejsze ryzyko, niż regularna konsumpcja mniejszych ilości. Marskość wątroby rozwija się u około 20% osób uzależnionych, a na ryzyko jej wystąpienie oprócz alkoholu wpływają również inne czynniki, jak uwarunkowania genetyczne czy zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C. [13, 30]

Zaburzenia ze strony układu nerwowego wywołane spożywaniem alkoholu są następstwem degeneracji tkanki nerwowej. Nadmierne picie alkoholu w okresie dojrzewania może powodować zmiany rozwojowe mózgu. Ponadto spożywanie alkoholu prowadzi do upośledzenia funkcji poznawczych i otępienia. Po wielu latach intensywnego nadużywania alkoholu może rozwinąć się zespół Wernickego-Korsakowa. Choroba ta zwana inaczej alkoholowym zespołem amnestycznym objawia się zamętem, zaburzeniami chodu, podwójnym widzeniem i niezdolnością do zapamiętywania informacji, niekiedy w przebiegu choroby pojawiają się nasilone psychozy. Nadużywanie alkoholu zwiększa ponadto około siedmiokrotnie względne ryzyko wystąpienia padaczki (RR = 7,5 u kobiet; RR = 6,8 u mężczyzn). Wykazano również koegzystencję uzależnienia od alkoholu z uzależnieniem od innych substancji, zwłaszcza nikotyny (spośród uzależnionych od alkoholu 90% to osoby palące). Ponadto uzależnienie alkoholowe współwystępuje z szeregiem innych zaburzeń psychicznych, przy czym zależność pomiędzy ilością spożywanego alkoholu a prawdopodobieństwem wystąpienia określonych chorób jest trudna do zidentyfikowania. Przykładowo, osoby cierpiące na zaburzenia lękowe, zaburzenia snu i schizofrenię spożywają więcej alkoholu w porównaniu z osobami zdrowymi, co więcej spożywanie alkoholu zaostrza objawy tych chorób. Zaburzenia depresyjne zwiększają ryzyko wystąpienia uzależnienia od alkoholu i odwrotnie, u osób intensywnie pijących alkohol częściej

obserwuje się zachowania depresyjne. [13, 30] Rozpowszechnienie zaburzeń psychicznych u osób nadużywających alkohol oraz uzależnionych przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 4).

Tabela 4.
Rozpowszechnienie zaburzeń psychicznych u osób nadużywających alkoholu oraz uzależnionych od alkoholu [13]

Zaburzenie współistniejące	Nadużywanie alkoholu		Uzależnienie od alkoholu	
	Odsetek rocznie	Współczynnik prawdopodobieństwa	Odsetek rocznie	Współczynnik prawdopodobieństwa
Zaburzenia nastroju	12,3%	1,1	29,2%	3,6 ^b
Poważne zaburzenie depresyjne	11,3%	1,1	27,9%	3,9 ^b
Zaburzenie dwubiegunowe	0,3%	0,7	1,9%	6,3 ^b
Zaburzenia lękowe	29,1%	1,7	36,9%	2,6 ^b
Zespół leku uogólnionego	1,4%	0,4	11,6%	4,6 ^b
Lęk paniczny	1,3%	0,5	3,9%	1,7 ^b
Zespół stresu pourazowego	5,6%	1,5	7,7%	2,2 ^b
Schizofrenia	9,7% ^a	1,9	24% ^a	3,8 ^b

Dane opublikowane w wytycznych PARPA pochodzą z badań: National Comorbidity Survey (Kessler i wsp. 1996) i Epidemiologic Catchment Area (Regier i wsp. 1990).

a) na przestrzeni całego życia;

b) wartość współczynnika prawdopodobieństwa była znacząco różna od 1 na poziomie istotności 0,05.

Wpływ spożywanego alkoholu na układ sercowo-naczyniowy jest dwojaki. W niektórych badaniach wykazano, iż spożywanie niewielkich ilości alkoholu zmniejsza prawdopodobieństwo wystąpienia niedokrwiennego udaru mózgu, choroby wieńcowej i choroby niedokrwiennej serca. Jednakże ryzyko wystąpienia tych zdarzeń wzrasta u osób spożywających większe dawki alkoholu. Okazjonalne upijanie się zwiększa ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca, zwłaszcza migotania przedsionków, jak również powoduje wzrost ciśnienia tętniczego. Spożywanie dużych ilości alkoholu zwiększa ryzyko wystąpienia krwotocznego udaru mózgu (Tabela 5). [13, 30]

Toksyczny efekt alkoholu prowadzi do upośledzenia funkcji układu rozrodczego u obu płci. Ponadto spożywanie alkoholu zwiększa ryzyko wystąpienia zaburzeń rozwoju płodu, objawiających się w postaci spontanicznych poronień, niskiej masy urodzeniowej, płodowego zespołu alkoholowego oraz opóźnienia rozwoju. [30]

Spożywanie alkoholu może powodować obniżenie odporności, które wraz ze skłonnością do podejmowania ryzykownych działań oraz negatywnymi następstwami społecznymi mogą sprzyjać wystąpieniu zakażeń wirusem HIV, gruźlicą i niektórymi chorobami zakaźnymi. [13, 30]

Zestawienie przedstawiające względne ryzyko wystąpienia wybranych chorób, w których alkohol jest czynnikiem ryzyka przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 5).

Tabela 5.
Względne ryzyko wystąpienia wybranych chorób w zależności od ilości spożywanego alkoholu [30]

Nazwa choroby	Spożycie alkoholu przez kobiety:			Spożycie alkoholu przez mężczyzn:		
	< 20 g	20–39 g	≥ 40 g	< 40 g	40–59 g	≥ 60 g
Padaczka	1,3	7,2	7,5	1,2	7,5	6,8
Marskość wątroby	1,3	9,5	13,0	1,3	9,1	13,0
Żylaki przełyku	1,3	9,5	9,5	1,3	9,5	9,5
Zapalenie trzustki ^a	1,3	1,8	1,8	1,3	1,8	3,2
Cukrzyca	0,9	0,9	1,1	1,0	0,6	0,7
Choroba nadciśnieniowa	1,4	2,0	2,0	1,4	2,0	4,1
Choroba wieńcowa	0,8	0,8	1,1	0,8	0,8	1,0
Niedokrwienny udar mózgu	0,5	0,6	1,1	0,9	1,3	1,7
Krwotoczny udar mózgu	0,6	0,7	7,98	1,3	2,2	2,4
Zaburzenia rytmu serca	1,5	2,2	2,2	1,5	2,2	2,2
Poronienie samoistne	1,2	1,8	1,8	1,0	1,4	1,4
Niska masa urodzeniowa ^b	1,0	1,4	1,4	0,9	1,4	1,4
Wcześnieactwo ^b	0,9	1,4	1,4	1,0	1,7	1,7
Wewnątrzmaciczne opóźnienie rozwoju ^b	1,0	1,7	1,7	–	–	–

a) Ostre i przewlekłe;

b) Odnosi się do picia matki.

Metaanaliza przeprowadzona przez Bagnardiego i wsp. (2001) na zlecenie NIAAA (*The National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism*) wykazała zależność pomiędzy zwiększoną ilością spożywanego alkoholu a wzrostem ryzyka wystąpienia większości chorób nowotworowych (Tabela 6). Zależność ta była szczególnie widoczna w przypadku nowotworów jamy ustnej i gardła, przełyku oraz krtani (u osób spożywających średnio 100 g alkoholu dziennie względne ryzyko wynosiło odpowiednio: 5,7; 4,2 i 3,2). Ponadto istotną statystycznie zależność wykazano również w przypadku nowotworów żołądka, okrężnicy, odbytu, wątroby, oraz raka piersi i jajników. Nadmierne spożywanie alkoholu w mniejszym stopniu przyczynia się do wystąpienia nowotworów płuc i prostaty (u osób spożywających średnio 100 g alkoholu/dobę względne ryzyko wynosiło odpowiednio: 1,1 i 1,2). W każdym z przypadków wzrost ryzyka wystąpienia nowotworu był zależny od dawki alkoholu. Jednocześnie nie zaobserwowano istotnego statystycznie związku pomiędzy ilością spożywanego alkoholu a ryzykiem wystąpienia raka trzustki, endometrium i pęcherza. (Tabela 6). [31]

Tabela 6.
Względne ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych u osób spożywających alkohol [31]

Miejsce wystąpienia nowotworu	RR [95% CI]		
	25 g alkoholu dziennie	50 g alkoholu dziennie	100 g alkoholu dziennie
Jama ustna	1,73 [1,67; 1,78]	2,77 [2,67; 2,95]	5,75 [5,22; 6,34]

Miejsce wystąpienia nowotworu		RR [95% CI]		
		25 g alkoholu dziennie	50 g alkoholu dziennie	100 g alkoholu dziennie
Przelyk	Ogółem	1,51 [1,48; 1,55]	2,21 [2,11; 2,31]	4,23 [3,91; 4,59]
	Mężczyźni	1,43 [1,38; 1,48]	1,98 [1,87; 2,11]	3,49 [3,14; 3,89]
	Kobiety	1,52 [1,42; 1,63]	2,24 [1,95; 2,58]	4,45 [3,37; 5,87]
	Żołądek	1,07 [1,04; 1,10]	1,15 [1,09; 1,22]	1,32 [1,18; 1,49]
	Okrężnica	1,14 [1,07; 1,21]	1,21 [1,11; 1,32]	1,32 [1,16; 1,49]
	Odbyt	1,11 [1,03; 1,20]	1,17 [1,06; 1,30]	1,32 [1,16; 1,51]
Wątroba	Ogółem	1,20 [1,13; 1,27]	1,41 [1,26; 1,56]	1,83 [1,53; 2,19]
	Mężczyźni	1,28 [1,13; 1,45]	1,51 [1,27; 2,10]	1,62 [1,18; 2,24]
	Kobiety	1,97 [1,30; 3,00]	3,57 [1,56; 8,21]	9,15 [1,73; 48,41]
	Trzustka	0,98 [0,90; 1,05]	1,05 [0,93; 1,18]	1,18 [0,94; 1,49]
	Krtań	1,35 [1,31; 1,40]	1,83 [1,72; 1,95]	3,24 [2,89; 3,65]
	Płuca	1,02 [1,00; 1,04]	1,04 [1,00; 1,08]	1,08 [1,00; 1,18]
	Piersi (kobiety)	1,31 [1,27; 1,36]	1,67 [1,56; 1,78]	2,71 [2,33; 3,08]
	Endometrium	1,05 [0,88; 1,24]	1,09 [0,78; 1,54]	1,20 [0,60; 2,37]
	Jajniki (kobiety)	1,11 [1,00; 1,24]	1,23 [1,01; 1,54]	1,53 [1,03; 2,32]
	Prostata (mężczyźni)	1,05 [1,00; 1,08]	1,09 [1,02; 1,17]	1,19 [1,03; 1,37]
	Pęcherz	1,04 [0,99; 1,09]	1,08 [0,98; 1,89]	1,17 [0,97; 1,41]
	Względne ryzyko łącznie	1,01 [0,90; 1,05]	1,22 [1,11; 1,27]	1,91 [1,77; 2,06]

2.6. Leczenie

2.6.1. Cele terapeutyczne

Istotnym elementem leczenia uzależnienia od alkoholu jest wybór celu terapeutycznego, który powinien uwzględniać indywidualne potrzeby i możliwości pacjenta, powinien być poprzedzony badaniem stanu psychicznego i somatycznego, jak również brać pod uwagę cechy środowiska, w którym pacjent żyje. [32]

Wybór celu terapeutycznego w leczeniu uzależnienia od alkoholu powinien być poprzedzony wywiadem, w którym brane pod uwagę są następujące elementy:

- dotychczasowy przebieg choroby,
- wynik poprzednich prób leczenia,
- współistniejące zaburzenia psychiczne,
- ocenę funkcji narządów, w tym wątroby,
- ocenę rokowania. [32]

Głównym celem leczenia uzależnienia od alkoholu jest utrzymanie abstynencji i zapobieganie nawrotom picia. Strategia ta od wielu lat stanowi uznany i często jedyny cel terapeutyczny w leczeniu uzależnień, co w wielu przypadkach jest jak najbardziej uzasadnione. [33]

Jedną z istotnych przyczyn małej efektywności leczenia uzależnienia od alkoholu jest brak zróżnicowania ofert terapeutycznych. Większość ośrodków oferuje terapię, w której dopuszcza się wyłącznie utrzymanie całkowitej abstynencji. [3] Z kolei pacjenci zgłaszający się na leczenie odznaczają się różnym stopniem gotowości do terapii; można wśród nich wyróżnić:

- osoby, które nie akceptują całkowitej abstynencji, jako celu terapii,
- osoby niezdolne do utrzymania abstynencji przez jakiś czas,
- osoby, które są gotowe, chętne i zdolne do zainicjowania abstynencji. [34]

U osób, które nie wyrażają zgody na całkowite zaprzestanie spożywania alkoholu, lub u których utrzymanie abstynencji jest trudne, a wielokrotne próby zakończyły się niepowodzeniem, liczne wytyczne praktyki klinicznej dopuszczają zmniejszenie spożycia alkoholu, jako cel terapeutyczny. [10, 32, 35] Ograniczenie ilości wypijanego alkoholu jest łatwiejsze do zaakceptowania przez wielu uzależnionych w porównaniu z abstynencją. Łatwiejsze osiągnięcie sukcesu jest motywujące dla pacjentów, a zmniejszenie ilości pitego alkoholu przekłada się na zmniejszenie ryzyka wystąpienia szkód zdrowotnych. [3] Strategia zakładająca ograniczenie ilości spożywanego alkoholu nie wyklucza zachowania abstynencji i stanowi alternatywę dla tradycyjnego podejścia do leczenia uzależnień, zwiększając tym samym dostęp do opieki medycznej, poprzez złagodzenie warunków koniecznych do otrzymania fachowej pomocy. [33] Z doświadczenia specjalistów pracujących nad ograniczaniem picia osób uzależnionych wynika, że część pacjentów po pewnym czasie decyduje się na abstynencję, a leczenie jest znacznie bardziej efektywne niż w przypadku, gdy forma terapii jest pacjentom narzucana. [36] Mimo, iż takie podejście jest rekomendowane przez liczne standardy postępowania, ograniczenie ilości i intensywności picia alkoholu stanowi obecnie cel terapeutyczny niezmiernie rzadko stosowany w praktyce klinicznej. [3]

Cele terapeutyczne nie są stałe i mogą się zmieniać w czasie trwania terapii, ustalenie zmniejszenia intensywności picia alkoholu nie wyklucza osiągnięcia przez pacjenta abstynencji, która daje największą szansę do całkowitego wyzdrowienia. Rozpowszechnienie ścieżki terapeutycznej polegającej na zmniejszeniu spożycia alkoholu i zmniejszeniu ryzyka szkód zdrowotnych przyczyni się do zwiększenia odsetka pacjentów rozpoczynających i kontynuujących terapię, a co za tym idzie u wielu pacjentów ułatwi drogę do osiągnięcia całkowitej abstynencji. [32, 33]

2.6.2. Opis dostępnych terapii

Ze względu na złożoną etiopatogenezę uzależnienia od alkoholu jego leczenie powinno być kompleksowe, oparte na psychoterapii i farmakoterapii jak również oddziaływaniach społecznych i środowiskowych. Wybór terapii w przypadku każdego pacjenta powinien być indywidualnie dopasowywany, przy uwzględnieniu takich czynników, jak:

- stopień nasilenia uzależnienia,
- współwystępowanie innych patologii,
- występowanie problemów małżeńskich,
- brak wsparcia ze strony otoczenia,
- cel leczenia. [13]

Metody leczenia uzależnienia od alkoholu można podzielić na nefarmakologiczne, obejmujące różne formy interwencji psychospołecznych i psychoterapii, oraz farmakologiczne. [13] Farmakoterapię stosuje się głównie w celu zwiększenia efektu oddziaływań psychospołecznych i poprawę wyników terapii poprzez wpływ na objawy lub mechanizmy kliniczne. [13, 37] Obecnie wśród najczęściej zalecanych leków wymienia się: akamprozat, naltrekson, nalmefen oraz disulfiram (Tabela 7). [10, 13, 27, 38]

2.6.2.1. Leczenie nefarmakologiczne

Niefarmakologiczne leczenie dorosłych pacjentów uzależnionych od alkoholu opiera się głównie na oddziaływaniach psychospołecznych, które zgodnie z polskimi, jak i światowymi standardami stanowią podstawową linię leczenia. [37] Celem psychoterapii jest pomoc pacjentowi we wprowadzeniu zmian w jego dotychczasowe życie. W trakcie terapii pacjent zdobywa wiedzę o chorobie oraz trenuje umiejętność radzenia sobie z głodem alkoholowym oraz z negatywnymi emocjami. Terapia może być krótkoterminowa, jak i długoterminowa, a czas jej trwania zależy w dużej mierze od wyznaczonego celu leczenia i potrzeb pacjenta. W leczeniu uzależnienia od alkoholu łączy się zwykle terapię indywidualną i grupową. [13, 37]

Jedną z najczęściej stosowanych, jak również jedną z najskuteczniejszych procedur, jest wczesna krótka interwencja. Polega ona na przekazywaniu pacjentowi informacji dotyczących szkodliwości spożywania alkoholu dla zdrowia i wskazanie na związek pomiędzy piciem alkoholu, a ujawnianiem się lub zaostrzaniem chorób, jak również podkreślanie, iż zaprzestanie jego spożywania lub zmniejszenie intensywności picia prowadzi do poprawy stanu zdrowia. [13, 37, 39]

Interwencje poznawczo-behawioralne to cała grupa terapii, które poprzez modyfikację zachowania i sposobu myślenia dążą do osiągnięcia celu, jakim jest abstynencja, bądź zmniejszenie intensywności picia. Terapia opiera się na współpracy i zbudowaniu zaufania pomiędzy pacjentem a terapeutą, i zorientowaniu na rozwiązanie problemu. Formą interwencji poznawczo-behawioralnej jest trening umiejętności, który uczy ludzi funkcjonowania w społeczności bez używania alkoholu. Ten rodzaj terapii obejmuje m.in. trening umiejętności rozwiązywania problemów, odmowy picia, komunikowania się, czy zarządzania stresem. [13] Do tej grupy interwencji zalicza się również behawioralne postępowanie ze sobą, które polega na monitorowaniu samego siebie, ustalanie przez pacjenta limitów ilości, jak i częstości spożywania alkoholu. [13, 39]

Popularną metodą terapii zarówno w Polsce, jak i na świecie jest metoda 12 kroków, stosowana przez organizacje Anonimowych Alkoholików. Do czynników terapeutycznych tej metody należą

sprawowanie zewnętrznej kontroli w postaci osoby sponsora – opiekuna, proponowanie alternatywnych zachowań (np. sposobów spędzania wolnego czasu), nawiązywanie bliskich relacji w obrębie grupy i pogłębianie duchowości (włączenie przekonań i praktyk religijnych). [37, 40, 41]

W Polsce w ramach opieki nad osobami uzależnionymi realizuje się:

- działania diagnostyczne,
- programy korekcyjne dla osób spożywających alkohol ryzykownie,
- programy psychoterapii uzależnień,
- programy psychoterapii członków rodziny,
- indywidualne świadczenia zapobiegawczo-lecznicze dla osób uzależnionych od alkoholu i członków ich rodzin (leczenie stanów występujących w przebiegu uzależnienia od alkoholu, leczenie szkód zdrowotnych spowodowanych spożywaniem alkoholu, psychofarmakoterapia ułatwiająca osiągnięcie celów terapii oraz współwystępujących zaburzeń psychicznych),
- indywidualne świadczenia rehabilitacyjne dla osób uzależnionych od alkoholu i członków ich rodzin (oddziaływania psychospołeczne i pomocnicze medyczne ukierunkowane na przywrócenie zdolności funkcjonowania społecznego osób uzależnionych od alkoholu i członków ich rodzin),
- działania konsultacyjno-edukacyjne dla członków rodzin osób uzależnionych od alkoholu (grupowe lub indywidualne poradnictwo ukierunkowane na zwiększenie rozumienia uzależnienia, problemów rodziny osób uzależnionych od alkoholu oraz poznanie ofert leczenia osób uzależnionych od alkoholu i członków ich rodzin). [42]

Programy psychoterapii uzależnień obejmują indywidualne i grupowe oddziaływania psychologiczne ukierunkowane na poprawę stanu psychofizycznego i funkcjonowania społecznego osób uzależnionych od alkoholu poprzez redukcję objawów i mechanizmów uzależnienia oraz uczenie umiejętności potrzebnych do podtrzymania pozytywnej zmiany. [42]

Zazwyczaj programy psychoterapii uzależnienia od alkoholu składają się z:

- programu podstawowego trwającego 6–8 tyg. w oddziałach całodobowych i dziennych lub ok. 6 mies. w placówkach leczenia ambulatoryjnego, którego celem jest rozpoznanie uzależnienia, zmotywowanie pacjenta do leczenia i podjęcia nauki życia na trzeźwo,
- programu ponadpodstawowego i pogłębionego trwającego 12–18 mies. od czasu ukończenia programu podstawowego, którego celem jest nauka zapobiegania nawrotom czynnego uzależnienia oraz nauka radzenia sobie z emocjami i relacjami bez alkoholu. [36]

Programy terapeutyczne stosowane w placówkach integrują różne podejścia, ale zwykle są one oparte na terapii behawioralno-poznawczej i wykorzystują też doświadczenia grup Anonimowych Alkoholików. [43]

Poziom finansowania świadczeń w zakresie leczenia uzależnień przez NFZ zabezpiecza najczęściej realizację tylko podstawowego programu psychoterapii uzależnienia lub tylko części świadczeń

w ramach programu podstawowego i diagnostykę, psychoterapię indywidualną, grupową, rodzinną oraz psychoedukację. [36, 44]

2.6.2.2. Leczenie farmakologiczne

Nalmefen

NLM stosuje się w celu redukcji spożycia alkoholu u dorosłych pacjentów uzależnionych od alkoholu, u których występuje wysokie ryzyko szkód związanych z piciem alkoholu, bez somatycznych objawów odstawienia i niewymagających detoksykacji. NLM powinien być stosowany wyłącznie w skojarzeniu z interwencją psychospołeczną ukierunkowaną na przestrzeganie zasad leczenia oraz redukcję spożycia alkoholu. [8] NLM charakteryzuje się lepszym profilem bezpieczeństwa niż pochodzący z tej samej grupy leków naltrekson. [10]

Naltrekson

Naltrekson wskazany jest do stosowania u dorosłych pacjentów w ramach ogólnego programu leczenia alkoholizmu w celu zmniejszenia ryzyka nawrotu choroby, jako lek wspomagający abstynencję oraz zmniejszający potrzebę napicia się alkoholu. Produkt ten stosowany jest, jako terapia uzupełniająca interwencję psychospołeczną. [45] Naltrekson zalecany jest szczególnie u osób z silnym głodem alkoholowym oraz tzw. intensywnym piciem. Skuteczność tego leku polega przede wszystkim na zmniejszeniu intensywności picia w okresach wpadek oraz nawrotów. [37] Wydaje się, że stosowanie naltreksonu razem z terapią psychospołeczną ukierunkowaną na redukcję ilości spożywanego alkoholu jest bardziej skuteczne aniżeli w połączeniu z terapią zorientowaną na utrzymanie abstynencji. [13, 46]

Akamprozat

Akamprozat wskazany jest w leczeniu podtrzymującym abstynencję alkoholową u osób uzależnionych od alkoholu z jednocześnie prowadzoną psychoterapią. Lek ten podaje się w okresie tygodnia od zakończenia leczenia zespołu odstawiennego lub w jego trakcie. [47] Skuteczność akamprozatu, jako leku wspomagającego w zmniejszaniu ryzyka nawrotu picia, określana jest jako umiarkowana. [13]

Disulfiram

Disulfiram jest lekiem wskazanym w leczeniu uzależnienia od alkoholu. Podczas jego stosowania pacjent nie może spożywać napojów alkoholowych, ponieważ może to prowadzić do bardzo nieprzyjemnych zdarzeń niepożądanych niekiedy zagrażających życiu. [48] Lek ten występuje w postaci doustnej, jak również w formie tabletek do implantacji. W badaniach, w których oceniano skuteczność implantów disulfiramu w porównaniu z PLC nie wykazano różnic pomiędzy interwencjami, co prawdopodobnie wynika z dużego efektu PLC tej formy terapii. [37]

Tabela 7.
Zestawienie leków stosowanych w określonych strategiach terapeutycznych leczenia uzależnienia alkoholowego

Typ terapii	Nazwa leku	Mechanizm działania
Terapia awersyjna	Disulfiram	Hamuje dehydrogenazę aldehydową, w wyniku spożycia alkoholu dochodzi do zatrucia aldehydem octowym, co objawia się nieprzyjemnymi zdarzeniami niepożądanymi. [37]
Wspomaganie psychoterapii poprzez oddziaływanie na OUN	Akamprozat	Oddziałuje na receptory GABA-ergiczne, zwiększa stężenie serotoniny w mózgu i krwi, i nasila neuronalny wychwyt GABA w hipokampie i wzgórzu. Lek ten zmniejsza odczucie głodu alkoholowego i nawroty picia. [28, 37]
	Naltrekson	Antagonista receptorów opioidowych, zmniejszający odczuwanie pozytywnych doznań związanych z przyjmowaniem alkoholu i ograniczającym negatywne doznania związane z jego odstawieniem. [22, 28, 37, 49]
	Nalmefen	

2.6.3. Wytyczne praktyki klinicznej

W drodze niesystematycznego przeszukania literatury zidentyfikowano i uznano za aktualne 7 opracowań zawierających zalecenia dotyczące leczenia uzależnienia od alkoholu. Zestawienie odnalezionych dokumentów wraz z datą ich publikacji oraz wskazaniem analizowanych obszarów tematycznych przedstawiono poniżej (Tabela 8).

Tabela 8.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających zalecenia dotyczące farmakologicznego leczenia uzależnienia od alkoholu

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji (aktualizacji)	Ref.
Sekcja Farmakoterapii Polskiego Towarzystwa Badań nad Uzależnieniami (PTBU) i Sekcji Psychofarmakologii Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (PTP)	Długoterminowa farmakoterapia wspierająca utrzymywanie abstynencji lub zmniejszająca ilość i intensywność picia alkoholu.	2013	[32]
Państwowa Agencja Rozwiązywania Problemów Alkoholowych (PARPA) ^a	Kliniczne wytyczne rozpoznawania i krótkiej interwencji, uwzględniające również farmakoterapię.	2007	[13]
British Association for Psychopharmacology (BAP)	Farmakoterapia nadużywania i uzależnień od różnych substancji, w tym alkoholu.	2012	[10]
Government of Western Australia, Drug and Alcohol Office (DAO)	Ocena i leczenie uzależnienia od alkoholu.	2012	[26]
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Diagnoza, ocena i leczenie szkodliwego picia alkoholu i uzależnienia od a koholu.	2011	[27]
Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA)	Farmakoterapia nadużywania i uzależnień od a koholu.	2009	[50]
National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA)	Farmakoterapia uzależnienia od alkoholu.	2008	[35]

a) Dokument wydany przez PARPA jest tłumaczeniem dokumentu z 2005 r., będącego wynikiem Europejskiego Projektu w Podstawowej Opiece Zdrowotnej dotyczącego Alkoholizmu (*Primary Health Care European Project on Alcohol*, PHEPA) współfinansowanego przez Komisję Europejską oraz Departament Zdrowia Rządu Katalonii.

We wszystkich dokumentach podkreślona została złożoność problemu uzależnienia od alkoholu. Największą szansę wyleczenia daje utrzymanie całkowitej abstynencji, jednakże ograniczenie spożycia alkoholu przez osoby uzależnione uznawane jest, jako pośredni cel terapii. Obecnie

zalecaną przez wszystkie wytyczne formą terapii jest podawanie leków ułatwiających utrzymanie abstynencji lub zmniejszających spożycie alkoholu w połączeniu z interwencjami psychospołecznymi. Ze względu na brak danych, które wskazałyby najbardziej optymalną formę terapii behawioralnej wytyczne zalecają korzystanie z wszelkich dostępnych form oddziaływań psychospołecznych przynoszących korzyści u danego pacjenta. Do najczęściej wymienianych należą tzw. krótkie interwencje, trening umiejętności społecznych, wsparcie udzielane przez lokalną społeczność oraz behawioralna terapia małżeńska [10, 13, 27]. W przypadku farmakoterapii większość analizowanych wytycznych praktyki klinicznej jedynie wymienia dostępne opcje, powstrzymując się od jednoznacznej rekomendacji do stosowania. Pomimo podejmowanych prób, dotychczas nie udało się również jednoznacznie ustalić, jakie połączenie psychoterapii z farmakoterapią przynosi najlepsze korzyści kliniczne [3].

Do najczęściej wymienianych przez wytyczne leków mających zastosowanie w leczeniu uzależnienia od alkoholu należą: naltrekson, akamprozat, disulfiram. Ponadto najnowsze polskie zalecenia PTBU i PTP odnoszą się również do stosowania nalmefenu. [32]

Zgodnie z zaleceniami PTBU i PTP do leków pierwszego rzutu w długoterminowej terapii wspierającej abstynencję lub zmniejszającej ilość i intensywność picia alkoholu należą akamprozat, naltrekson oraz nalmefen. Disulfiram w postaci doustnej wskazywany jest, jako lek drugiego rzutu.

Nalmefen powinien być stosowany u osób, u których spożycie alkoholu utrzymuje się na wysokim lub bardzo wysokim poziomie (>60 g/dobę dla mężczyzn i >40 g/dobę u kobiet) po 2 tygodniach od wstępnej oceny. PTBU i PTP zalecają stosowanie nalmefenu u osób aktywnie pijących, bez okresu abstynencji poprzedzającego zastosowanie leku, u których nie występują somatyczne objawy z odstawienia alkoholu oraz niewymagających detoksykacji. [32] Nalmefen wymieniany jest również w wytycznych BAP, jako bezpieczny i skuteczny lek mający zastosowanie u osób uzależnionych od alkoholu. [10] Żadne inne dokumenty nie odnoszą się do terapii NLM, co może wynikać z faktu, iż preparat ten stosunkowo niedawno uzyskał pozwolenie dopuszczenie do stosowania. [8]

Naltrekson wskazywany jest, jako lek o umiarkowanej skuteczności w zmniejszaniu ryzyka nawrotu picia. Większość dokumentów zaleca stosowanie naltreksonu po wcześniejszej detoksykacji. [27, 32, 35, 50] W niektórych pracach wspomniana jest też możliwość stosowania tego leku u osób z tzw. wpadkami lub aktywnie pijących w celu zmniejszenia ilości spożywanego alkoholu oraz redukcji epizodów ciężkiego picia w trakcie nawrotów, jednakże brak jak do tej pory wiarygodnych badań potwierdzających tą tezę. [10, 13, 50] Lek ten występuje w dwóch formach: doustnej i w postaci iniekcji domięśniowych o przedłużonym uwalnianiu. Forma domięśniowa naltreksonu (niezarejestrowana w Polsce) wymieniana jest, jako alternatywa terapeutyczna mająca zastosowanie głównie u pacjentów nieprzestrzegających dawkowania leku w formie doustnej [50].

Akamprozat wskazywany jest przez wytyczne, jako lek przynoszący efekty terapeutyczne u pacjentów zakładających utrzymanie dłuższej abstynencji, u których nie występuje silny głód alkoholowy. Akamprozat wydłuża czas do nawrotu picia oraz redukuje liczbę dni, w trakcie których pacjent

spożywa alkohol [10, 13, 26, 32, 50]. Wytyczne zalecają kontynuowanie leczenia u pacjentów, którzy przerwali abstynencję, gdyż istnieją dowody, że lek ten może przyczyniać się do redukcji spożywanego alkoholu. [10]

Disulfiram jest lekiem wymuszającym abstynencję, gdyż jednoczesne stosowanie tego leku wraz ze spożywaniem alkoholu powoduje bardzo nieprzyjemne reakcje organizmu (nudności, kołatanie serca, uderzenia gorąca), niekiedy zagrażające życiu. Jakkolwiek skuteczność terapii disulfiramem budzi kontrowersje, to lek ten może być zalecany dla wybranych grup pacjentów. Według polskich zaleceń PTBU i PTP oraz brytyjskiej agencji BAP, disulfiram może być stosowany, jako lek drugiego rzutu po niepowodzeniu terapii innymi lekami. [32] Agencja SAMHSA zaleca stosowania disulfiramu u pacjentów zdeterminowanych do utrzymania abstynencji i bez przeciwwskazań do jego stosowania. [50] Z kolei brytyjska agencja NICE zaleca stosowanie disulfiramu u pacjentów z przeciwwskazaniami do leczenia akamprozatem i naltreksonem [27]. Disulfiram przynosi lepsze efekty kliniczne, gdy jego stosowanie jest nadzorowane. [10, 26]

Część wytycznych wymienia ponadto możliwość stosowania innych leków, niezarejestrowanych w danym wskazaniu (*off label*), a mogących przynieść korzyść kliniczną u osób uzależnionych od alkoholu. Do leków tych należą: agoniści GABA (baklofen), leki przeciwpadaczkowe (topiramata), ondansetron, czy leki przeciwdepresyjne. [26, 35] Z uwagi na małą ilość dowodów naukowych potwierdzających ich skuteczność, stosowanie tych leków powinno być rozważane wyłącznie w ściśle określonych grupach pacjentów, np. leki przeciwdepresyjne u pacjentów z objawami depresyjnymi.

2.6.4. Dostępne dane naukowe

2.6.4.1. Nalmefen

W wyniku wstępnego przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 2 opracowania wtórne (Miller 2011 i Rosner 2010), ukierunkowane na porównanie skuteczności różnych opcji farmakoterapii uzależnienia od alkoholu. W opracowaniu Miller 2011 autorzy pracy wskazali, że w dwóch z trzech uwzględnionych badaniach NLM istotnie statystycznie zmniejszał liczbę dni intensywnego picia w porównaniu z PLC. Z kolei w innym badaniu nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami. [51] W pracy Rosner 2010 wykazano, że stosowanie NLM w porównaniu z PLC zmniejsza ryzyko nawrotów intensywnego picia, jak również ryzyko nawrotów picia po detoksykacji oraz zmniejsza liczbę dni intensywnego picia i średnią ilość spożywanego alkoholu, jednakże w żadnym przypadku różnica pomiędzy grupami nie osiągnęła progu istotności statystycznej. Należy zwrócić uwagę na fakt, iż w badaniach włączonych do opracowania Rosner 2010 oceniano różne dawki NLM (od 5 do 80 mg) przede wszystkim w odniesieniu do przerwania abstynencji i ryzyka nawrotu picia. [52]

Tabela 9.
Charakterystyka zidentyfikowanych opracowań wtórnych dla porównania nalmefen vs placebo

Opracowanie	Przeszukane bazy (data przeszukania)	Porównanie	Liczba badań	OB [mies.]
Miller 2011 [51]	Medline, EMBASE, SCOPUS, CINAHL, PsycINFO (1960–2010)	NLM vs PLC	3 RCT ^a	3–7
Rosner 2010 [52]	Cochrane CENTRAL (2009), Medline (1966–2009), EMBASE (1988–2009), CINAHL (1982–2009), controlled-trials.com, clinicaltrials.gov, clinicalstudyresults.org, centrewatch.com	NLM vs PLC	3 RCT	3

a) Autorzy publikacji deklarują uwzględnienie 3 badań dla NLM, jednakże na podstawie analizy referencji oraz danych umieszczonych w tabeli z włączonymi badaniami stwierdzono, że do przeglądu zostały włączone 2 badania.

Na podstawie niesystematycznego przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano dodatkowe 3 badania RCT (ESENSE 1, ESENSE 2, SENSE), w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo NLM (w dawce rejestracyjnej) podawanego w razie potrzeby, w populacji pacjentów uzależnionych od alkoholu, aktywnie pijących, z co najmniej średnim ryzykiem picia. W badaniach tych pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana liczby dni ciężkiego picia (HDD) oraz zmiana całkowitego dobowego spożycia alkoholu (TAC) w stosunku do wartości początkowej. Analiza wyników wykazała, iż NLM w porównaniu z PLC istotnie statystycznie redukuje HDD i TAC. Ponadto dla wymienionych badań przedstawiono wyniki w podgrupie pacjentów odpowiadającej populacji docelowej, tj. z co najmniej wysokim poziomem ryzyka picia. [6, 19, 53]

2.6.4.2. Naltrekson

W opracowaniu Bouza 2004 wykazano, że skuteczność naltreksonu jest różna w zależności od okresu interwencji. W badaniach krótkoterminowych (≤ 3 mies.) lek ten istotnie statystycznie zmniejszał ryzyko nawrotu picia, a jednocześnie nie miał istotnego wpływu na odsetek pacjentów utrzymujących abstynencję. Podawany przez 6 mies. istotnie statystycznie wpływał zarówno na zmniejszenie ryzyka nawrotów picia, jak i liczbę osób niespożywających alkoholu. Z kolei w długim okresie podawania (≥ 12 mies.) nie stwierdzono istotnych różnic w porównaniu z PLC. W większości badań populację badaną stanowili pacjenci będący w okresie abstynencji po uprzedniej detoksykacji, których celem terapeutycznym było utrzymanie abstynencji, i którzy otrzymywali poza farmakoterapią również interwencję psychospołeczną. W 4 pracach analizujących wyłącznie chorych aktywnie pijących uzyskano podobne wyniki odnośnie skuteczności, jak w badaniach na populacjach bardziej zróżnicowanych. [46]

W przeglądzie Miller 2011 uwzględniono 28 badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo naltreksonu w porównaniu z PLC. W 23 pracach wykazano istotną statystycznie lepszą skuteczność naltreksonu niż PLC w odniesieniu do utrzymania abstynencji i zmniejszenia ryzyka nawrotów. W pozostałych pracach wyniki były niespójne lub różnice były nieistotne statystycznie. [51]

Zgodnie z wynikami przeglądu Rosner 2010 naltrekson jest skuteczną i bezpieczną opcją w leczeniu uzależnienia od alkoholu, aczkolwiek uzyskiwane efekty terapeutyczne wydają się być umiarkowane.

Naltrekson w porównaniu z PLC istotnie statystycznie zmniejszał odsetek osób intensywnie pijących i liczbę dni, w których chorzy spożywali alkohol, jak również wpływał na zmniejszenie liczby dni intensywnego picia i średnią ilość spożywanego alkoholu. Jednocześnie nie wykazano istotnego statystycznie wpływu na zmniejszenie ryzyka nawrotów picia. W badaniach uwzględniono zarówno pacjentów aktywnie pijących, jak również osoby w okresie abstynencji i po detoksykacji. [52]

W analizowanych pracach populację docelową w większości stanowili pacjenci będący w okresie abstynencji i po detoksykacji, u których leczenie ukierunkowane było na utrzymanie abstynencji. W badaniach oceniających skuteczność naltreksonu w populacji osób aktywnie pijących, u części pacjentów występowały choroby psychiczne (np. schizofrenia lub choroba dwubiegunowa) lub uzależnienie również od innych substancji (np. kokainy). [46, 51, 52]

Tabela 10.
Charakterystyka zidentyfikowanych opracowań wtórnych dla porównania naltrekson vs placebo

Opracowanie	Przeszukane bazy (data przeszukania)	Porównanie	Liczba badań	OB [mies.]
Bouza 2004 [46]	Medline, CINAHL, EMBASE, Cochrane CENTRAL (1990–2002)	NTX vs PLC	19 RCT	3–24
Miller 2011 [51]	Medline, EMBASE, SCOPUS, CINAHL, PsycINFO (1960–2010)	NTX vs PLC	28 RCT ^a	3–12
Rosner 2010 [52]	Cochrane CENTRAL (2010), Medline (1966–2010), EMBASE (1988–2010), CINAHL (1982–2010), controlled-trials.com, clinicaltrials.gov, clinicalstudyresults.org, centrewatch.com	NTX vs PLC	40 RCT	3–12

a) 15 RCT oceniono, jako obarczone większym błędem (*higher potential for bias*).

2.6.4.3. Akamprozat

W opracowaniu Bouza 2004 analizowano skuteczność akamprozatu w porównaniu z PLC w populacji dorosłych pacjentów uzależnionych od alkoholu. We wszystkich badaniach kryteria włączenia zakładały uwzględnienie pacjentów, którzy wcześniej przeszli proces detoksykacji, a ich celem terapeutycznym było utrzymanie abstynencji. Metaanaliza wykazała, że akamprozat w porównaniu z PLC zwiększa odsetek pacjentów utrzymujących abstynencję, jak również wydłuża łączny czas jej trwania (*cumulative abstinence duration*, CAD). W jednym z badań (Roussaux 1996) nie odnotowano różnicy pomiędzy akamprozatem a PLC w odniesieniu do częstości utrzymania abstynencji. Badanie to nie zostało uwzględnione w metaanalizie ze względu na fakt, iż pacjenci byli leczeni w warunkach szpitalnych w przeciwieństwie do pozostałych badań, w których pacjenci byli leczeni w placówkach ambulatoryjnych. [46]

Wyniki uzyskane w pracy Miller 2011 dotyczące skuteczności akamprozatu w porównaniu z PLC są niejednoznaczne. W 11 badaniach wykazano jego wyższą skutecznością w porównaniu z PLC w odniesieniu do zmiany parametrów związanych z pićm, m.in. wydłużał CAD oraz czas do pierwszego nawrotu picia, jak również wpływał na utrzymanie abstynencji (*total abstinence*).

W pozostałych pracach wyniki były niespójne lub nie odnotowano różnic pomiędzy akamprozatem i PLC. [51]

Podobne rezultaty uzyskano w metaanalizie przeprowadzonej przez Rosner i wsp. 2011, w której wykazano, że akamprozata stosowany w celu utrzymania abstynencji po detoksykacji w porównaniu z PLC cechuje się umiarkowaną skutecznością, wyrażającą się zmniejszeniem ryzyka picia oraz wydłużeniem CAD, przy braku istotnego statystycznie wpływu na częstość nawrotów intensywnego picia. [54]

We wszystkich analizowanych pracach, populację docelową stanowili pacjenci będący w okresie abstynencji i po detoksykacji, u których leczenie ukierunkowane było na utrzymanie abstynencji. [46, 51, 54] Ponadto zidentyfikowano badanie Berger 2013, w którym pacjenci sami wybierali cel terapeutyczny polegający na utrzymaniu całkowitej abstynencji lub na zmniejszeniu ilości spożywanego alkoholu. Pacjenci, którzy za cel obrali całkowitą abstynencję uzyskali lepsze efekty terapeutyczne niż ci, którzy postanowili zmniejszyć ilość wypijanego alkoholu, co może świadczyć o tym, że akamprozata powinien być stosowany wyłącznie u osób zmotywowanych do całkowitego zaprzestania spożywania alkoholu. [55]

Tabela 11.
Charakterystyka zidentyfikowanych opracowań wtórnych dla porównania akamprozatu vs placebo

Opracowanie	Przeszukane bazy (data przeszukania)	Porównanie	Liczba badań	OB [mies.]
Bouza 2004 [46]	Medline, CINAHL, EMBASE, Cochrane CENTRAL (1990–2002)	Akamprozata vs PLC	13 RCT	3–24
Miller 2011 [51]	Medline, EMBASE, SCOPUS, CINAHL, PsycINFO (1960–2010)	Akamprozata vs PLC	18 RCT ^{a, b}	2–12
Rosner 2011 [54]	Cochrane CENTRAL (2009), Medline (1966–2009), EMBASE (1988–2009), CINAHL (1982–2009), controlled-trials.com, clinicaltrials.gov, clinicalstudyresults.org, centrewatch.com	Akamprozata vs PLC	18 RCT	2–24

a) 4 RCT oceniono jako obarczone większym błędem systematycznym (*higher potential for bias*);
b) w 3 RCT porównywano akamprozata, naltrekson i PLC.

2.6.4.4. Disulfiram

Terapia disulfiramem w postaci doustnej w porównaniu z PLC i brakiem leczenia w pewnym stopniu wpływa na utrzymanie abstynencji w krótkim okresie czasu, zwiększa liczbę dni do nawrotu picia oraz redukuje liczbę dni, w których pacjenci spożywają alkohol. W kilku badaniach wykazano, że terapia disulfiramem jest skuteczniejsza niż akamprozatem i naltreksonem. Efekt terapeutyczny disulfiramu jest jednak trudny do określenia ze względu na dużą heterogeniczność badań, które często charakteryzowały się niską jakością. [38, 42] Dodatkowo stosowanie disulfiramu w leczeniu uzależnienia jest kontrowersyjne, ze względu na fakt, iż spożycie alkoholu w trakcie terapii wywołuje

szereg nieprzyjemnych działań niepożądanych, co ma na celu wywołanie awersji do alkoholu i może stanowić zagrożenie dla życia. [10]

W badaniach oceniających skuteczność disulfiramu uwzględniano wyłącznie pacjentów w okresie abstynencji, których celem było jej utrzymanie. [51, 56]

Tabela 12.
Charakterystyka zidentyfikowanych opracowań wtórnych dla disulfiramu

Opracowanie	Przeszukane bazy (data przeszukania)	Porównanie	Liczba badań	OB [mies.]
Jorgensen 2011 [56]	Medline, EMBASE, Cochrane CENTRAL	Disulfiram vs PLC Disulfiram vs NTX Disulfiram vs Akamprozat Disulfiram vs Brak leczenia	11 RCT	2–12
Miller 2011 [51]	Medline, EMBASE, SCOPUS, CINAHL, PsycINFO (1960–2010)	Difulfiram vs PLC Disulfiram vs NTX Disulfiram vs Akamprozat Disulfiram vs Brak leczenia Disulfiram vs Topiramát	9 RCT ^a	3–13

a) 8 RCT oceniono jako obarczone większym błędem (*higher potential for bias*);

2.6.5. Rekomendacje finansowe agencji HTA

W niniejszym rozdziale przedstawiono stanowiska wybranych agencji HTA dotyczące finansowania opcji terapeutycznych stosowanych w farmakologicznym leczeniu uzależnienia od alkoholu tj. nalmefenu, naltreksonu, akamprozatu i disulfiramu.

Nalmefen otrzymał pozytywną rekomendację finansową wydaną przez NHS Scotland dnia 6 września 2013 roku, we wskazaniu obejmującym leczenie dorosłych pacjentów uzależnionych od alkoholu, z wysokim ryzykiem szkód, bez somatycznych objawów z odstawienia, niewymagających detoksykacji. Zgodnie z informacją przedstawioną w dokumencie, NLM powinien być stosowany jedynie w połączeniu z ciągłym wsparciem psychologicznym zorientowanym na obniżenie ilości spożywanego alkoholu i przestrzeganie zasad leczenia, a stosowanie leku powinno być rozpoczęte u pacjentów z wysokim ryzykiem szkód utrzymującym się przez 2 tyg. po pierwszej ocenie. [57] Pozostałe agencje HTA nie przedstawiły stanowiska w sprawie finansowania NLM.

Rada Konsultacyjna AOTM dnia 6 września 2010 roku wydała pozytywną rekomendację w sprawie finansowania ze środków publicznych akamprozatu, we wskazaniu obejmującym leczenie podtrzymujące abstynencję alkoholową u osób uzależnionych od alkoholu, z jednocześnie prowadzoną psychoterapią. Rekomendacja miała charakter tymczasowy, wydana została próbnie na okres 3 lat, celem weryfikacji zasadności stosowania leku w praktyce klinicznej, a także w oczekiwaniu na decyzję o finansowaniu innych, skuteczniejszych preparatów w wymienionym wskazaniu. [58] Również kanadyjska agencja CADTH w dniu 27 marca 2008 roku wydała pozytywną rekomendację finansową dla akamprozatu. Wskazanie refundacyjne obejmowało pacjentów utrzymujących abstynencję alkoholową przez min. 4 dni, u których stosowanie naltreksonu jest przeciwwskazane (przyjmowanie innych opioidów, ostre zapalenie wątroby, niewydolność wątroby). [59]

Rada Konsultacyjna AOTM w dniu 25 lipca 2011 roku wydała negatywną rekomendację finansową dotyczącą refundacji naltreksonu w ramach ogólnego programu leczenia alkoholizmu, jako leku wspomagającego abstynencję oraz zmniejszającego potrzebę napicia się alkoholu. Powodem decyzji był brak przewagi naltreksonu nad PLC w dłuższym okresie obserwacji (6 i 12 mies.), a także ze względu na obserwowane ryzyko wystąpienia istotnych działań niepożądanych w trakcie jego stosowania. [60] Z kolei agencja PBAC w grudniu 1999 roku wydała pozytywną rekomendację finansową dla naltreksonu stosowanego w ramach kompleksowego leczenia uzależnienia od alkoholu, którego celem jest utrzymanie abstynencji. [61]

Żadna z agencji nie wydała rekomendacji odnośnie finansowania disulfiramu, co prawdopodobnie wynika z faktu, że lek ten od dawna dostępny jest w lecznictwie otwartym, a w takich sytuacjach agencje rzadko opiniują zasadność umieszczania preparatów na wykazach świadczeń gwarantowanych.

Tabela 13.
Rekomendacje Agencji HTA w sprawie finansowania leków stosowanych w farmakologicznym leczeniu uzależnienia od alkoholu

Substancja czynna	AOTM	NICE	NHS Scotland	CADTH	PBAC
nalmefen	BR	BR	R [57]	BR	BR
akamprozat	R ^a [58]	BR	BR	R [59]	BR
naltrekson	NR [60]	BR	BR	BR	R [61]
disulfiram	BR	BR	BR	BR	BR

R – pozytywna rekomendacja, BR – brak rekomendacji, NR – negatywna rekomendacja.

a) Tymczasowa rekomendacja wydana na okres 3 lat.

3. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO

3.1. Uzasadnienie wyboru komparatora

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.2. Określenie problemu decyzyjnego

3.2.1. Populacja docelowa

Populację docelową w analizach oceny technologii medycznych dla NLM będą stanowić dorośli pacjenci uzależnieni od alkoholu, u których występuje wysoki poziom ryzyka picia (DRL, ang. *Drinking Risk Level*, wg kryteriów WHO: powyżej 60 g/dzień czystego alkoholu u mężczyzn, 40 g/dzień czystego alkoholu u kobiet), bez fizycznych objawów z odstawienia, niewymagających natychmiastowej detoksykacji, u których DRL utrzymuje się na wysokim poziomie po dwóch tygodniach od wstępnej oceny.

Populacja ta będzie zatem zgodna z populacją rejestracyjną. [8]

3.2.2. Interwencja

Ocenianą interwencją będzie stanowił nalmefen (Selincro®) podawany doustnie w dawce 18 mg w razie potrzeby (każdego dnia, w którym pacjent przewiduje, że może być narażony na ryzyko wypicia alkoholu) w połączeniu z interwencją psychospołeczną ukierunkowaną na przestrzeganie zasad leczenia i redukcję spożycia alkoholu.

W odnalezionych we wstępnej analizie klinicznej badaniach NLM stosowany był w połączeniu z interwencją psychospołeczną BRENDA, będącą ustandaryzowaną formą wsparcia pacjenta w przestrzeganiu zasad leczenia w połączeniu ze zrozumieniem problemu alkoholowego i empirycznym podejściem do chorego.

3.2.3. Komparatory

Komparator dla NLM będzie stanowiło PLC stosowane w połączeniu z interwencją psychospołeczną ukierunkowaną na przestrzeganie zasad leczenia i redukcję spożycia alkoholu.

3.2.4. Punkty końcowe

Selekcja punktów końcowych do analizy klinicznej przeprowadzona została w oparciu o zalecenia, opublikowane przez EMA w 2010 roku, dotyczące projektowania badań dla nowych produktów leczniczych stosowanych w terapii uzależnienia od alkoholu. [14] Zgodnie z tym dokumentem, w przypadku badań, w których celem terapeutycznym jest redukcja ilości spożywanego alkoholu, głównymi punktami końcowymi powinny być redukcja ilości spożywanego alkoholu w miesiącu (wyrażona w postaci ilości czystego alkoholu w gramach na dobę) oraz redukcja dni intensywnego picia (HDD zdefiniowane jako >60 g alkoholu u mężczyzn i >40 g u kobiet). Istnieje wiele dowodów naukowych, w których wykazano, że zwiększona ilość spożywanego alkoholu przyczynia się do wzrostu ryzyka wystąpienia wielu poważnych chorób, m.in. marskości wątroby, padaczki, nadciśnienia tętniczego, udaru mózgu, nowotworów jamy ustnej i przełyku. Można zatem uznać, iż zmniejszenie ilości spożywanego alkoholu będzie skutkowało uzyskaniem korzyści zdrowotnych. [30, 63, 64]

Dane na temat ilości spożywanego alkoholu pochodzą zwykle z prowadzonych przez pacjentów dzienniczków. Ze względu na fakt, iż tak zbierane informacje mogą nie odzwierciedlać faktycznej sytuacji, istotne jest potwierdzenie uzyskiwanych rezultatów innymi obiektywnymi metodami. Za biologiczne wskaźniki uzależnienia od alkoholu uznaje się zmianę aktywności enzymów wątrobowych (GGT, ALAT). Wskaźniki te są wskazywane przez wytyczne EMA, jako istotne drugorzędowe punkty końcowe, które powinny być oceniane w badaniach klinicznych. Zmniejszenie aktywności GGT i ALAT stanowi dowód potwierdzający redukcję ilości spożywanego alkoholu.

Do pozostałych istotnych punktów końcowych wymienianych w dokumencie EMA należy odpowiedź na leczenie określoną m.in. zmniejszeniem ryzyka szkód związanych ze spożywaniem alkoholu, przedstawioną w postaci odsetka pacjentów, u których zaobserwowano zmniejszenie ryzyka szkód, o co najmniej dwa poziomy (zgodnie z definicją WHO). Ponadto uwzględniono również ocenę nasilenia choroby (na podstawie skali CGI-S), ocenę ogólnego stanu zdrowia (na podstawie skali CGI-I) ocenę jakości życia oraz profil bezpieczeństwa.

3.2.5. Podsumowanie

Schemat planowanej analizy oceny technologii medycznych przedstawiono poniżej (Tabela 16).

Tabela 16.
Schemat planowanej analizy klinicznej

Obszar analizy	Szczegóły
Populacja	Dorośli pacjenci uzależnieni od a koholu, u których występuje wysoki poziom ryzyka picia (DRL, ang. <i>Drinking Risk Level</i> , wg kryteriów WHO: powyżej 60 g/dzień czystego a koholu u mężczyzn, 40 g/dzień czystego alkoholu u kobiet), bez fizycznych objawów z odstawienia, niewymagających natychmiastowej detoksykacji, u których DRL utrzymuje się na wysokim poziomie po dwóch tygodniach od wstępnej oceny.

Obszar analizy	Szczegóły
Interwencja	NLM podawany doustnie w dawce 18 mg w razie potrzeby (każdego dnia, w którym pacjent przewiduje, że może być narażony na ryzyko wypicia alkoholu) w połączeniu z interwencją psychospołeczną ukierunkowaną na przestrzeganie zasad leczenia i redukcję spożycia a koholu.
Komparatory	PLC w połączeniu z interwencją psychospołeczną
Punkty końcowe	<p data-bbox="424 501 571 553">Analiza skuteczności</p> <ul data-bbox="603 423 1415 629" style="list-style-type: none"> • redukcja liczby dni intensywnego picia alkoholu (HDD) • redukcja całkowitego dobowego spożycia alkoholu (TAC) • aktywność enzymów wątrobowych (ALAT, GGT) • odpowiedź na leczenie określona zmniejszeniem ryzyka szkód związanych ze spożywaniem a koholu (DRLR, <i>Drinking risk level response</i>) • ocena nasilenia choroby (CGI-S) • ocena ogólnego stanu zdrowia (CGI-I) • jakość życia
	<p data-bbox="424 651 571 703">Analiza bezpieczeństwa</p> <ul data-bbox="603 651 1415 703" style="list-style-type: none"> • działania niepożądane (ogółem, ciężkie) • utrata z badania (ogółem, z powodu działań niepożądanych)

4. CHARAKTERYSTYKA OCENIANYCH INTERWENCJI

4.1. Nalmefen (Selincro®)

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki wpływające na układ nerwowy, leki stosowane w leczeniu uzależnienia od alkoholu (kod ATC: jeszcze nieprzydzielony). [8]

Mechanizm działania: NLM działa poprzez modulowanie czynności układu mezolimbiczno-korowego. Jest on selektywnym ligandem receptorów układu opioidowego. Działa w sposób antagonistyczny na receptory μ , δ i κ . Blokada receptorów μ powoduje zmniejszenie pozytywnych doznań związanych z piciem alkoholu, z kolei blokada receptorów κ może ograniczyć uczucie dysforii i anergii zmniejszając chęć kontynuowania picia alkoholu. [8, 22]

Wskazania do stosowania: Produkt leczniczy Selincro jest wskazany w celu redukcji spożycia alkoholu u dorosłych pacjentów uzależnionych od alkoholu, u których występuje wysoki DRL, bez somatycznych objawów z odstawienia, niewymagających natychmiastowej detoksykacji. Produkt leczniczy Selincro należy przepisywać jedynie w połączeniu ze stałym wsparciem psychospołecznym ukierunkowanym na przestrzeganie zasad leczenia i redukcję spożycia alkoholu. Leczenie produktem leczniczym Selincro należy rozpoczynać jedynie u pacjentów, u których DRL utrzymuje się na wysokim poziomie po dwóch tygodniach od wstępnej oceny.

Produkt leczniczy nie jest przeznaczony dla pacjentów, u których celem leczenia jest natychmiastowa abstynencja. [8]

Dawkowanie i schemat leczenia: Preparat leczniczy należy przyjmować w dniu, w którym istnieje ryzyko spożycia alkoholu, w dawce 18 mg (1 tabletkę) na 1–2 godziny przed przewidywanym czasem spożycia alkoholu lub w przypadku jego rozpoczęcia tak szybko jak to możliwe. Selincro przeznaczony jest do podawania doustnego z jedzeniem lub bez niego. Ze względu na możliwe działania niepożądane towarzyszące rozkruszeniu tabletki, powinna być ona podana w całości. Maksymalna dawka produktu to jedna tabletkę (18 mg) na dobę. [8]

Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- przyjmowanie opioidowych leków przeciwbólowych;
- uzależnienie od opioidów (aktualnie lub w niedawnej przeszłości);
- ostre objawy odstawienia opioidów;
- podejrzenie stosowania opioidów w ostatnim czasie;
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasyfikacja Child-Pugh);
- ciężkie zaburzenia czynności nerek (eGFR < 30 ml/min/1,73m² pc.);

- ostry zespół z odstawienia alkoholu w ostatnim czasie (przebiegającym z omamami, napadami drgawek i *delirium tremens*). [8]

Działania niepożądane:

- występujące bardzo często ($\geq 1/10$): bezsenność, zawroty głowy, bóle głowy i nudności.
- występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): zmniejszony apetyt, zaburzenia snu, stany splątania, niepokój ruchowy, zmniejszone libido (w tym zanik libido), senność, drżenie, zaburzenia uwagi, parestezje, niedoczulica, tachykardia, kołatanie, wymioty, suchość jamy ustnej, nadmierna potliwość, skurcze mięśni, uczucie zmęczenia, astenia, złe samopoczucie, nieprawidłowe czucie oraz zmniejszenie masy ciała. [8]

Rejestracja: produkt leczniczy Selincro został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej na mocy decyzji Komisji Europejskiej z dnia 25.02.2013 roku. [65]

Refundacja: aktualnie produkt leczniczy Selincro nie jest refundowany w Polsce. [66]

4.2. Interwencja psychospołeczna

W odnalezionych badaniach klinicznych NLM stosowany był w połączeniu z interwencją psychospołeczną BRENDA, będącą ustandaryzowaną formą wsparcia pacjenta w przestrzeganiu zasad leczenia w połączeniu ze zrozumieniem problemu alkoholowego i empirycznym podejściem do chorego.

Zaletą metody BRENDA jest możliwość włączenia farmakoterapii do leczenia, a także prosta, wystandaryzowana formuła, oparta na doświadczeniach empirycznych, umożliwiająca przeprowadzanie terapii przez pielęgniarki lub każdego wyszkolonego pracownika służby zdrowia. Program składa się z 6 komponentów:

1. **Ocena biopsychospołeczna (*Biopsychosocial evaluation*)** – element ten obejmuje wywiad mający na celu określenie ogólnego stanu psychofizycznego pacjenta. Struktura wywiadu nie jest ściśle usystematyzowana i może się różnić w zależności od terapeuty. W kontekście przebiegu i skuteczności leczenia szczególnie ważne są informacje na temat współistniejących chorób o podłożu psychicznym np. depresji czy zaburzeń lękowych, a także poziomu wsparcia, jakie otrzymuje uzależniony od otoczenia.
2. **Przedstawienie pacjentowi wyników oceny (*Report to the patient on assessment*)** – ma na celu przekazanie pacjentowi informacji na temat wyników przeprowadzonej oceny biopsychospołecznej. Dane literaturowe wskazują na skuteczność krótkiej interwencji, opartej na przekazaniu pacjentowi informacji zwrotnej po ocenie oraz ostrzeżeniu o negatywnych skutkach picia w przyszłości. Ważnym elementem jest uświadomienie pacjentowi istnienia problemu alkoholowego oraz przedstawienie negatywnych skutków zdrowotnych związanych z uzależnieniem.

3. **Empatia** (*Emphatic understanding of the patient's situation*) – zrozumienie przez terapeutę problemów osoby uzależnionej i nawiązanie więzi powoduje, że pacjent pozytywnie postrzega oddziaływania terapeutyczne, co z kolei przekłada się na lepsze wyniki leczenia.
4. **Wspólna identyfikacja potrzeb przez pacjenta i terapeutę** (*Needs collaboratively identified by the patient and treatment provider*) – wyznaczenie potrzeb i celów leczenia nie tylko przez terapeutę, ale w wyniku porozumienia terapeuty z pacjentem. Badania wskazują na istotną pozytywną korelację satysfakcji z leczenia (której elementem jest uwzględnienie indywidualnych potrzeb pacjenta w trakcie terapii) z frekwencją na sesjach terapeutycznych.
5. **Wskazanie, w jaki sposób pacjent ma osiągnąć postawione cele** (*Direct advice to the patient on how to meet those needs*) – w przypadku interwencji psychospołecznej BRENDA szczególny nacisk jest kładziony na poświęcenie uwagi indywidualnym potrzebom pacjenta w czasie psychoterapii i stosowaniu przez pacjenta zapisanych leków. Istotne jest przedstawienie osobie uzależnionej wszystkich możliwych opcji terapeutycznych oraz indywidualne wybranie i wspólne omówienie najlepszej opcji. Jest to możliwe jedynie po nawiązaniu odpowiedniej relacji w poprzednich krokach terapii.
6. **Ocena reakcji pacjenta na poradę i dostosowanie terapii** (*Assess reaction of the patient to advice and adjust as necessary for best care*) – duże znaczenie ma stopień zmotywowania do leczenia oraz wyznaczenie celów zgodnych z potrzebami pacjenta i możliwych do osiągnięcia przez niego. Podejście takie zobowiązuje pacjenta do kontroli i odpowiedzialności za przebieg leczenia, a osiągnięcie nawet niewielkich celów jest czynnikiem motywującym do dalszej terapii. W przypadku niewystarczającej poprawy, leczenie należy możliwie szybko zmodyfikować i dostosować do stanu pacjenta. [67]

BRENDA jest wystandaryzowaną formą interwencji psychospołecznej. W Polsce nie stosuje się tej konkretnej interwencji, a leczenie zwykle oparte jest na terapii behawioralno-poznawczej. Jednakże z uwagi na uniwersalność BRENDA oraz uwzględnienie w niej elementów powszechnie stosowanych w praktyce klinicznej, można założyć, iż uzyskane w badaniach wyniki będzie można odnieść do aktualnie stosowanych form wsparcia psychospołecznego.

5. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ

5.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki pierwotnych randomizowanych badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia badań klinicznych do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie źródeł informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie klinicznej,
- selekcja pierwotnych badań klinicznych w oparciu o kryteria włączenia do analizy,
- ocena homogeniczności badań klinicznych,
- opracowanie wyników badań klinicznych,
- przeprowadzenie metaanalizy wyników badań klinicznych dla punktów końcowych, dla których było to konieczne/możliwe,
- analiza istotności statystycznej i klinicznej wyników badań włączonych do analizy,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji terapeutycznych i opracowanie wniosków.

5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy włączone zostały badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatora i metodyki, uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

5.2.1. Kryteria włączenia do analizy klinicznej

Populacja

Dorośli pacjenci uzależnieni od alkoholu, u których występuje wysoki poziom ryzyka picia (DRL, ang. *Drinking Risk Level*, wg kryteriów WHO: powyżej 60 g/dzień czystego alkoholu u mężczyzn, 40 g/dzień czystego alkoholu u kobiet), bez fizycznych objawów z odstawienia, niewymagających natychmiastowej detoksykacji, u których DRL utrzymuje się na wysokim poziomie po dwóch tygodniach od wstępnej oceny.

Interwencja

NLM podawany doustnie w dawce 18 mg w razie potrzeby (każdego dnia, w którym pacjent przewiduje, że może być narażony na ryzyko wypicia alkoholu) w połączeniu z interwencją psychospołeczną (IP) ukierunkowaną na przestrzeganie zasad leczenia i redukcję spożycia alkoholu.

Komparatory

Placebo dodane do IP ukierunkowanej na przestrzeganie zasad leczenia i redukcję spożycia alkoholu.

Punkty końcowe

- redukcja liczby dni z dużym spożyciem alkoholu (HDD),
- redukcja całkowitego dobowego spożycia alkoholu (TAC),
- aktywność enzymów wątrobowych (ALAT, GGT),
- odpowiedź na leczenie określona zmniejszeniem ryzyka szkód związanych ze spożywaniem alkoholu (DRLR, *Drinking risk level response*),
- ocena nasilenia choroby (CGI-S),
- ocena ogólnego stanu zdrowia (CGI-I),
- jakość życia,
- działania niepożądane (ogółem, ciężkie),
- utrata z badania (ogółem, z powodu działań niepożądanych).

Metodyka badań klinicznych

- randomizowane z zaślepieniem lub bez zaślepienia,
- przeprowadzone w schemacie grup równoległych lub w grupach naprzemiennych pod warunkiem, że w badaniu przedstawiono dane z fazy przed pierwszą zmianą krzyżową.

Uwzględniono również wyniki analiz retrospektywnych (*post-hoc*) do badań włączonych, o ile prezentowano w nich dane dla punktów końcowych ocenianych w niniejszej analizie.

Pozostałe kryteria włączenia

- badania opublikowane w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim,
- badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, w przypadku ich braku również raporty z badań klinicznych.

5.2.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy

Za niespełniające kryteriów włączenia do analizy klinicznej uznawano badania:

- opublikowane wyłącznie w postaci abstraktów lub doniesień konferencyjnych,
- uwzględniające pacjentów z somatycznymi objawami odstawienia i/lub wymagających detoksykacji w chwili kwalifikacji do badania,

- dotyczące pacjentów z istotnymi chorobami psychicznymi lub uzależnionych od innych substancji.

5.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych, przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących interwencji oraz populacji (Tabela 17). Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. W trakcie wyszukiwania doniesień naukowych nie stosowano żadnych automatycznych filtrów. Strategia wyszukiwania obejmowała wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania.

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe, dotyczące zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa. Nie wprowadzono również słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, co zapewniało uzyskanie strategii wyszukiwania cechującej się większą czułością.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w procesie tym uczestniczyło dwóch analityków (KŚ, EW). Przeszukanie w oparciu o ustaloną strategię przeprowadziła jedna osoba (KS). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez trzeciego analityka (EO). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 17.1).

Tabela 17.

5.3.1. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie elektronicznych źródeł informacji zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych AOTM.

[62] W procesie wyszukiwania doniesień naukowych korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia pierwotnych i/lub wtórnych badań klinicznych:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- Biomed Central (przez PubMed),
- The Cochrane Library (CENTRAL),
- rejestry badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, clinicaltrialsregister.eu),
- strony wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, FDA, MHRA),
- strony towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką zaburzeń psychicznych i terapii uzależnień:
 - American Psychiatric Association (APA),
 - European Psychiatric Association (EPA),
 - Polskie Towarzystwo Psychiatryczne (PTP),
 - Państwowa Agencja Rozwiązywania Problemów Alkoholowych (PARPA),
 - Royal College of Psychiatrists,
 - Nordic Psychiatry Association,
 - The Medical Council on Alcohol,
 - The Royal Australian & New Zealand College of Psychiatrists,
 - International Society for Biomedical Research on Alcoholism,
 - British Association for Psychopharmacology (BAP).
- strony producentów leków (H. Lundbeck, Merck, Polfa, Accord Healthcare, Orpha-Devel Handels Und Vertriebs).

Przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano w październiku 2013 roku. Przeszukane bazy danych, oraz użyte słowa kluczowe wraz z wynikami wyszukiwania umieszczono w Aneksie (Rozdz. 17.1).

5.3.2. Selekcja badań klinicznych

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków (KŚ i EO). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego analityka (EW). W analizie klinicznej wykorzystano publikacje z najwyższego dostępnego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych.

5.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono przy wykorzystaniu skali Jadad (formularz przedstawiono w Aneksie), według której współczynnik wiarygodności może przyjmować wartości całkowite w granicach od 0 do 5 punktów, stanowiąc sumę punktów przyznanych w zależności od spełnienia następujących kryteriów:

- obecności i prawidłowości metody randomizacji,
- obecności i prawidłowości metody zaślepienia,
- prawidłowości opisu utraty pacjentów z badania i okresu obserwacji.

Przyjęta skala oceny wiarygodności badań różnicuje publikacje w zależności od ich prawidłowego zaplanowania i przeprowadzenia, zapewniając obiektywność i precyzję uzyskanych wyników. Randomizacja i zaślepienie pozwalają na eliminację lub istotne zmniejszenie roli potencjalnych czynników zakłócających (wiek, płeć, zaawansowanie choroby, schorzenia współistniejące, ocena kliniczna i zachowanie lekarza badającego itp.). Podanie pełnych informacji o utracie pacjentów z okresu obserwacji umożliwia zastosowanie analizy ITT (*intention-to-treat*). Zapobiega to potencjalnym odchyleniom wyników poprzez nieuzasadnione wykluczanie pacjentów z badania na skutek świadomego bądź nieświadomego działania osób przeprowadzających badanie.

Każde badanie włączone do analizy klinicznej scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczebność, wiek, płeć, poziom ryzyka szkód, liczba dni ciężkiego picia w miesiącu, nasilenie choroby CGI-S, aktywność enzymów wątrobowych, wcześniejsze leczenie zespołu uzależnienia oraz zespołu odstawienia),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (schemat badania, dawka, okres leczenia i obserwacji, stosowane kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych,
- metodyki (rodzaj badania, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, ukrycie kodu alokacji, rodzaj analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa, typ i podtyp badania zgodnie z wytycznymi AOTM).

5.5. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcji danych z badań włączonych do analizy dokonywał jeden analityk (EO) według opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie (Rozdz. 17.3). Poprawność ekstrakcji oraz kontrola obliczeń została wykonana przez innego analityka (SS).

5.6. Analiza statystyczna wyników

W pierwszej kolejności w dokumencie przedstawiano wyniki analizy statystycznej podanej przez autorów badania. W przypadku braku takich danych lub gdy podane wyniki były niewystarczające do przeprowadzenia dalszych obliczeń (m.in. kumulacji wyników) posługiwano się obliczeniami własnymi. Wyniki obliczeń własnych w przypadku zmiennych dychotomicznych zaprezentowano w postaci parametrów względnych (OR lub RR) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH), a dla zmiennych ciągłych w postaci średniej różnicy (MD). Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości p. W pierwszej kolejności korzystano z danych obejmujących populację ITT, a w sytuacji ich braku korzystano z innych dostępnych wyników. Dane ciągle z grup badanych i kontrolnych prezentowano w postaci zmian wyrażonych za pomocą wartości średniej wraz z podaną przez autorów badania miarą rozrzutu (SE lub SD), a w przypadku ich braku korzystano z wartości końcowych. Mediany prezentowano wyłącznie, gdy w publikacji nie przedstawiono wartości średnich. We wszystkich przypadkach wyniki dla różnic pomiędzy grupami przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną wartość poziomu istotności statystycznej przyjęto 0,05 ($p \leq 0,05$).

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007/2010,

5.7. Analiza heterogeniczności badań klinicznych

Przed dokonaniem kumulacji wyników oceniono heterogeniczność kliniczną i metodyczną pomiędzy poszczególnymi badaniami spełniającymi kryteria włączenia do analizy. Poszczególne prace analizowano pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji, punktów końcowych i metodyki.

5.8. Ocena siły dowodów naukowych

Siłę dowodów naukowych oceniono przy pomocy skali GRADE – korzystając z programu GradePro.

6. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH

6.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej, stron towarzystw naukowych oraz rejestrów badań, zidentyfikowano łącznie 366 pozycji literaturowych (w tym powtarzające się tytuły). Na podstawie wstępnej selekcji tytułów i abstraktów, do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 41 publikacji. Szczegółowej weryfikacji poddano również referencje dostępnych przeglądów systematycznych oraz rejestry badań w toku. Spośród zidentyfikowanych pozycji bibliograficznych kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniły łącznie 3 badania opisane w 15 publikacjach.

Populację we włączonych badaniach (ESENSE 1, ESENSE 2 i SENSE) stanowili pacjenci, z co najmniej umiarkowanym DRL, jednakże dla każdej z prac przedstawiono również wyniki analizy *post hoc* w podgrupie pacjentów, z co najmniej wysokim DRL, a więc odpowiadającej populacji docelowej. W niniejszym dokumencie zaprezentowano zarówno wyniki uzyskane w populacji całkowitej, jak i w podgrupie pacjentów z wysokim i bardzo wysokim DRL. Niemniej jednak wnioski dotyczące skuteczności klinicznej NLM rozpatrywane są w dokumencie wyłącznie w odniesieniu do populacji docelowej.

W odnalezionych badaniach NLM stosowany był w połączeniu z IP BRENDA, natomiast grupę kontrolną stanowili pacjenci, którzy otrzymywali PLC w połączeniu z analogiczną IP. Zastosowanie wystandaryzowanej formy wsparcia psychospołecznego było niezbędne z punktu widzenia projektowania randomizowanych prób klinicznych i zalecane przez wytyczne EMA. Obecnie w Polsce nie stosuje się tej konkretnej interwencji, a leczenie zwykle oparte jest na terapii behawioralno-poznawczej. Jednakże z uwagi na uniwersalność BRENDA oraz uwzględnienie w niej elementów powszechnie stosowanych w praktyce klinicznej, można założyć, iż uzyskane w badaniach wyniki będzie można odnieść do aktualnie stosowanych form wsparcia psychospołecznego.

Oprócz wymienionych wyżej badań, zidentyfikowano jedno badanie częściowo odpowiadające kryteriom włączenia (Karhuvaara 2007). [68, 69] W badaniu tym próba badana pod względem charakterystyki wyjściowej była zbliżona jak w pracach ESENSE 1 i ESENSE 2 i SENSE, gdyż obejmowała chorych, z co najmniej umiarkowanym DRL, przy czym nie przeprowadzono tam analizy w podgrupie pacjentów, z co najmniej wysokim DRL. Ocenianą interwencją stanowił chlorowodorek nalmefenu w dawce 20 mg p.r.n. (odpowiadający 18 mg nalmefenu), jednakże pacjenci mieli możliwość zwiększania lub zmniejszania stosowanej dawki o połowę. Ponadto pacjenci poddani byli tylko elementom IP, w ramach której główny nacisk kładziony był na prawidłowe przestrzeganie zaleceń dotyczących stosowania leku. Z uwagi na powyższe ograniczenia badanie Karhuvaara 2007 nie zostało ostatecznie włączone do głównej analizy klinicznej, niemniej jednak celem przedstawienia pełnego obrazu dostępnych dowodów naukowych analizowanej interwencji w aneksie zamieszczono

charakterystykę badania wraz z najważniejszymi wynikami dotyczącymi skuteczności i bezpieczeństwa (Aneks, Rozdz. 17.5).

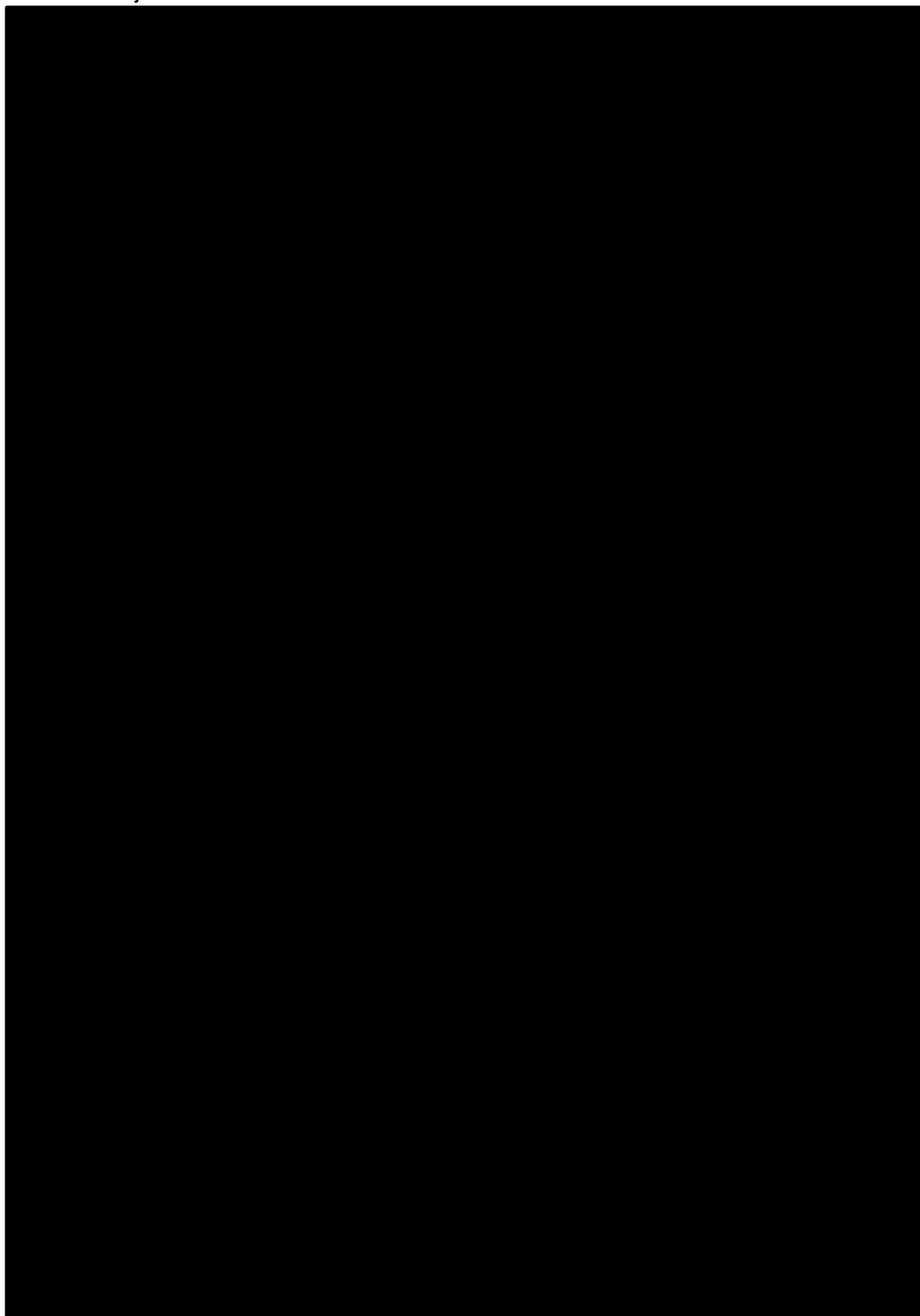
Schemat selekcji doniesień naukowych przedstawia Rysunek 3, natomiast zestawienie badań włączonych do analizy zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 18).

Zidentyfikowane badania poddano ocenie wiarygodności w oparciu o kryteria opisane w Rozdz. 5.4 natomiast szczegółową charakterystykę przedstawiono w aneksie (Rozdz. 17.4).

Tabela 18.
Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Opis	Ref.
Mann 2013 (ESENSE 1)	Publikacja główna	[19, 70]
Gual 2013 (ESENSE 2)	Publikacja główna	[53, 71]
NCT00811941 (SENSE)	Publikacja główna	[6]
Publikacje dodatkowe do badań głównych		
van den Brink 2013a	Abstrakt do badania ESENSE 1	[72]
van den Brink 2012	Abstrakt do badania ESENSE 2	[73]
Francois 2013	Abstrakt do badania ESENSE 1 i ESENSE 2	[74]
van den Brink 2013b	Publikacja dodatkowa do badania ESENSE 1 i ESENSE 2 – analiza w podgrupach pacjentów z obu badań, z co najmniej wysokim DRL	[7]
Sinclair 2013a	Abstrakt do badań ESENSE 1 i ESENSE 2	[75]
van den Brink 2013c	Abstrakt do badania SENSE	[76]
Postery do badań głównych		
van den Brink 2013d	Poster do badania ESENSE 1	[77]
van den Brink 2013e	Poster do badania ESENSE 2	[78]
Sinclair 2013b	Poster do badania ESENSE 1 i ESENSE 2	[79]
van den Brink 2013f	Poster do badania SENSE	[80]

Rysunek 3.
Schemat selekcji badań



6.2. Charakterystyka badań klinicznych

Zidentyfikowano 3 badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo NLM w porównaniu z PLC w terapii połączonej z IP u pacjentów uzależnionych od alkoholu:

- ESENSE 1 [7, 19, 70, 72, 74, 75, 77, 79]
- ESENSE 2 [7, 53, 71, 73–75, 78, 79]
- SENSE [6, 76, 80].

Dodatkowo zidentyfikowano 4 publikacje zawierające wyniki analizy *post-hoc* wyżej wymienionych badań, uwzględniające podgrupę pacjentów, z co najmniej wysokim ryzykiem szkód związanych ze spożywaniem alkoholu. [7, 77, 78, 80]

Wszystkie badania zostały zaprojektowane, jako randomizowane (typ IIA wg AOTM), podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe próby kliniczne w układzie grup równoległych. W dwóch badaniach (ESENSE 1 i ESENSE 2) kod randomizacji został wygenerowany komputerowo z wykorzystaniem metody bloków permutowanych, a ukrycie kodu alokacji było zachowane (dwa zestawy zalakowanych kopert przechowywanych przez sponsora oraz badacza lub farmaceutę). W pracy SENSE nie podano informacji o zastosowanej metodzie randomizacji, jak również o ukryciu kodu alokacji. W żadnym z badań nie przeprowadzono stratyfikacji ze względu na poziom ryzyka szkód związanych ze spożywaniem alkoholu przed badaniem, przeprowadzono natomiast analizę *post-hoc*, w której uwzględniono pacjentów, z co najmniej wysokim ryzykiem szkód (>60 g alkoholu/dobę w przypadku mężczyzn oraz >40 g/dobę w przypadku kobiet) utrzymującym się zarówno podczas skriningu, jak i w dniu randomizacji. Wszystkie badania opisano, jako podwójnie zaślepione, przy czym w pracach ESENSE 1 i ESENSE 2 zastosowano zaślepienie pacjentów, badaczy, personelu oraz sponsorów, a sposób zaślepienia rodzaju otrzymywanej interwencji uznano za prawidłowy. Z kolei w badaniu SENSE zaślepienie zastosowano w stosunku do pacjenta i badacza, nie podano natomiast informacji na temat zastosowanej metody. We wszystkich pracach przedstawiono pełną informację na temat liczby pacjentów utraconych z badania wraz z podaniem przyczyn. Jakość metodologiczną badań ESENSE 1 i 2 oceniono na 5 punktów w skali Jadad, natomiast jakość badania SENSE została oceniona na 3 punkty w skali Jadad. Dane dotyczące badania SENSE pochodzą z rejestru badań i mogą być niepełne, stąd w tym przypadku ocena jakości może być obciążona błędem (zaniżona).

We wszystkich badaniach pierwszorzędowymi punktami końcowymi była zmiana HDD i TAC po 6 mies. w stosunku do wartości początkowej. Ponadto w badaniu SENSE głównym punktem końcowym była ocena profilu bezpieczeństwa (AE, SAE, utrata z badania z powodu braku tolerancji terapii) po 12 mies. leczenia. W badaniach oceniano również odpowiedź na leczenie określaną zmianą poziomu ryzyka szkód związanych ze spożywaniem alkoholu (u pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem redukcja co najmniej do poziomu średniego, u pacjentów z wysokim lub średnim ryzykiem redukcja co najmniej do poziomu niskiego). Ponadto analizowano nasilenie choroby wg skali CGI-S, zmianę ogólnego stanu zdrowia wg skali CGI-I, poziom enzymów wątrobowych (ALAT i GGT) oraz profil bezpieczeństwa. W badaniu SENSE wyniki dotyczące skuteczności raportowano po 6 i 12 mies.

obserwacji, a dotyczące bezpieczeństwa po 12 mies. Wyniki dotyczące skuteczności analizowano uwzględniając wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku oraz u których oceniono przynajmniej jeden istotny punkt końcowy dotyczący spożycia alkoholu (*full-analysis set*), a w badaniu SENSE dodatkowo z co najmniej umiarkowanym ryzykiem picia wg WHO na początku badania. W pracy ESENSE 1 i ESENSE 2 wyniki dotyczące ciężkich działań niepożądanych analizowano z uwzględnieniem wszystkich zrandomizowanych pacjentów (*all-patients-randomized set*), natomiast dla pozostałych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa w odniesieniu do zrandomizowanych pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku (*all-patients-treated set*). W badaniu SENSE bezpieczeństwo analizowano w odniesieniu do zrandomizowanych pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku. Badania ESENSE 1 i ESENSE 2 zaprojektowano w celu wykazania przewagi (*superiority*) NLM nad PLC, z kolei w pracy SENSE nie podano informacji na temat testowanej hipotezy.

Populację docelową stanowili dorośli pacjenci ze zdiagnozowanym uzależnieniem od alkoholu, u których w wywiadzie stwierdzono co najmniej 6 dni intensywnego picia w ciągu 4 tyg. poprzedzających pierwszą wizytę. Dzień intensywnego picia definiowano, jako dzień, w którym ilość spożywanego alkoholu wynosi ≥ 60 g u mężczyzn i ≥ 40 g u kobiet. Do badań nie włączano pacjentów, u których średnie spożycie alkoholu w ciągu 4 tyg. przed badaniem było poniżej umiarkowanego ryzyka szkód wg WHO (≤ 40 g/dobę u mężczyzn i ≤ 20 g/dobę u kobiet), oraz u których stwierdzono ponad 14 dni abstynencji w okresie 4 tyg. poprzedzających badanie wstępne. We wszystkich pracach łącznie wzięło udział 1997 pacjentów, z czego 1173 zostało zrandomizowanych do grupy NLM oraz 824 do grupy PLC. Obie grupy były porównywalne pod względem charakterystyki wyjściowej pacjentów. Średni wiek chorych wynosił 46,3 roku w grupie NLM oraz 47,2 roku w grupie PLC, średnia liczba HDD w miesiącu wynosiła odpowiednio 17,2 oraz 17,8, średnia ilość spożywanego alkoholu dziennie wynosiła 80,0 oraz 82,9 g/dobę, z kolei średni wynik w skali CGI-S oceniającej nasilenie choroby był taki sam w obu grupach i wynosił 4,0 pkt.

Analiza *post-hoc* przeprowadzona w podgrupie pacjentów, z co najmniej wysokim ryzykiem szkód związanych ze spożywaniem alkoholu uwzględniła łącznie 854 pacjentów, w tym 480 w grupie NLM oraz 374 w grupie PLC. Obie grupy były porównywalne pod względem charakterystyk wyjściowych. Średni wiek pacjentów wynosił 47,7 roku w grupie NLM oraz 48,3 roku w grupie PLC. Średnia liczba HDD w miesiącu wynosiła odpowiednio 21,8 oraz 21,9, średnia ilości spożywanego alkoholu dziennie wynosiła 105,6 oraz 102,9 g/dobę, natomiast nasilenie choroby na podstawie wyniku w skali CGI-S było takie samo w obu grupach (średni wynik 4,2 pkt.; Tabela 19).

NLM stosowano w dawce 18 mg/dobę w razie potrzeby, czyli każdego dnia, w którym pacjent przewidywał, że może być narażony na ryzyko wypicia alkoholu, 1–2 godz. przed planowanym spożyciem alkoholu. W grupie kontrolnej pacjenci otrzymywali PLC. Dodatkowo wszyscy chorzy byli poddani interwencji psychospołecznej BRENDA ukierunkowanej na przestrzeganie zasad leczenia i redukcję spożycia alkoholu. W badaniach ESENSE 1 i ESENSE 2 stwierdzono, że 68% pacjentów przyjmowało NLM zgodnie z zaleceniami (zdefiniowane, jako przyjęcie leku w dniu, w którym pacjent

spożywał alkohol lub brak konsumpcji alkoholu niezależnie, czy pacjent przyjął lek). Okres interwencji wynosił 24 tyg. (badania ESENSE 1 i 2) oraz 52 tyg. (badanie SENSE). Badania ESENSE 1 i 2 poprzedzone były 1–2 tygodniową fazą skriningu, z kolei po podstawowej fazie badania następowała 4-tygodniowa faza mająca na celu ocenę efektu odstawienia leku. W publikacjach dla badania SENSE nie podano informacji na temat dodatkowych faz badania.

Analiza homogeniczności wykazała, że badania odnalezione w toku systematycznego przeszukania baz danych i włączone do analizy klinicznej są jednorodne. Kryteria włączenia i wykluczenia we wszystkich pracach były zbliżone. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniach ESENSE 1 i 2 była porównywalna zarówno dla populacji ogólnej, jaki i podgrupy z wysokim DRL. W przypadku badania SENSE populacja ogólna była nieco mniej obciążona niż w pozostałych dwóch badaniach w odniesieniu do średniej liczby HDD i TAC, przy czym populacje z analizy *post hoc* uwzględniającej pacjentów z wysokim DRL były już bardziej zbliżone. Okres interwencji w badaniach ESENSE 1 i 2 wynosił 24 tygodnie, z kolei w badaniu SENSE 52 tygodnie, jednakże w odniesieniu do głównych punktów końcowych wyniki przedstawiono również po krótszym 24-tygodniowym okresie obserwacji. Wobec powyższego przeprowadzenie metaanalizy zidentyfikowanych badań uznano za zasadne.

Najważniejsze informacje dotyczące charakterystyki badania przedstawiono poniżej (Tabela 19), natomiast szczegółowe dane zaprezentowano w Aneksie (Rozdz. 17.4).

Tabela 19.
Charakterystyka badań klinicznych dla porównania NLM + IP vs PLC + IP

Badanie	OI [tyg.]	Grupa	N	Wiek [lata]	HDD w mies.	TAC [g/dzień]	CGI-S	J
Populacja ogólna								
ESENSE 1	24	NLM + IP	306	51,0 (10,1)	19,5 (7,3)	84,8 (42,5)	4,02 (1,48)	5/5
		PLC + IP	298	52,1 (9,0)	19,5 (7,0)	84,1 (41,5)	3,96 (1,52)	
ESENSE 2	24	NLM + IP	358	45,1 (10,7)	19,7 (7,0)	92,2 (46,9)	4,05 (1,45)	5/5
		PLC + IP	360	44,4 (10,7)	18,4 (7,0)	88,8 (48,2)	3,99 (1,42)	
SENSE	52	NLM + IP	509	44,3 (11,2)	14,08 (6,22)	68,64 (39,98)	3,95 (1,12)	3/5
		PLC + IP	166	44,3 (12,0)	13,69 (6,03)	68,0 (40,62)	3,88 (1,03)	
Podgrupa pacjentów z wysokim DRL^a								
ESENSE 1	24	NLM + IP	180	50,9 (10,0)	23,0 (5,9)	102 (42,9)	4,1 (1,4)	ND
		PLC + IP	170	52,9 (8,8)	23,1 (5,5)	98,6 (40,5)	4,2 (1,4)	
ESENSE 2	24	NLM + IP	155	45,4 (10,3)	22,7 (9)	114 (47,8)	4,4 (1,3)	ND
		PLC + IP	162	44,1 (10,3)	21,6 (6,4)	108 (47,9)	4,3 (1,4)	
SENSE	52	NLM + IP	145	46,2 (11,7)	19,2 (6,3)	101 (44,6)	4,0 (1,1)	ND
		PLC + IP	42	46,2 (12,5)	18,6 (6,4)	101 (46,9)	4,0 (1,2)	

OI – okres interwencji;

Dane przedstawiono w postaci średniej (SD), chyba, że w poszczególnych komórkach określono inaczej.

a) Pacjenci, z co najmniej wysokim DRL zarówno podczas skriningu jak i w dniu randomizacji.

7. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ

7.1. Liczba dni z dużym spożyciem alkoholu (HDD)

Zmiana liczby HDD analizowana była w badaniach ESENSE 1 i ESENSE 2 po 24 tygodniach, z kolei w badaniu SENSE zarówno po 24, jak i po 52 tygodniach. HDD definiowano jak dzień, w którym ilość spożytego alkoholu wynosiła ≥ 60 g u mężczyzn i ≥ 40 g u kobiet.

Metaanaliza wszystkich trzech badań włączonych do analizy wykazała, że NLM w połączeniu z IP istotnie statystycznie przyczynia się do redukcji HDD w porównaniu z PLC + IP po 24 tygodniach obserwacji. Podobny rezultat uzyskano w dłuższym 52-tygodniowym okresie obserwacji (Tabela 20). Z uwagi na stosunkowo dużą utratę pacjentów z okresu obserwacji, w badaniach ESENSE 1 i ESENSE 2 przeprowadzono analizę wrażliwości uwzględniającą różne metody imputacji brakujących danych. Analiza ta potwierdziła rezultaty uzyskane w analizie głównej. Wyjątek stanowiła metoda BOCF (ang. *baseline observation carried forward*), w której brakujące dane zostały zastąpione wartościami wyjściowymi (*baseline*) (Aneks; Tabela 43).

Efekt terapeutyczny w populacji *post hoc* pacjentów, z co najmniej wysokim DRL był ponad dwukrotnie większy niż w populacji całkowitej. Metaanaliza wykazała istotną statystycznie redukcję HDD w grupie pacjentów otrzymujących NLM + IP w porównaniu z grupą stosującą PLC + IP zarówno w 24-tygodniowym, jak również w dłuższym 52-tygodniowym okresie obserwacji (Tabela 20). Analiza wrażliwości potwierdziła rezultaty uzyskane w analizie głównej (Aneks, Tabela 44).

Tabela 20.
Wyniki porównania NLM + IP vs PLC + IP w odniesieniu do zmiany HDD [dni]

Badanie	OB. [tyg.]	NLM + IP		PLC + IP		MD/WMD ^a [95% CI]	p ^b
		N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)		
Populacja ogólna							
ESENSE 1	24	152	-11,20 (0,60)	213	-8,90 (0,60)	-2,30 [-3,80; -0,80]	0,0021
ESENSE 2	24	212	-12,30 (0,50)	229	-10,60 (0,50)	-1,70 [-3,10; -0,40]	0,012
SENSE	24	320	-9,80 (0,35)	110	-8,92 (0,56)	-0,88 [-2,10; 0,35]	0,160
Metaanaliza	24	684	x	552	x	-1,48 [-2,28; -0,68]	x
SENSE	52	258	-10,53 (0,37)	97	-8,96 (0,58)	-1,57 [-2,85; -0,29]	0,017
Podgrupa z co najmniej wysokim DRL							
ESENSE 1	24	85	-11,60 (1,0)	114	-8,00 (1,0)	-3,70 [-5,90; -1,50]	0,001
ESENSE 2	24	103	-12,90 (0,90)	111	-10,20 (0,90)	-2,70 [-5,00; -0,30]	0,0253
Metaanaliza	24	188	x	225	x	-3,15 [-5,00; -1,29]	x
SENSE	52	78	-14,10	29	-8,20	-3,60 [-6,50; -0,70]	0,016

Badanie	OB. [tyg.]	NLM + IP		PLC + IP		MD/WMD ^a [95% CI]	p ^b
		N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)		
Metaanaliza	24–52	266	x	254	x	-3,28 [-4,84; -1,72]	x

GRADE – średni

Wyniki dla analizy głównej przedstawionej w publikacjach – analiza kowariancji powtarzanych pomiarów w modelu mieszanym MMRM (ang. *Mixed Model Repeated Measures*).

a) Dla metaanaliz podawano wynik WMD;

b) Wartość parametru p podana przez autorów badania.

7.2. Całkowite dobowe spożycie alkoholu (TAC)

Zmiana TAC analizowana była w badaniach ESENSE 1 i ESENSE 2 po 24 tygodniach, z kolei w badaniu SENSE zarówno po 24, jak i po 52 tygodniach obserwacji.

Metaanaliza wyników dla populacji ogólnej wykazała istotne statystycznie różnice na korzyść NLM + IP w porównaniu z PLC + IP po 24 tygodniach obserwacji. Podobny rezultat uzyskano w badaniu SENSE w dłuższym 52-tygodniowym okresie obserwacji (Tabela 21). Analiza wrażliwości przeprowadzona w pracach ESENSE 1 i ESENSE 2 uwzględniająca różne metody imputacji brakujących danych potwierdziła wyniki uzyskane w analizie głównej, z wyjątkiem metody BOCF (Aneks; Tabela 45).

W podgrupie pacjentów, z co najmniej wysokim DRL obserwowany efekt terapeutyczny był zdecydowanie większy niż w populacji całkowitej. Metaanaliza wykazała istotną statystycznie redukcję TAC w grupie pacjentów otrzymujących NLM + IP w porównaniu z grupą stosującą PLC + IP zarówno w 24-tygodniowym, jak i w przypadku uwzględnienia dłuższego 52-tygodniowego okresu obserwacji (Tabela 21). Analiza wrażliwości przeprowadzona w pracach ESENSE 1 i ESENSE 2 potwierdziła wyniki uzyskane w analizie głównej (Aneks; Tabela 46).

Tabela 21.

Wyniki porównania NLM + IP vs PLC + IP w odniesieniu do zmiany TAC [g/dobę]

Badanie	OB. [tyg.]	NLM + IP		PLC + IP		MD/WMD ^a [95% CI]	p ^b
		N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)		
Populacja ogólna							
ESENSE 1	24	152	-50,70 (2,40)	213	-39,70 (2,20)	-11,00 [-16,80; -5,10]	0,0003
ESENSE 2	24	212	-59,00 (2,90)	229	-54,10 (2,20)	-4,90 [-10,60; 0,70]	0,088
SENSE	24	320	-49,05 (1,64)	110	-45,58 (2,61)	-3,47 [-9,17; 2,23]	0,232
Metaanaliza	24	684	x	552	x	-6,30 [-9,95; -2,66]	x
SENSE	52	258	-52,80(1,76)	97	-46,33 (2,73)	-6,47 [-12,53; -0,42]	0,036

Badanie	OB. [tyg.]	NLM + IP		PLC + IP		MD/WMD ^a [95% CI]	p ^b
		N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)		
Podgrupa z co najmniej wysokim DRL							
ESENSE 1	24	85	-58,30 (4,10)	114	-40,00 (3,90)	-18,30 [-26,90; -9,70]	0,0001
ESENSE 2	24	103	-70,40 (4,00)	111	-60,10 (4,00)	-10,30 [-20,20; -0,50]	0,0404
Metaanaliza	24	188	x	225	x	-14,30 [-22,14; -6,46]	x
SENSE	52	78	-76,30	29	-53,80	-17,30 [-30,90; -3,80]	0,013
Metaanaliza	24–52	266	x	254	x	-15,05 [-21,84; -8,26]	x

GRADE – średni

Wyniki dla analizy głównej przedstawionej w publikacjach – analiza kowariancji powtarzanych pomiarów w modelu mieszanym MMRM (ang. *Mixed Model Repeated Measures*).

a) dla metaanaliz podawano wynik WMD;

b) Wartość parametru p podana przez autorów badania.

7.3. Aktywność enzymów wątrobowych

Aktywność enzymów wątrobowych ALAT i GGT oceniano w badaniach ESENSE 1 i ESENSE 2 po 24 tygodniach, natomiast w badaniu SENSE zarówno po 24, jak i po 52 tygodniach.

W populacji całkowitej w badaniach ESENSE 1 i ESENSE 2 stosunek wartości ALAT w grupie NLM + IP względem PLC + IP był istotnie statystycznie niższy po 24-tygodniach obserwacji. Z kolei w badaniu SENSE nie wykazano istotnych statystycznie różnic po krótszym 24-tygodniowym okresie obserwacji, natomiast w dłuższym, tj. 52-tygodniowym horyzoncie, odnotowano różnicę na korzyść NLM + IP (Tabela 22).

W populacji pacjentów, z co najmniej wysokim DRL wyniki były zbliżone do tych uzyskanych w populacji całkowitej. Stosunek wartości ALAT w grupie NLM + IP względem PLC + IP był istotnie statystycznie niższy po 24-tygodniach, natomiast nie wykazano istotnych statystycznie różnic w dłuższym, 52-tygodniowym, okresie obserwacji (Tabela 22).

Tabela 22.

Wyniki porównania NLM + IP vs PLC + IP w odniesieniu do zmiany aktywności ALAT [IU/l]

Badanie	OB. [tyg.]	NLM + IP		PLC + IP		Stosunek względem PLC [95% CI]	p
		N	Średnia ^a	N	Średnia ^a		
Populacja ogólna							
ESENSE 1	24	158	25,40	209	28,10	0,90 [0,84; 0,98]	0,0109
ESENSE 2	24	205	25,0	222	27,2	0,92 [0,84; 1,00]	0,049
SENSE	24	318	25,6 (56,7) ^b	108	25,8 (52,4)	0,99 [0,90; 1,10]	0,916
SENSE	52	259	24,6 (58,5) ^b	97	27,8 (55,6)	0,88 [0,79; 0,99]	0,037

Badanie	OB. [tyg.]	NLM + IP		PLC + IP		Stosunek względem PLC [95% CI]	p
		N	Średnia ^a	N	Średnia ^a		
Podgrupa z co najmniej wysokim DRL							
ESENSE 1	24	87	24,7	110	29,6	0,83 [0,75; 0,93]	0,001
ESENSE 2	24	100	26,8	108	31,5	0,85 [0,75; 0,96]	0,010
SENSE	52	82	24,9	29	28,7	0,87 [0,70; 1,07]	0,1853

GRADE – średni

a) Skorygowana średnia geometryczna.

b) Średnia geometryczna (współczynnik zmienności).

W populacji całkowitej w badaniu ESENSE 1 stosunek wartości GGT w grupie NLM + IP względem PLC + IP był istotnie statystycznie niższy po 24-tygodniach obserwacji, z kolei w badaniu ESENSE 2 nie wykazano istotnych statystycznie różnic. W badaniu SENSE stosunek wartości GGT w grupie NLM względem PLC był istotnie niższy w dłuższym 52-tygodniowym okresie obserwacji, podczas gdy po 24 tygodniach różnica nie była istotna statystycznie (Tabela 23).

W populacji pacjentów, z co najmniej wysokim DRL uzyskano wyniki zbliżone do tych uzyskanych w populacji całkowitej. Stosunek wartości GGT w grupie NLM + IP względem PLC + IP był istotnie statystycznie niższy po 24-tygodniach obserwacji w badaniu ESENSE1, z kolei w badaniu ESENSE 2 nie uzyskano istotnych statystycznie różnic. W badaniu SENSE w dłuższym 52-tygodniowym okresie obserwacji wykazano istotne statystycznie obniżenie wartości GGT w grupie NLM w stosunku do PLC (Tabela 23).

Z uwagi na niewystarczające dane podane w publikacji nie było możliwe przeprowadzenie kumulacji ilościowej wyników.

Tabela 23.

Wyniki porównania NLM + IP vs PLC + IP w odniesieniu do zmiany aktywności GGT [IU/l]

Badanie	OB. [tyg.]	NLM + IP		PLC + IP		Stosunek względem PLC [95% CI]	p
		N	Średnia ^a	N	Średnia ^a		
Populacja ogólna							
ESENSE 1	24	158	40,30	211	45,70	0,80 [0,80; 0,97]	0,0094
ESENSE 2	24	207	43,4	224	45,0	0,96 [0,86; 1,08]	0,529
SENSE	24	319	32,2 (71,1) ^b	108	34,5 (63,5) ^b	0,93 [0,83; 1,05]	0,273
SENSE	52	259	32,0 (80,6) ^b	98	41,3 (76,2) ^b	0,78 [0,67; 0,90]	0,001
Podgrupa z co najmniej wysokim DRL							
ESENSE 1	24	87	39,5	112	53,9	0,73 [0,64; 0,84]	<0,001
ESENSE 2	24	100	47,3	108	52,4	0,90 [0,76; 1,07]	0,244
SENSE	52	82	36,2	30	52,4	0,69 [0,53; 0,90]	0,0062

GRADE – średni

a) Skorygowana średnia geometryczna.

b) Średnia geometryczna (współczynnik zmienności).

7.4. Liczba dni bez spożycia alkoholu

Liczba dni bez spożycia alkoholu raportowana była w badaniu ESENSE 2 dla populacji całkowitej po 24 tygodniach obserwacji. Z kolei w przypadku podgrupy pacjentów, z co najmniej wysokim DRL dostępny był wyłącznie wynik skumulowany z dwóch badań (ESENSE 1 i ESENSE 2).

Liczba dni abstynencji w populacji ogólnej była taka sama w grupie chorych przyjmujących NLM + IP, jak i w grupie PLC + IP w 24-tygodniowym okresie obserwacji (Tabela 24).

W populacji z wysokim DRL, liczba dni bez spożycia alkoholu była numerycznie większa w grupie stosującej NLM + IP w porównaniu z grupą PLC + IP, jednakże w publikacji nie podano informacji na temat istotności statystycznej obserwowanej różnicy (Tabela 24).

Tabela 24.
Wyniki porównania NLM + IP vs PLC + IP w odniesieniu do liczby dni bez spożycia alkoholu

Badanie	OB. [tyg.]	NLM + IP		PLC + IP		MD [95% CI]	p
		N	Wartość końcowa [średnia (SE)]	N	Wartość końcowa [średnia (SE)]		
Populacja ogólna							
ESENSE 2	24	212	14,70 (0,80)	229	14,70 (0,70)	0,00 [-2,08; 2,08] ^b	bd
Podgrupa z co najmniej wysokim DRL							
ESENSE 1	24	bd	10,90 (9,80) ^a	bd	9,30 (9,60) ^a	bd	bd
ESENSE 2							

GRADE – niski

a) Wyniki w postaci średniej (SD);
b) Obliczenia własne.

7.5. Odpowiedź na leczenie

Odpowiedź na leczenie określona redukcją poziomu ryzyka szkód związanych ze spożywaniem alkoholu (z bardzo wysokiego – do co najmniej średniego, z wysokiego lub średniego do co najmniej niskiego) raportowano we wszystkich trzech badaniach. W badaniach ESENSE 1 i ESENSE 2 wyniki raportowano po 24 tygodniach, z kolei w badaniu SENSE zarówno po 24, jak i po 52 tygodniach.

Metaanaliza wyników dla populacji całkowitej nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy NLM + IP a PLC + IP zarówno po 24 tygodniach, jak również w dłuższym, tj. 52-tygodniowym okresie obserwacji (Tabela 25).

W analizie dla podgrupy pacjentów z wysokim DRL odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie był istotnie statystycznie wyższy w grupie stosującej NLM + IP w porównaniu z grupą przyjmującą PLC + IP, zarówno w 24-tygodniowym, jak i w przypadku uwzględnienia dłuższego 52-tygodniowego okresu obserwacji (Tabela 25).

Tabela 25.
Wyniki porównania NLM + IP vs PLC + IP w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie

Badanie	OB. [tyg.]	Model	NLM + IP n/N (%)	PLC + IP n/N (%)	OR [95% CI] ^a	NNT/RD [95% CI] ^a	p ^e
Populacja ogólna							
ESENSE 1	24	MMRM ^p	203/290 (70)	166/289 (57)	1,73 [1,23; 2,44]	NNT = 8 [5; 21]	0,0025
	24	NR ^c	107/290 (37)	128/289 (44)	0,74 [0,53; 1,03] ^c	-0,07 [-0,15; 0,01]	0,039
ESENSE 2	24	MMRM ^c	221/329 (67)	206/326 (63)	1,19 [0,86; 1,64]	0,04 [-0,03; 0,11]	0,1833
	24	NR ^b	150/329 (46)	156/326 (48)	0,91 [0,67; 1,24]	-0,02 [-0,10; 0,05]	0,63
SENSE	24	MMRM	258/415 (62)	87/137 (64)	0,94 [0,63; 1,41]	-0,01 [-0,11; 0,08]	0,689
Metaanaliza	24	MMRM	682/1034 (66)	459/752 (61)	1,26 [0,90; 1,76] ^R	0,05 [-0,02; 0,13] ^R	x
SENSE	52	MMRM	226/415 (55)	74/137 (54)	1,02 [0,69; 1,50]	0,00 [-0,09; 0,10]	0,976
Podgrupa z co najmniej wysokim DRL							
ESENSE 1	24	bd	61%	43%	2,15 [1,38; 3,36] ^e	nd	0,0006
ESENSE 2	24	bd	52%	41%	1,59 [0,98; 2,59] ^e	nd	0,0620
Metaanaliza	24	bd	x	x	1,87 [1,35; 2,60] ^a	x	x
SENSE	52	MMRM	72%	57%	2,01 [0,87; 4,70] ^e	nd	0,1003
Metaanaliza	24–52	x	x	x	1,89 [1,39; 2,57] ^a	x	x

GRADE – średniMMRM – *mixed model repeated measures*; NR – *non-response imputation*; R – model losowy (DerSimonian & Laird).

a) Obliczenia własne.

b) Analiza wrażliwości w badaniu.

c) Analiza główna w badaniu.

d) Obliczenia własne są rozbieżne z wynikiem przedstawionym w publikacji co do istotności statystycznej różnicy (wartość OR w publikacji wynosi 0,7 [0,5; 0,98]).

e) Wartość podana przez autorów publikacji.

7.6. Nasilenie choroby wg skali CGI-S

Nasilenie choroby alkoholowej oceniano w badaniach ESENSE 1 i ESENSE 2 po 24 tygodniach, z kolei w badaniu SENSE zarówno po 24, jak i po 52 tygodniach obserwacji. Wyniki w podgrupie pacjentów, z co najmniej wysokim DRL dostępne były wyłącznie dla badań ESENSE 1 i ESENSE 2.

Metaanaliza wyników w populacji całkowitej wykazała, iż stosowanie NLM w połączeniu z IP przyczynia się do istotnej statystycznie redukcji nasilenia choroby w porównaniu z PLC + IP po 24-tygodniowym okresie obserwacji. W dłuższym 52 horyzoncie czasowym (52 tyg.) również obserwowano redukcję nasilenia choroby w grupie NLM + IP w porównaniu z PLC + IP, jednakże obserwowana różnica nie przekroczyła progu istotności statystycznej (Tabela 26).

W populacji pacjentów, z co najmniej wysokim DRL, redukcja nasilenia choroby była niemal dwukrotnie większa niż obserwowana w populacji całkowitej. Metaanaliza obu badań (ESENSE 1 i 2) wykazała istotne statystycznie różnice na korzyść NLM + IP względem PLC + IP po 24-tygodniach (Tabela 26).

Tabela 26.
Wyniki porównania NLM + IP vs PLC + IP w odniesieniu do zmiany nasilenia choroby wg CGI-S

Badanie	OB. [tyg.]	NLM + IP		PLC + IP		MD/WMD ^a [95% CI]	p ^b
		N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)		
Populacja ogólna							
ESENSE 1	24	152	-1,27 (0,08)	210	-0,90 (0,08)	-0,40 [-0,60; -0,20]	0,0004
ESENSE 2	24	203	-1,27 (0,08)	225	-1,04 (0,08)	-0,20 [-0,44; -0,02]	0,029
SENSE	24	306	-0,94 (0,05)	104	-0,75 (0,08)	-0,18 [-0,37; 0,00]	0,046
Metaanaliza	24	661	x	539	x	-0,25 [-0,36; -0,13]	x
SENSE	52	258	-1,30 (0,06)	95	-1,08 (0,10)	-0,22 [-0,44; 0,01]	0,056
Podgrupa z co najmniej wysokim DRL							
ESENSE 1	24	bd	-1,10 (0,10)	bd	-0,70 (0,10)	-0,40 [-0,70; -0,10]	0,005
ESENSE 2	24	bd	-1,30 (0,10)	bd	-0,90 (0,10)	-0,50 [-0,80; -0,10]	0,005
Metaanaliza	24	bd	x	bd	x	-0,44 [-0,67; -0,21] ^c	x

GRADE – średni

a) Dla metaanaliz podawano wynik WMD.

b) Wartość parametru p podana przez autorów badania.

c) Obliczenia własne.

7.7. Ocena stanu zdrowia wg skali CGI-I

Ogólny stan zdrowia pacjenta oceniano w badaniach ESENSE 1 i ESENSE 2 po 24 tygodniach, z kolei w badaniu SENSE zarówno po 24, jak i po 52 tygodniach obserwacji. Wyniki w podgrupie pacjentów, z co najmniej wysokim DRL dostępne były wyłącznie w badaniach ESENSE 1 i ESENSE 2.

Metaanaliza wyników w populacji całkowitej wykazała, iż stosowanie NLM + IP przyczynia się do istotnej statystycznie poprawy stanu zdrowia w porównaniu z PLC + IP po 24 tygodniach. Podobne rezultaty uzyskano również w dłuższym, tj. 52-tygodniowym okresie obserwacji (Tabela 27).

W populacji pacjentów, z co najmniej wysokim DRL w obu badaniach (ESENSE 1 i ESENSE 2) wykazano istotną statystycznie poprawę stanu zdrowia na korzyść NLM + IP względem PLC + IP po 24 tygodniach obserwacji (Tabela 27).

Tabela 27.
Wyniki porównania NLM + IP vs PLC+ IP w odniesieniu do zmiany oceny stanu ogólnego wg CGI-I

Badanie	OB. [tyg.]	NLM + IP		PLC + IP		MD/WMD ^a [95% CI]	p ^b
		N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)		
Populacja ogólna							
ESENSE 1	24	152	2,30 (0,08)	210	2,65 (0,07)	-0,30 [-0,50; -0,20]	0,0005
ESENSE 2	24	203	2,51 (0,08)	225	2,68 (0,08)	-0,20 [-0,38; 0,04]	0,111
SENSE	24	306	2,54 (0,06)	104	2,68 (0,10)	-0,14 [-0,36; 0,08]	0,217
Metaanaliza	24	661	x	539	x	-0,22 [-0,34; -0,09]	x

Badanie	OB. [tyg.]	NLM + IP		PLC + IP		MD/WMD ^a [95% CI]	p ^b
		N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)		
SENSE	52	258	2,26 (0,06)	95	2,52 (0,10)	-0,26 [-0,50; -0,03]	0,029
Podgrupa z co najmniej wysokim DRL							
ESENSE 1	24	bd	bd	bd	bd	-0,60	IS
ESENSE 2	24	bd	bd	bd	bd	-0,30	IS

GRADE – średni dla wyników w populacji ogólnej; niski dla podgrupy z wysokim DRL

a) Dla metaanaliz podawano wynik WMD.

b) Wartość parametru p podana przez autorów badania.

7.8. Jakość życia

Ocena jakości życia została przeprowadzona na podstawie skumulowanych wyników z dwóch badań (ESENSE 1 i ESENSE 2) dla podgrupy pacjentów, z co najmniej wysokim DRL po 24 tygodniach obserwacji. W tym celu wykorzystano następujące narzędzia: kwestionariusz SF-36 (komponenty dotyczącej zdrowia psychicznego), kwestionariusz EQ-5D oraz kwestionariusz DrInC-2R.

Analiza wyników badań wykazała istotną statystycznie poprawę jakości życia mierzoną za pomocą skali SF-36 w grupie pacjentów stosujących NLM + IP w porównaniu z PLC + IP. Wykazano ponadto istotną korelację pomiędzy poprawą wyniku w skali SF-36 a redukcją HDD i TAC. Jakość życia mierzona na podstawie skali EQ-5D również była istotnie statystycznie lepsza w grupie NLM + IP niż PLC + IP po 24 tygodniach obserwacji. Podobnie poprawa wyniku w skali DrInC-2R, oznaczająca zmniejszenie ilości problemów związanych z piciem alkoholu, była istotnie statystycznie większa w grupie NLM + IP w porównaniu z ramieniem PLC + IP, a wynik był skorelowany z redukcją liczby HDD oraz TAC (Tabela 28).

Tabela 28.

Wyniki porównania NLM + IP vs PLC + IP w odniesieniu do zmiany jakości życia w ocenie pacjentów na podstawie badań ESENSE 1 i ESENSE 2 (podgrupa z co najmniej wysokim DLR)

Punkt końcowy	OB. [tyg.]	NLM + IP		PLC + IP		MD [95% CI]	p
		N	Średnia ^a	N	Średnia ^a		
SF-36-MCS	24	319	5,74 (0,79)	322	2,65 (0,78)	3,09	0,0008
EQ-5D (stan zdrowia)	24	319	bd	322	bd	3,46	0,0124
EQ-5D (utility index)	24	319	bd	322	bd	0,03	0,0445
DrInC-2R ^b	24	319	-17,86 (1,31)	322	-14,64 (1,30)	-3,22	0,0292

GRADE – średni

a) W badaniu nie sprecyzowano, jaką miarę rozrzutu podano;

b) Niższy wynik oznacza zmniejszenie niekorzystnych sku ków picia.

7.9. Bezpieczeństwo

7.9.1. Działania niepożądane

Profil bezpieczeństwa oceniany był we wszystkich trzech badaniach. W badaniach ESENSE 1 i ESENSE 2 wyniki dla działań niepożądanych ogółem przedstawiono po 24 tygodniach, natomiast ciężkie działania niepożądane raportowano w dłuższym okresie obserwacji, uwzględniającym dodatkowe 4 tygodnie. W badaniu SENSE analiza bezpieczeństwa przedstawiona została dla 52-tygodniowego okresu obserwacji.

Zarówno w populacji całkowitej, jak i podgrupie pacjentów z wysokim DRL działania niepożądane ogółem obserwowano istotnie statystycznie częściej w grupie stosującej NLM + IP w porównaniu z grupą PLC + IP po 24 tygodniach, jak i uwzględniając wyniki dłuższego 52-tygodniowego okresu obserwacji (Tabela 29). Do działań niepożądanych raportowanych u znamiennej większego odsetka pacjentów w grupie NLM + IP w porównaniu z grupą PLC + IP należały: bezsenność, ból głowy (w populacji całkowitej), nadmierne pocenie, nudności, wymioty, zaburzenia snu, zawroty głowy, zmęczenie, niedoczulica (w podgrupie z wysokim DRL), zmniejszenie apetytu (w podgrupie z wysokim DRL), tachykardia (w podgrupie z wysokim DRL). W większości przypadków działania te miały nasilenie łagodne lub umiarkowane i występowały na początku badania (najczęściej w pierwszym dniu po przyjęciu pierwszej dawki leku).

Ciężkie działania niepożądane raportowane były rzadko, z porównywalną częstością w obu grupach, a poszczególne zdarzenia występowały u pojedynczych pacjentów (Tabela 29).

Metaanaliza wyników badań ESENSE 1 i ESENSE 2 nie wykazała istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do odsetka pacjentów, u których występowały działania niepożądane prowadzące do utraty z badania po 24-tygodniowym okresie obserwacji zarówno w populacji całkowitej, jak i podgrupie z wysokim DRL. Z kolei w dłuższym, 52-tygodniowym okresie obserwacji, odsetek pacjentów z działaniami niepożądanymi prowadzącymi do utraty był istotnie statystycznie wyższy w grupie NLM + IP niż w grupie PLC + IP. W metaanalizie uwzględniającej wyniki wszystkich trzech badań dla populacji całkowitej stwierdzono wzrost ryzyka utraty z badania z powodu działań niepożądanych w grupie NLM + PLC w porównaniu z grupą kontrolną, przy czym wynik istotny statystycznie uzyskano jedynie dla parametru względnego, podczas gdy różnica wyrażona przy pomocy parametru bezwzględnego nie przekroczyła poziomu istotności statystycznej. Metaanaliza obejmująca podgrupę z wysokim DRL nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do analizowanego punktu końcowego (Tabela 29).

Informację o zgonach podano w dwóch pracach – ESENSE 1 i ESENSE 2. Łącznie w obu badaniach zmarło 4 pacjentów, w tym jeden z grupy NLM oraz trzech z grupy PLC.

Zestawienie szczegółowych działań niepożądanych przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 17.6.2)

Tabela 29.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania NLM + IP vs PLC + IP w odniesieniu do działań niepożądanych

Punkt końcowy	Badanie	OB. [tyg.]	NLM + IP n/N (%)	PLC + IP n/N (%)	RR [95% CI]	NNH/RD [95% CI]	p ^a
Populacja ogólna							
AE ogółem	ESENSE 1	24	246/302 (82)	198/296 (67)	1,22 [1,11; 1,34]	NNH = 6 [4; 13]	bd
	ESENSE 2	24	232/341 (68)	199/337 (59)	1,15 [1,03; 1,29]	NNH = 11 [6; 56]	bd
	Metaanaliza	24	478/643 (74)	397/633 (63)	1,18 [1,10; 1,28]	NNH = 8 [6; 15]	x
	SENSE	52	377/501 (75)	103/164 (63)	1,20 [1,05; 1,36]	NNH = 8 [4; 24]	bd
	Metaanaliza	24–52	855/1144 (75)	500/797 (63)	1,19 [1,11; 1,27]	NNH = 8 [6; 13]	x
SAE	ESENSE 1	32	18/306 (6)	20/298 (7)	0,88 [0,47; 1,62]	-0,01 [-0,05; 0,03]	bd
	ESENSE 2	32	8/358 (2)	17/360 (5)	0,47 [0,21; 1,08]	-0,02 [-0,05; 0,002]	bd
	Metaanaliza	32	26/664 (4)	37/658 (6)	0,69 [0,42; 1,13]	-0,02 [-0,04; 0,01]	x
	SENSE	56	35/501 (7)	8/164 (5)	1,43 [0,68; 3,02]	0,02 [-0,02; 0,06]	bd
	Metaanaliza	32–52	61/1165 (5)	45/822 (6)	0,87 [0,58; 1,31]	-0,01 [-0,03; 0,01]	x
AE prowadzące do utraty z badania	ESENSE 1	24	69/302 (23)	22/296 (7)	3,07 [1,96; 4,83]	NNH = 6 [4; 10]	bd
	ESENSE 2	24	23/341 (7)	20/337 (6)	1,14 [0,64; 2,03]	0,01 [-0,03; 0,04]	bd
	Metaanaliza	24	92/643 (14)	42/633 (7)	1,90 [0,72; 5,04] ^R	0,08 [-0,07; 0,23] ^R	x
	SENSE	52	57/501 (11)	5/164 (3)	3,73 [1,52; 9,15]	NNH = 12 [8; 22]	bd
	Metaanaliza	24–52	149/1144 (13)	47/797 (6)	2,29 [1,10; 4,77] ^R	0,08 [-0,001; 0,16] ^R	x
Podgrupa z co najmniej wysokim DRL							
AE ogółem	ESENSE 1	24	149/179 (83)	124/169 (73)	1,13 [1,01; 1,27]	NNH = 10 [5; 80]	bd
	ESENSE 2	24	107/152 (70)	96/158 (61)	1,16 [0,99; 1,36]	0,10 [-0,01; 0,20]	bd
	Metaanaliza	24	256/331 (77)	220/327 (67)	1,14 [1,04; 1,26]	NNH = 10 [6; 33]	x
	SENSE	52	112/144 (78)	26/42 (62)	1,26 [0,98; 1,62]	0,16 [-0,003; 0,32]	bd
	Metaanaliza	24–52	368/475 (77)	246/369 (67)	1,16 [1,06; 1,27]	NNH = 9 [5; 22]	x
SAE	ESENSE 1	24	11/179 (6)	5/169 (3)	2,08 [0,74; 5,85]	0,03 [-0,01; 0,08]	bd
	ESENSE 2	24	4/152 (3)	7/158 (4)	0,59 [0,18; 1,99]	-0,02 [-0,06; 0,02]	bd
	Metaanaliza	24	15/331 (5)	12/327 (4)	1,23 [0,58; 2,60]	0,01 [-0,02; 0,04]	x
	SENSE	52	11/144 (8)	1/42 (2)	3,21 [0,43; 24,14]	0,05 [-0,01; 0,12]	bd
	Metaanaliza	24–52	26/475 (5)	13/369 (4)	1,46 [0,72; 2,93]	0,02 [-0,01; 0,04]	x
AE prowadzące do utraty	ESENSE 1	24	49/179 (27)	14/169 (8)	3,30 [1,90; 5,76]	NNH = 5 [3; 8]	bd
	ESENSE 2	24	9/152 (6)	12/158 (8)	0,78 [0,34; 1,80]	-0,02 [-0,07; 0,04]	bd
	Metaanaliza	24	58/331 (18)	26/327 (8)	1,66 [0,40; 6,84] ^R	0,09 [-0,13; 0,30] ^R	x
	SENSE	52	20/144 (14)	0/42 (0)	12,16 [0,75; 196,91]	NNH = 7 [4; 13]	bd
	Metaanaliza	24–52	78/475 (16)	26/369 (7)	2,24 [0,61; 8,23] ^R	0,10 [-0,03; 0,23] ^R	x

GRADE – średni

R – model losowy (DerSimonian & Laird);

a) Wartość p podana przez autorów badania.

7.9.2. Utrata z badania

We wszystkich pracach odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania był numerycznie większy w grupie NLM + IP niż w grupie PLC + IP. Metaanaliza wyników badań dla populacji całkowitej nie wykazała istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do utraty z badania ogółem zarówno po 24 tygodniach, jak i uwzględniając dłuższy 52-tygodniowy okres obserwacji. Podobne rezultaty uzyskano analizując wyniki podgrupy z wysokim DRL (Tabela 30).

We wszystkich publikacjach wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych raportowane było u innego odsetka pacjentów niż podano w analizie bezpieczeństwa, jako działania niepożądane prowadzące do utraty. Rozbieżność ta prawdopodobnie wynika z przyjęcia przez autorów badania różnych kryteriów kwalifikacji tego punktu końcowego w analizie bezpieczeństwa oraz przy opisie przyczyn wycofania z badania. Metaanaliza wyników badań dla populacji całkowitej wykazała istotny statystycznie wzrost ryzyka wycofania z badania z powodu działań niepożądanych w grupie przyjmującej NLM + IP w porównaniu z grupą PLC + IP zarówno po 24 tygodniach, jak i uwzględniając dłuższy 52-tygodniowy okres obserwacji. W podgrupie pacjentów z wysokim DRL odsetek pacjentów wycofanych z badania z powodu działań niepożądanych również był numerycznie większy w grupie NLM + IP, ale obserwowana różnica nie osiągnęła progu istotności statystycznej (Tabela 30).

Wycofanie z badania z powodu braku skuteczności obserwowane było stosunkowo rzadko. Metaanaliza wyników dla populacji całkowitej oraz w podgrupie pacjentów z wysokim DRL nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami zarówno po 24 tygodniach, jak i uwzględniając wyniki po dłuższym 52-tygodniowym okresie obserwacji (Tabela 30).

Tabela 30.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania NLM + IP vs PLC + IP w odniesieniu do utraty pacjentów z badania

Punkt końcowy	Badanie	OB. [tyg.]	NLM + IP n/N (%)	PLC + IP n/N (%)	RR [95% CI]	NNH/RD [95% CI]	p ^a
Populacja ogólna							
Utrata ogółem	ESENSE 1	24	164/306 (54)	93/298 (31)	1,72 [1,41; 2,09]	NNH = 4 [3; 6]	bd
	ESENSE 2	24	157/358 (44)	150/360 (42)	1,05 [0,89; 1,25]	0,02 [-0,05; 0,09]	bd
	Metaanaliza	24	321/664 (48)	243/658 (37)	1,34 [0,83; 2,17] ^R	0,12 [-0,08; 0,32] ^R	x
	SENSE	52	199/509 (39)	54/166 (33)	1,20 [0,94; 1,53]	0,07 [-0,02; 0,15]	bd
	Metaanaliza	24–52	520/1173 (44)	297/824 (36)	1,29 [0,95; 1,76] ^R	0,10 [-0,02; 0,23] ^R	x
Utrata z powodu AE	ESENSE 1	24	62/306 (20)	20/298 (7)	3,02 [1,87; 4,87]	NNH = 7 [5; 12]	bd
	ESENSE 2	24	15/358 (4)	8/360 (2)	1,89 [0,81; 4,39]	0,02 [-0,01; 0,05]	bd
	Metaanaliza	24	77/664 (12)	28/658 (4)	2,70 [1,78; 4,08]	NNH = 13 [9; 22]	x
	SENSE	52	43/509 (8)	2/166 (1)	7,01 [1,72; 28,63]	NNH = 13 [9; 23]	bd
	Metaanaliza	24–52	120/1173 (10)	30/824 (4)	3,11 [2,08; 4,66]	NNH = 13 [10; 19]	x
Utrata z powodu	ESENSE 1	24	18/306 (6)	22/298 (7)	0,80 [0,44; 1,45]	-0,02 [-0,05; 0,02]	bd
	ESENSE 2	24	7/358 (2)	13/360 (4)	0,54 [0,22; 1,34]	-0,02 [-0,04; 0,01]	bd

Punkt końcowy	Badanie	OB. [tyg.]	NLM + IP n/N (%)	PLC + IP n/N (%)	RR [95% CI]	NNH/RD [95% CI]	p ^a
braku skuteczności	Metaanaliza	24	25/664 (4)	35/658 (5)	0,70 [0,43; 1,16]	-0,02 [-0,04; 0,01]	x
	SENSE	52	3/509 (1)	2/166 (1)	0,49 [0,08; 2,90]	-0,01 [-0,02; 0,01]	bd
	Metaanaliza	24–52	28/1173 (2)	37/824 (4)	0,69 [0,42; 1,11]	-0,01 [-0,03; 0,004]	x
Podgrupa z co najmniej wysokim DRL							
Utrata ogółem	ESENSE 1	24	103/180 (57)	63/170 (37)	1,54 [1,22; 1,95]	4,96 [3,29; 10,08]	bd
	ESENSE 2	24	58/155 (37)	61/162 (38)	0,99 [0,75; 1,32]	-0,00 [-0,11; 0,10]	bd
	Metaanaliza	24	161/335 (48)	124/332 (37)	1,25 [0,81; 1,92] ^R	0,10 [-0,10; 0,30] ^R	x
	SENSE	52	69/145 (48)	14/42 (33)	1,43 [0,90; 2,26]	0,14 [-0,02; 0,31]	bd
	Metaanaliza	24–52	230/480 (48)	138/374 (37)	1,29 [0,95; 1,75] ^R	0,11 [-0,02; 0,25] ^R	x
Utrata z powodu AE	ESENSE 1	24	45/180 (25)	13/170 (8)	3,27 [1,83; 5,84]	NNH = 5 [4; 10]	bd
	ESENSE 2	24	5/155 (3)	6/162 (4)	0,87 [0,27; 2,80]	-0,00 [-0,05; 0,04]	bd
	Metaanaliza	24	50/335 (15)	19/332 (6)	1,87 [0,52; 6,72] ^R	0,08 [-0,13; 0,30] ^R	x
	SENSE	52	15/145 (10)	0/42 (0)	9,13 [0,56; 149,48]	NNH = 9 [6; 22]	bd
	Metaanaliza	24–52	65/480 (14)	19/374 (5)	2,31 [0,76; 6,95]	0,09 [-0,03; 0,21]	x
Utrata z powodu braku skuteczności	ESENSE 1	24	13/180 (7)	17/170 (10)	0,72 [0,36; 1,44]	-0,03 [-0,09; 0,03]	bd
	ESENSE 2	24	4/155 (3)	8/162 (5)	0,52 [0,16; 1,70]	-0,02 [-0,07; 0,02]	bd
	Metaanaliza	24	17/335 (5)	25/332 (8)	0,66 [0,36; 1,20]	-0,03 [-0,06; 0,01]	x
	SENSE	52	1/145 (1)	0/42 (0)	0,88 [0,04; 21,30]	0,01 [-0,03; 0,04]	bd
	Metaanaliza	24–52	18/480 (4)	25/374 (7)	0,67 [0,37; 1,20]	-0,02 [-0,05; 0,01]	x

GRADE – średni

Wyniki odnoszą się do wszystkich zrandomizowanych pacjentów.

R – model losowy (DerSimonian & Laird).

a) Wartość p podana przez autorów badania.

8. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania preparatu Selincro® opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Agencji Rejestracji Leków i Produktów Spożywczych Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA),
- brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA).

W toku przeszukania nie zidentyfikowano alertów dotyczących bezpieczeństwa stosowania NLM. Ze względu na fakt, że preparat Selincro® zawiera nową substancję czynną znajduje się na liście leków poddanych dodatkowemu nadzorowi na terenie UE. [81]

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej nie zidentyfikowano badań obserwacyjnych pozwalających na dodatkową ocenę profilu bezpieczeństwa NLM.

9. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 3 przeglądy systematyczne dedykowane ocenie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania agonistów receptorów opioidowych, w tym NLM.

Najważniejsze informacje dotyczące metodyki, populacji docelowej, a także wniosków wyciągniętych przez autorów wspomnianych przeglądów systematycznych zaprezentowano zbiorczo w tabeli poniżej (Tabela 31).

Tabela 31.
Charakterystyka odnalezionych przeglądów systematycznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania agonistów receptorów opioidowych

Opracowanie	Cel	Źródła informacji (data przeszukania)	Populacja	Oceniane interwencje	Liczba włączonych badań	Okres obserwacji	Główne wnioski
Aubin 2013 [82]	Identyfikacja nowych leków stosowanych u pacjentów uzależnionych od alkoholu, których celem terapeutycznym jest redukcja spożycia a koholu.	PubMed, EMBASE (grudzień 2001–listopad 2011) R&D Insight, Clinical Trials Insight, Clinicaltrials.gov	Dorośli pacjenci z uzależnieniem od alkoholu; aktywnie pijący i pacjenci w okresie abstinencji	topiramata, fluwoksamina, arypiprazol, flupent ksol, NLM, ± interwencja psychospołeczna	38 (4 dla NLM)	6–12 mies.	NLM w porównaniu z PLC skutecznie wpływa na redukcję HDD. Wyniki analizy w podgrupie pacjentów z wysokim DRL wykazały istotne statystycznie korzyści kliniczne w porównaniu z PLC w odniesieniu do redukcji HDD i TAC.
Miller 2011 [51]	Podsumowanie opublikowanych danych na temat farmakologicznego leczenia uzależnienia od alkoholu w monoterapii i w kombinacji z terapią psychospołeczną	Medline, Embase, SCOPUS, CINAHL, PsycINFO (1960–sierpień 2010), kontakt z ekspertami	Dorośli pacjenci uzależnieni od alkoholu zdiagnozowani na podstawie wiarygodnych instrumentów klinicznych (np. DSM-IV, ICD 10)	disulfiram, naltrekson, topiramata, sertralina, desipramina, nefadozon, nortrytilina, akamprozata, kwetiapina, baklofen, arypiprazol, NLM, ondansetron ± interwencja psychospołeczna	85 RCT (3 dla NLM)	3–15 mies.	Skuteczność leków stosowanych w leczeniu uzależnienia od alkoholu jest umiarkowana. Leki na uzależnienie od alkoholu w połączeniu z psychoterapią lub krótką interwencją, mogą być skuteczne zarówno w podstawowej, jak i specjalistycznej opiece medycznej.
Rosner 2010 [52]	Określenie skuteczności i tolerancji antagonistów opioidowych w leczeniu uzależnienia od a koholu.	CENTRAL, Medline, EMBASE, CINAHL (styczeń 2010), rejestry badań w toku (controlled-trials.com, clinicaltrials.gov, clinicalstudyresults.org, centrewatch.com)	Dorośli pacjenci uzależnieni od alkoholu (badania, w których pacjenci uzależnieni od alkoholu stanowili >90% populacji)	naltrekson, NLM, akamprozata, ± interwencja psychospołeczna	50 RCT (3 dla NLM)	4–52 tyg.	Ze względu na małą liczbę badań dla NLM (3 RCT) nie uzyskano istotnych statystycznie różnic w porównaniu z PLC, w odniesieniu do skuteczności (zidentyfikowane badania były krótkoterminowymi pracami do 3 mies. oceniającymi różne dawki NLM przyjmowanego codziennie, a więc niezgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym).

10. WNIOSKI KOŃCOWE

10.1. Skuteczność

Skuteczność w populacji ogólnej (pacjenci z co najmniej umiarkowanym DLR)

Wyniki badań włączonych do analizy wskazują, że nalmefen stosowany w razie potrzeby w dawce 18 mg w połączeniu z interwencją psychospołeczną jest skuteczną opcją terapeutyczną stosowaną w redukcji spożycia alkoholu. Analiza kliniczna w populacji całkowitej potwierdziła przewagę nalmefenu w porównaniu z placebo w połączeniu ze wsparciem psychospołecznym w odniesieniu do pierwszorzędowych punktów końcowych, tj. redukcji liczby dni z dużym spożyciem alkoholu oraz całkowitego dobowego spożycia alkoholu, zarówno po 6, jak i 12 miesiącach leczenia. Ponadto wykazano, że stosowanie nalmefenu redukuje nasilenie choroby mierzone w skali CGI-S oraz poprawia ogólny stan zdrowia oceniany na podstawie skali CGI-I.

Skuteczność w populacji docelowej (z co najmniej wysokim DRL)

Efekt terapeutyczny w populacji pacjentów z wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem szkód związanych ze spożyciem alkoholu utrzymującym się w chwili randomizacji był większy niż w populacji całkowitej. Nalmefen w połączeniu z interwencją psychospołeczną istotnie statystycznie redukuje liczbę dni z dużym spożyciem alkoholu oraz całkowite dobowe spożycie alkoholu, a ponadto zwiększa odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie, przyczynia się do redukcji nasilenia choroby w skali CGI-S oraz poprawia ogólny stan zdrowia mierzony w skali CGI-I. Wymienione efekty terapeutyczne obserwowane były zarówno po 6 miesiącach, i w dłuższym 12-miesięcznym okresie stosowania terapii. Przewaga nalmefenu nad placebo w połączeniu z interwencją psychospołeczną obserwowana była również w odniesieniu do poprawy jakości życia oraz poprawy parametrów wątrobowych po 6 miesiącach terapii.

10.2. Bezpieczeństwo

Nalmefen jest lekiem stosunkowo bezpiecznym i dobrze tolerowanym. Ciężkie działania niepożądane raportowane były u podobnego odsetka pacjentów w obu grupach. Działania niepożądane ogółem występowały częściej w grupie nalmefenu niż placebo. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania z powodu działań niepożądanych był również wyższy w grupie nalmefenu. Do działań niepożądanych raportowanych znamienne częściej w grupie pacjentów stosujących nalmefen należały: bezsenność, ból głowy, nadmierne pocenie, nudności, wymioty, zaburzenia snu, zawroty głowy, zmęczenie, niedoczulica, tachykardia i zmniejszenie apetytu. W większości przypadków

zdarzenia te miały nasilenie łagodne lub umiarkowane, występowały na początku badania i utrzymywały się do kilku dni od rozpoczęcia leczenia.

11. OGRANICZENIA

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie ograniczeń, które napotkano podczas opracowywania analizy klinicznej:

1. Wyniki analizy klinicznej zostały oparte o dane z podgrupy pacjentów wyodrębnionych *post hoc*. Pomimo iż w badaniach nie została przedstawiona kalkulacja wielkości próby dla tak wyodrębnionej podgrupy, to podejście takie zostało przyjęte i zatwierdzone przez Naukową Grupę Doradczą EMA, której opinia została przedstawiona w Europejskim Publicznym Sprawozdaniu Oceniającym (EPAR) dla nalmefenu. [83]
2. We wszystkich włączonych do analizy badaniach stwierdzono stosunkowo dużą utratę pacjentów z okresu obserwacji, która spowodowała konieczność imputacji brakujących danych.
3. Wyniki badania SENSE zostały przedstawione w oparciu o raport opublikowany na stronie clinicaltrials.gov oraz doniesienia konferencyjne, gdyż dotychczas nie ukazała się publikacja tej pracy w postaci pełnotekstowego artykułu.
4. W niektórych przypadkach konieczne było dokonanie przeliczeń wyników podanych przez autorów badań na wartości imputowane do metaanaliz (np. z SE na SD). Nie można przy tym wykluczyć, że w trakcie tych obliczeń uzyskano wartości nieznacznie różniące się od wartości rzeczywistych.

12. DYSKUSJA

Analiza kliniczna dotyczyła oceny skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa nalmefenu (Selincro®) stosowanego w redukcji spożycia alkoholu u dorosłych pacjentów uzależnionych od alkoholu z wysokim lub bardzo wysokim poziomem ryzyka picia (DRL), które utrzymywało się po dwóch tygodniach od wstępnej analizy, u pacjentów bez somatycznych objawów z odstawienia, niewymagających natychmiastowej detoksykacji. Przedmiotem oceny był NLM stosowany zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, a więc w dawce 18 mg przyjmowany w razie potrzeby, tzn. każdego dnia, w którym pacjent przewiduje, że może być narażony na ryzyko wypicia alkoholu. Ponadto lek stosowany był w połączeniu ze stałym wsparciem psychospołecznym ukierunkowanym na przestrzeganie zasad leczenia i redukcję spożycia alkoholu. Komparatorem dla NLM była interwencja psychospołeczna w połączeniu z PLC.

Zgodnie z wytycznymi AOTM [62] analizę kliniczną poprzedzono systematycznym przeglądem literatury. Zidentyfikowano 3 randomizowane badania kliniczne (ESENSE 1, ESENSE 2 i SENSE) bezpośrednio porównujące NLM z PLC, w połączeniu z wystandaryzowanym wsparciem psychospołecznym BRENDA ukierunkowanym na przestrzeganie zasad leczenia i redukcję spożycia alkoholu. Kryteria włączenia do badań zakładały udział pacjentów, z co najmniej umiarkowanym DRL, a więc u których zgodnie z definicją WHO średnie dzienne spożycie alkoholu wynosiło >40 g dla mężczyzn i > 20 g dla kobiet. Na wizycie początkowej pacjenci byli poddani ocenie stanu klinicznego, statusu socjodemograficznego, a na podstawie wywiadu ustalano średnią ilość spożywanego alkoholu. Po około dwóch tygodniach od wstępnej oceny, na wizycie randomizacyjnej, dokonywano ponownej oceny DRL. Okazało się, że u niektórych pacjentów, zanim zastosowano leczenie farmakologiczne, nastąpiła istotna redukcja liczby dni z dużym spożyciem alkoholu (HDD) oraz znaczne zmniejszenie całkowitego dobowego spożycia alkoholu (TAC). Zjawisko to było już obserwowane w innych badaniach dotyczących uzależnienia od alkoholu, a pacjenci ci mogli prezentować grupę osób nadmiernie pijących, którzy w chwili podjęcia decyzji o leczeniu samoistnie zmniejszają intensywność picia niezależnie od leczenia lub z minimalnym wsparciem terapeutycznym. [84, 85] Z tego względu autorzy badania przeprowadzili retrospektywną analizę danych (*post hoc*) obejmującą pacjentów, u których wysokie DRL utrzymywało się zarówno w chwili kwalifikacji do badania, jak i w dniu randomizacji. Pomimo, iż w badaniach nie została przedstawiona kalkulacja wielkości próby dla tak wyodrębnionej podgrupy, podejście to zostało przyjęte i zatwierdzone przez grupę ds. badań naukowych EMA (*Scientific Advisory Group*), której opinia została przedstawiona w Europejskim Publicznym Sprawozdaniu Oceniającym (EPAR) dla NLM. [83] W wyodrębnionej retrospektywnie populacji pacjentów z DLR porównywane grupy (badana i kontrolna) były zbliżone pod względem liczebności, ponadto nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do charakterystyki wyjściowej pacjentów.

W odnalezionych badaniach NLM stosowany był w połączeniu z interwencją psychospołeczną BRENDA, i porównywany względem grupy kontrolnej, którą stanowili pacjenci otrzymujący PLC dodane do interwencji psychospołecznej. Zastosowanie wystandaryzowanej formy wsparcia psychospołecznego było niezbędne z punktu widzenia projektowania randomizowanych prób klinicznych. Zgodnie z wytycznymi EMA, zawierającymi zalecenia dotyczące metodyki badań klinicznych dla nowych terapii uzależnienia od alkoholu, interwencja psychospołeczna stosowana w badaniach klinicznych powinna być dokładnie zdefiniowana w protokole i w pełni wystandaryzowana. [14] Obecnie w Polsce nie stosuje się interwencji BRENDA, a leczenie zwykle oparte jest na terapii behawioralno-poznawczej. Jednakże z uwagi na uniwersalność BRENDA oraz uwzględnienie w niej elementów powszechnie stosowanych w praktyce klinicznej, uzyskane w badaniach wyniki w dużym stopniu można odnieść do aktualnie stosowanych form wsparcia psychospołecznego.

W analizie klinicznej wykazano, iż NLM w połączeniu z interwencją psychospołeczną u pacjentów z wysokim lub bardzo wysokim DRL, jest lekiem skutecznie redukującym ilość spożywanego alkoholu. Stosowanie NLM zamiast PLC pozwalało zredukować liczbę HDD o 3,15 dnia $CI_{95\%}$ [-5,00; -1,29] po 6 miesiącach leczenia oraz o 3,28 dnia $CI_{95\%}$ [-4,84; -1,72] po roku. Uśrednione dobowe spożycie alkoholu było również istotnie mniejsze w grupie przyjmującej NLM niż w grupie PLC, a różnica wynosiła -14,3 g $CI_{95\%}$ [-22,14; -6,46] po 6 miesiącach obserwacji oraz -17,3 g $CI_{95\%}$ [-30,90; -3,80] w dłuższym okresie obserwacji. Uzyskane wartości można uznać za istotne klinicznie, gdyż jak wykazali Rehm i wsp. 2011 redukcja spożycia alkoholu o ponad 10 g na dobę przyczynia się do istotnego zmniejszenia ryzyka wystąpienia zgonu związanego z piciem alkoholu. [86] Ze względu na stosunkowo dużą utratę pacjentów z okresu obserwacji, w badaniach ESENSE 1 i ESENSE 2 przeprowadzono analizę wrażliwości uwzględniającą różne metody imputacji brakujących danych, która potwierdziła rezultaty uzyskane w analizie głównej.

Spożycie alkoholu oraz liczbę HDD, oceniane na podstawie danych pochodzących z dzienniczków prowadzonych przez pacjentów, mają charakter subiektywny, i mogą nie odzwierciedlać faktycznej sytuacji, dlatego też istotne jest potwierdzenie uzyskiwanych rezultatów metodami obiektywnymi. Za biologiczne wskaźniki uzależnienia od alkoholu powszechnie uznaje się wzrost aktywności enzymów wątrobowych, natomiast poprawa w zakresie tych parametrów uznawana jest za surogat zmniejszenia intensywności spożywania alkoholu. W ocenianych badaniach wykazano, że stosowanie NLM przyczyniało się do zmniejszenia aktywności enzymów ALAT i GGT w porównaniu z grupą PLC, co stanowi obiektywną miarę poprawy klinicznej.

Wyniki analizy klinicznej wykazały ponadto, iż NLM w połączeniu z interwencją psychospołeczną istotnie statystycznie zmniejsza nasilenie choroby mierzone za pomocą skali CGI-S oraz przyczynia się do poprawy ogólnego stanu zdrowia (na podstawie wyniku CGI-I) w porównaniu z PLC stosowanym ze wsparciem psychospołecznym. Odpowiedź na leczenie określona zmianą poziomu ryzyka szkód związanych ze spożywaniem alkoholu (u pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem – redukcja co najmniej do poziomu średniego, u pacjentów z wysokim – redukcja co najmniej do

poziomu niskiego) wystąpiła u ponad połowy pacjentów leczonych NLM we wszystkich trzech badaniach, największy odsetek obserwowany był w badaniu SENSE, w którym u 72% chorych znacząco zmniejszył się DRL w stosunku do wartości na początku badania. Stosowanie NLM wraz ze wsparciem psychospołecznym przyczyniło się ponadto do istotnej poprawy jakości życia pacjentów w porównaniu z pacjentami, którzy poddani byli wyłącznie interwencji psychospołecznej.

Nalmefen jest lekiem stosunkowo bezpiecznym i dobrze tolerowanym. Ciężkie działania niepożądane raportowane były u podobnego odsetka pacjentów w obu grupach. Działania niepożądane ogółem występowały częściej w grupie NLM niż PLC (77% vs 67%), przy czym najczęściej miały nasilenie łagodne lub umiarkowane, występowały na początku badania i utrzymywały się do kilku dni od rozpoczęcia leczenia.

Jako ograniczenie niniejszej analizy należy wskazać dużą utratę pacjentów z badań, która dla podgrupy z wysokim DRL we wszystkich trzech badaniach wynosiła średnio 43%. Większy odsetek pacjentów został utracony z okresu obserwacji w grupie NLM niż PLC, jednakże metaanaliza nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, zarówno po 24 tygodniach, jak i uwzględniając dłuższy 52-tygodniowy okres obserwacji. Wysoki wskaźnik utraty z badania jest typowy dla badań dotyczących pacjentów z uzależnieniem od alkoholu, co obserwowano również w wielu innych pracach. [87] Z tego też względu w protokołach wielu badań klinicznych (dla innych jednostek chorobowych) uzależnienie od alkoholu stanowi jedno z głównych kryteriów wykluczenia. W wytycznych EMA, dotyczących postępowania w przypadku utraty danych w badaniach klinicznych, jako jeden z głównych czynników prowadzących do utraty z badania, wskazano choroby psychiatryczne, do których należy uzależnienie od alkoholu. Ponadto wśród innych przyczyn wymieniony został charakter analizowanych punktów końcowych. W przypadku, gdy ocena punktów końcowych w dużej mierze zależy od zaangażowania pacjentów, jak np. ocena ilości spożywanego alkoholu na podstawie dzienniczków, obserwuje się zwykle większą utratę niż w badaniach oceniających bardziej obiektywne punkty końcowe (np. zgon, parametry laboratoryjne itd.). [88]

Podsumowując, dostępne dowody naukowe wskazują na istotne korzyści kliniczne związane ze stosowaniem NLM w dawce 18 mg w razie potrzeby u pacjentów z wysokim i bardzo wysokim DRL w połączeniu z interwencją psychospołeczną ukierunkowaną na przestrzeganie zasad leczenia i redukcję spożycia alkoholu.

13. BIBLIOGRAFIA

1. PARPA - Państwowa Agencja Rozwiązywania Problemów Alkoholowych - Statystyki. http://www.parpa.pl/index.php?option=com_content&task=view&id=155&Itemid=16 (21.10.2013).
2. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, i in. Comparative quantification of health risks. Global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors. Geneva: World Health Organization.
3. Habrat B. Poszerzenie celów i strategii w leczeniu uzależnienia od alkoholu. *Alkoholizm i Narkomania*. 2013; 26(1):27–36.
4. Global strategy to reduce the harmful use of alcohol. WHA63.13. 2010.
5. Narodowy Program Profilaktyki i Rozwiązywania Problemów Alkoholowych na lata 2011-2015. Ministr Zdrowia.
6. Safety and Efficacy of Nalmefene in Patients With Alcohol Dependence (SENSE) NCT00811941. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00811941?term=nalmefene&rank=6>.
7. Van den Brink W, Aubin H-J, Bladström A, i in. Efficacy of as-needed nalmefene in alcohol-dependent patients with at least a high drinking risk level: results from a subgroup analysis of two randomized controlled 6-month studies. *Alcohol and alcoholism (Oxford, Oxfordshire)*. 2013; 48(5):570–578.
8. ChPL Selincro (Namalfen). http://www.lundbeck.com/upload/pl/files/pdf/chpl/Selincro_ChPL%202013.04.25.pdf (17.9.2013).
9. WHO. Lexicon of alcohol and drug terms published by the World Health Organization. http://www.who.int/substance_abuse/terminology/who_lexicon/en/.
10. Lingford-Hughes AR, Welch S, Peters L, i in. Wytyczne BAP. BAP updated guidelines: evidence-based guidelines for the pharmacological management of substance abuse, harmful use, addiction and comorbidity: recommendations from BAP. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*. 2012; 26(7):899–952.
11. Habrat B. Zaburzenia psychiczne i zaburzenia zachowania związane z używaniem substancji psychoaktywnych. Systemy diagnostyczne, klasyfikacje, terminologia. *Psychiatria*. 2010; 7(2):75–81.
12. Substance Use Disorder. DSM-5. 2013. <http://www.dsm5.org/Documents/Substance%20Use%20Disorder%20Fact%20Sheet.pdf> (28.10.2013).
13. Wytyczne PARPA. Kliniczne wytyczne rozpoznawania i krótkiej interwencji. 2007. http://www.gencat.cat/salut/phepa/units/phepa/pdf/alkohol_opieka_po.pdf (24.9.2013).
14. Wytyczne EMA. Guideline on the development of medicinal products for the treatment of alcohol dependence. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/03/WC500074898.pdf (11.9.2013).
15. Raport EZOP. <http://www.ezop.edu.pl/05-Podsumowanie.pdf> (11.9.2013).
16. GUS - Główny Urząd Statystyczny - Prognoza ludności na lata 2008-2035. http://www.stat.gov.pl/gus/5840_8708_PLK_HTML.htm (21.10.2013).
17. Sprawozdanie z realizacji ustawy o wychowaniu w trzeźwości i przeciwdziałaniu alkoholizmowi w okresie 1 stycznia-31 grudnia 2011 roku. Ministerstwo Zdrowia 2013. http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/sprawozdtrzezwosc_20130702.pdf (21.10.2013).
18. Dane z kwestionariusza MZ-15 za 2012 rok udostępnione przez Instytut Psychiatrii i Neurologii.
19. Mann K, Bladström A, Torup L, i in. Extending the treatment options in alcohol dependence: a randomized controlled study of as-needed nalmefene. *Biological psychiatry*. 2013; 73(8):706–713.
20. Moussas G, Christodoulou C, Douzenis A. A short review on the aetiology and pathophysiology of alcoholism. *Annals of General Psychiatry*. 2009; 8:10.
21. Johnson BA. MEDICATION TREATMENT OF DIFFERENT TYPES OF ALCOHOLISM. *The American journal of psychiatry*. 2010; 167(6):630–639.
22. Bieńkowski P. Redukcja picia i szkód spowodowanych używaniem alkoholu jako cel terapeutyczny: pozycja nalmefenu. *Psychiatra*. 2013; Numer Specjalny:
23. Addolorato G, Leggio L, Abenavoli L, i in. Neurobiochemical and clinical aspects of craving in alcohol addiction: a review. *Addictive behaviors*. 2005; 30(6):1209–1224.
24. Drug Therapy for Alcohol Dependence. <http://www.clinicapsiquiatricauniversitaria.cl/Documents/Adicciones/Alcohol/08-Drug%20treatment%20for%20alcohol%20dependence.pdf> (23.9.2013).

25. Kostkowski W. Podstawowe mechanizmy i teorie uzależnień. *Alkoholizm i Narkomania*. 19(2):139–168.
26. Wytyczne DAO. Assessment and Treatment of Alcohol Dependence. http://www.dao.health.wa.gov.au/DesktopModules/Bring2mind/DMX/Download.aspx?EntryId=713&Command=Core_Download&PortalId=0&TabId=211 (11.9.2013).
27. Wytyczne NICE. Alcohol-use disorders: diagnosis, assessment and management of harmful drinking and alcohol dependence. NICE clinician guideline 115. February 2011. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13337/53191/53191.pdf> (3.9.2013).
28. Wytyczne Australijskiego Ministerstwa Zdrowia. Guidelines for treatment of alcohol problems. 2009. http://www.drugsandalcohol.ie/20201/1/Gudelines_for_treatment_of_alcohol_problems.pdf (1.10.2013).
29. Bayard M, McIntyre J, Hill KR, i in. Alcohol withdrawal syndrome. *American family physician*. 2004; 69(6):1443–1450.
30. Rehm J, Room R, Monteiro M, i in. Alcohol use *Comparative quantification of health risks: Global and regional burden of disease due to selected major risk factors*. 2004.
31. Bagnardi V, Blangiardo M, La Vecchia C, i in. Alcohol consumption and the risk of cancer: a meta-analysis. *Alcohol research & health: the journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism*. 2001; 25(4):263–270.
32. Bieńkowski P, Habrat B, Jarema M, i in. Długoterminowa farmakoterapia wspierająca utrzymywanie abstynencji lub zmniejszająca ilość i intensywność picia alkoholu. Zalecenia Sekcji Farmakoterapii Polskiego Towarzystwa Badań nad Uzależnieniami (PTBU) i Sekcji Psychofarmakologii Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (PTP).
33. Jakubczyk A, Wojnar M. Całkowita abstynencja czy redukcja szkód - różne strategie terapii uzależnienia od alkoholu w świetle badań i międzynarodowych zaleceń. *Psychiatria Polska*. 2012; 46(3):373–386.
34. Gastfriend DR, Garbutt JC, Pettinati HM, i in. Reduction in heavy drinking as a treatment outcome in alcohol dependence. *Journal of substance abuse treatment*. 2007; 33(1):71–80.
35. Wytyczne NIAAA. Helping patients who drink too much: a clinician's guide. <http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/Practitioner/CliniciansGuide2005/PrescribingMeds.pdf>.
36. Wytyczne PARPA. Rekomendacje do realizowania i finansowania gminnych programów profilaktyki i rozwiązywania problemów alkoholowych w 2014 roku. <http://www.mzsa.pl/mzsa/doc/rekomendacje2014.pdf> (28.11.2013).
37. Habrat B. Standardy leczenia farmakologicznego wybranych zaburzeń psychicznych. Rozdział 5.1. Alkohol. Via Medica.
38. Soyka M, Kranzler HR, Berglund M, i in. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Substance Use and Related Disorders, Part 1: Alcoholism. *The world journal of biological psychiatry: the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*. 2008; 9(1):6–23.
39. Miller WR, Wilbourne PL. Mesa Grande: a methodological analysis of clinical trials of treatments for alcohol use disorders. *Addiction (Abingdon, England)*. 2002; 97(3):265–277.
40. Modrzyński R. Co leczy w podstawowym programie terapii uzależnień? Przegląd badań nad efektywnością terapii uzależnienia od alkoholu. *Alkoholizm i Narkomania*. 2012; 25(4):417–426.
41. Dane PARPA. Metody leczenia uzależnienia od alkoholu. http://www.parpa.pl/index.php?option=com_content&task=view&id=291&Itemid=199.
42. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 25 czerwca 2012 r. w sprawie organizacji, kwalifikacji personelu, sposobu funkcjonowania i rodzajów podmiotów leczniczych wykonujących świadczenia stacjonarne i całodobowe oraz ambulatoryjne w sprawowaniu opieki nad uzależnionymi od alkoholu oraz sposobu współdziałania w tym zakresie z instytucjami publicznymi i organizacjami społecznymi. <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20120000734+2012%2407%2401&min=1> (28.11.2013).
43. PARPA - Państwowa Agencja Rozwiązywania Problemów Alkoholowych - Metody leczenia uzależnienia od alkoholu. http://www.parpa.pl/index.php?option=com_content&task=view&id=291&Itemid=199 (28.11.2013).
44. Zarządzenie Nr 65/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4630>.
45. ChPL Adepend (Naltrekson). <http://leki-informacje.pl/jamnik/img/galeriaplikow/2/adepend.pdf> (26.9.2013).
46. Bouza C, Angeles M, Magro A, i in. Efficacy and safety of naltrexone and acamprosate in the treatment of alcohol dependence: a systematic review. *Addiction (Abingdon, England)*. 2004; 99(7):811–828.
47. ChPL Campral (akamprozat). http://poland.merck.de/country.pl/pl/images/ChPL%20-%20Campral%20333%20mg%20-%2020120228_tcm686_107843.pdf?Version= (27.9.2013).
48. ChPL Anticol (disulfiram). http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/pn/charakterystyka/2012-09-10_anticol_500_mg_tab_chpl_final_rere_2012.pdf (30.9.2013).

49. Bieńkowski P. Zastosowanie naltreksonu w terapii uzależnienia od alkoholu – aspekty farmakologiczne. *Psychiatria Polska*. 2013; XLVII(1):117–126.
50. Wytyczne SAMHSA. Incorporating alcohol pharmacotherapies into medical practice. A treatment improvement protocol TIP 49. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK64041/pdf/TOC.pdf>.
51. Miller PM, Book SW, Stewart SH. Medical treatment of alcohol dependence: a systematic review. *International journal of psychiatry in medicine*. 2011; 42(3):227–266.
52. Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, i in. Opioid antagonists for alcohol dependence. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010; (12):CD001867.
53. Gual A, He Y, Torup L, i in. A randomised, double-blind, placebo-controlled, efficacy study of nalmefene, as-needed use, in patients with alcohol dependence. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 2013;
54. Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, i in. Acamprosate for alcohol dependence. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010; (9):CD004332.
55. Berger L, Fisher M, Brondino M, i in. Efficacy of acamprosate for alcohol dependence in a family medicine setting in the United States: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 2013; 37(4):668–674.
56. Jørgensen CH, Pedersen B, Tønnesen H. The efficacy of disulfiram for the treatment of alcohol use disorder. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 2011; 35(10):1749–1758.
57. Rekomendacja NHS Scotland w sprawie finansowania preparatu Selincro (nalmefene) 6.09.2013. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/nalmefene_Selincro_FINAL_September_2013_website.pdf.
58. Rekomendacja AOTM w sprawie finansowania preparatu Campral (akamprozat). 6.09.2010 r. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/Stanowisko_RK_AOTM_59_18_2010_acamprosatum_Campral.pdf.
59. Rekomendacja CADTH w sprawie finansowania preparatu Campral (akamprozat). 27.03.2008 r. http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Campral_March-2008.pdf.
60. Rekomendacja AOTM w sprawie finansowania preparatu Adepend (chlorowodorek naltreksonu). 28.07.2011 r. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-67-2011-Adepend/Stanowisko_RK_67_2011_Adepend.pdf.
61. Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania preparatu ReVia (naltrekson). 12.1999 r. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/pdf/1999-dec-pbac-outcomes-positive-recommendations.pdf>.
62. AOTM; Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA); Kraków-Warszawa kwiecień 2009. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/Wytyczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf (14.10.2013).
63. Rehm J, Roerecke M. Reduction of drinking in problem drinkers and all-cause mortality. *Alcohol and alcoholism (Oxford, Oxfordshire)*. 2013; 48(4):509–513.
64. Rehm J, Baliunas D, Borges GLG, i in. The relation between different dimensions of alcohol consumption and burden of disease: an overview. *Addiction (Abingdon, England)*. 2010; 105(5):817–843.
65. Decyzja UE dotycząca preparatu Selincro (nalmefen). http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130225125325/dec_125325_pl.pdf (17.9.2013).
66. Wykaz leków refundowanych w Polsce 1.09.2013. http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/obwieszczenie_26082013.pdf (17.9.2013).
67. Starosta AN, Leeman RF, Volpicelli JR. The BRENDA model: integrating psychosocial treatment and pharmacotherapy for the treatment of alcohol use disorders. *Journal of psychiatric practice*. 2006; 12(2):80–89.
68. Karhuvaara S, Simojoki K, Virta A, i in. Targeted nalmefene with simple medical management in the treatment of heavy drinkers: a randomized double-blind placebo-controlled multicenter study. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 2007; 31(7):1179–1187.
69. Arias AJ, Armeli S, Gelernter J, i in. Effects of opioid receptor gene variation on targeted nalmefene treatment in heavy drinkers. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 2008; 32(7):1159–1166.
70. Efficacy of Nalmefene in Patients With Alcohol Dependence (ESENSE1) NCT00811720. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00811720?term=nalmefene&rank=4>.
71. Efficacy of Nalmefene in Patients With Alcohol Dependence (ESENSE2) NCT00812461. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00812461?term=nalmefene&rank=3>.
72. Van den Brink W, Aubin H, Bladström A, i in. ESENSE 1: Randomised controlled 6-month study of as-needed nalmefene: subgroup analysis of alcohol dependent patients with high drinking risk level [Abstract]. *European Psychiatry*. 2013; 28:Article 1107.

73. Van den Brink W, Aubin H, Sorensen P, i in. ESENSE 2 - Randomised controlled 6-month study of as needed nalmefene: subgroup analysis of alcohol dependent patients with high drinking risk level [Abstract]. *European Psychiatry*. 2013; 28:Article 1108.
74. Francois C, Rahhali N, Chalem Y, i in. Consequences of the reduction of alcohol consumption on patient's reported outcomes with the use of nalmefene [Abstract]. *Value Health*. 2013; 16(3):A63.
75. Sinclair J, Batel P, Kiefer F, i in. As-needed use of nalmefene in the treatment of alcohol dependence [Abstract]. *European Psychiatry*. 2013; 28:Article 1613.
76. Van den Brink W, Sorensen P, Torup L, i in. Long-term efficacy of nalmefene as-needed in alcohol dependent patients with high drinking risk levels: results of a subgroup analysis [Abstract]. *European Psychiatry*. 2013;28.
77. Van den Brink W, Aubin H, Bladström A, i in. ESENSE 1 - randomised controlled 6-month study of as-needed nalmefene: subgroup analysis of alcohol dependent patients with high drinking risk level [Poster]. *21st European Congress of Psychiatry, Nice, France*. 2013;Poster no 1107.
78. Van den Brink W, Aubin H, Sorensen P, i in. ESENSE 2 - Randomised controlled 6-month study of as-needed nalmefene: subgroup analysis of alcohol dependent patients with high drinking risk level [Poster]. *21st European Congress of Psychiatry, Nice, France*. 2013;Poster no 1108.
79. Sinclair J, Batel P, Kiefer F, i in. As needed use of nalmefene in the treatment of alcohol dependence [Poster]. *21st European Congress of Psychiatry, Nice, France*. 2013;Poster no 1613.
80. Van den Brink W, Sorensen P, Torup L, i in. Long term efficacy of nalmefene as-needed in alcohol dependent patients with high drinking risk levels: results of subgroup analysis [Poster]. *21st European Congress of Psychiatry, Nice, France*. 2013;Poster no 1105.
81. EMA 3 October 2013. List of Medicinal Products under Additional Monitoring. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/04/WC500142453.pdf (11.10.2013).
82. Aubin H-J, Daeppen J-B. Emerging pharmacotherapies for alcohol dependence: A systematic review focusing on reduction in consumption. *Drug and alcohol dependence*. 2013; 133(1):15–29.
83. European Public Assessment Reports (EPAR). Selincro. Assessment report. Procedure No. EMEA/H/C/002583/0000.
84. Beich A, Thorsen T, Rollnick S. Screening in brief intervention trials targeting excessive drinkers in general practice: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2003; 327(7414):536–542.
85. Litten RZ, Fertig JB, Falk DE, i in. A double-blind, placebo-controlled trial to assess the efficacy of quetiapine fumarate XR in very heavy-drinking alcohol-dependent patients. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 2012; 36(3):406–416.
86. Rehm J, Zatonksi W, Taylor B, i in. Epidemiology and alcohol policy in Europe. *Addiction (Abingdon, England)*. 2011; 106 Suppl 1:11–19.
87. A systematic review of opioid antagonists for alcohol dependence. WHO. 2000. http://www.who.int/substance_abuse/publications/en/opioid.pdf (9.12.2013).
88. Guideline on missing data in confirmatory clinical trials. EMA/CPMP/EWP/1776/99 Rev 1. 2010. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/09/WC500096793.pdf (18.12.2013).
89. Clinical Global Impression (CGI). <http://miksa.ils.unc.edu/unc-hit/media/CGI.pdf>.
90. 36-Item Short Form Survey Instrument. http://www.rand.org/health/surveys_tools/mos/mos_core_36item_survey.html (8.11.2013).
91. EQ-5D User Guide. http://www.euroqol.org/fileadmin/user_upload/Documenten/PDF/Folders_Flyers/EQ-5D-3L_UserGuide_2013_v5.0_October_2013.pdf (8.11.2013).
92. DrInC-2R Scale. <http://casaa.unm.edu/inst/DrInC-2R.pdf> (8.11.2013).
93. Anton RF, Pettinati H, Zweben A, i in. A multi-site dose ranging study of nalmefene in the treatment of alcohol dependence. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2004; 24(4):421–428.
94. Aubin H, van den Brink W, Sorensen P. ESENSE 2 - Efficacy of nalmefene as-needed in alcohol dependent patients with high drinking risk levels [Abstract]. *Alcohol and Alcoholism*. 2013; 48 (suppl 1):abstract no P26.
95. Aubin H, van den Brink W, Bladström A, i in. ESENSE 1 - efficacy of nalmefene as-needed in alcohol dependent patients with high drinking risk levels [Abstract]. *Alcohol and Alcoholism*. 2013; 48 (suppl 1):abstract no P25.
96. Drobos DJ, Anton RF, Thomas SE, i in. Effects of naltrexone and nalmefene on subjective response to alcohol among non-treatment-seeking alcoholics and social drinkers. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 2004; 28(9):1362–1370.
97. Drobos DJ, Anton RF, Thomas SE, i in. A clinical laboratory paradigm for evaluating medication effects on alcohol consumption: naltrexone and nalmefene. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2003; 28(4):755–764.

98. Drobles DJ, Anton RF. Drinking in alcoholics following an alcohol challenge research protocol. *Journal of studies on alcohol*. 2000; 61(2):220–224.
99. Garbutt JC, West SL, Carey TS, i in. Pharmacological treatment of alcohol dependence: a review of the evidence. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 1999; 281(14):1318–1325.
100. Gual A, van den Brink W, Sorensen P, i in. Long-term efficacy of nalmefene as-needed in alcohol dependent patients with high drinking risk levels [Abstract]. *Alcohol and Alcoholism*. 2013; 48 (suppl 1):abstract no P24.
101. Gual A, He Y, Torup L, i in. ESENSE 2: Randomised, double-blind, placebo-controlled study of nalmefene, as-needed use in alcohol dependent patients [Abstract]. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 2012; 36:246A.
102. Mann K, Sorensen P, Torup L, i in. Long-term efficacy of nalmefene as-needed in alcohol dependent patients with high drinking risk level: results of a subgroup analysis [Abstract]. *Alcohol Clin Exp Res*. 2013; 37:19A.
103. Mann K. An extension of the current treatment paradigm for alcohol dependence: results from nalmefene phase III trials [Abstract]. *Alcohol and Alcoholism*. 2013; 48 (suppl 1):abstract no SAT1.2.
104. Mann K. Results of three randomised, placebo-controlled RCTs using targeted nalmefene in alcoholism [Abstract]. *Sucht*. 2012; 58:86.
105. Mann K, Bladström A, Torup L, i in. Shifting the paradigm: reduction of alcohol consumption in alcohol dependent patients - a randomised, double-blind, placebo-controlled study of nalmefene, as-needed use [Abstract]. *European Psychiatry*. 2012; 27:P–59.
106. Mann K, Nalmefene Study Group. A placebo controlled RCT of nalmefene to „reduce consumption” in alcoholism, a paradigm shift? [Abstract]. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 2012; 36:358A.
107. Mann K, Bladström A, Torup L, i in. Shifting the paradigm: ESENSE 1 - a randomised, double blind, placebo-controlled study of nalmefene, as-needed use in alcohol dependent patients [Abstract]. *European Psychiatry*. 2012; 27:246A.
108. Mason BJ, Salvato FR, Williams LD, i in. A double-blind, placebo-controlled study of oral nalmefene for alcohol dependence. *Archives of general psychiatry*. 1999; 56(8):719–724.
109. Mason BJ, Ritvo EC, Morgan RO, i in. A double-blind, placebo-controlled pilot study to evaluate the efficacy and safety of oral nalmefene HCl for alcohol dependence. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 1994; 18(5):1162–1167.
110. NIHR HSC: Nalmefene (Selincro) for the reduction of alcohol consumption? First line pharmacological therapy for alcohol dependence [Structured abstract]. *Health Technology Assessment Database*. 2012;
111. O'Malley SS. Current strategies for the treatment of alcohol dependence in the United States. *Drug and alcohol dependence*. 1995; 39 Suppl 1:S3–7.
112. Salvato FR, Mason BJ. Changes in transaminases over the course of a 12-week, double-blind nalmefene trial in a 38-year-old female subject. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 1994; 18(5):1187–1189.
113. Sinclair J, Chick J. Feasibility of as-needed use of nalmefene in the treatment of alcohol dependence [Abstract]. *Alcohol and Alcoholism*. 2013; 48 (suppl 1):abstract no P32.
114. Sinclair J, Batel P, Kiefer F, i in. As-needed use of nalmefene in the treatment of alcohol dependence [Abstract]. *Alcohol Clin Exp Res*. 2013; 37:19A.
115. Swift RM. Drug therapy for alcohol dependence. *The New England journal of medicine*. 1999; 340(19):1482–1490.
116. Trial watch: nalmefene reduces alcohol use in phase III trial. *Nat Rev Drug Discov*. 2011; 10(8):566.
117. Van den Brink W. Nalmefen „zo nodig”: een nieuwe behandeling voor alcoholafhankelijkheid [„As needed” nalmefene: A new treatment for alcohol dependence]. *Tijdschr Psychiatr*. 2013; 55(4):294–295.
118. Van den Brink W, Sorensen P, Torup L, i in. Long-term efficacy, tolerability and safety of nalmefene in patients with alcohol dependence [Abstract]. *Alcohol Clin Exp Res*. 2012; 36:138A.
119. Van den Brink W, Sorensen P, Torup L, i in. Long-term efficacy, tolerability and safety of nalmefene as-needed in alcohol-dependence: a randomised, double-blind, placebo-controlled study [Abstract]. *Alcohol Clin Exp Res*. 2012; 36:247A.

14. SPIS TABEL

Tabela 1.	Definicje nadużywania, szkodliwego używania oraz uzależnienia od alkoholu wg DSM IV i ICD-10 [10].....	15
Tabela 2.	Kryteria WHO określające ryzyko wystąpienia szkód zdrowotnych w zależności od ilości spożywanego alkoholu.....	16
Tabela 3.	Rozpoznawania zaburzeń związanych z pićm alkoholu	19
Tabela 4.	Rozpowszechnienie zaburzeń psychicznych u osób nadużywających alkoholu oraz uzależnionych od alkoholu [13]	24
Tabela 5.	Względne ryzyko wystąpienia wybranych chorób w zależności od ilości spożywanego alkoholu [27].....	25
Tabela 6.	Względne ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych u osób spożywających alkohol [28].....	25
Tabela 7.	Zestawienie leków stosowanych w określonych strategiach terapeutycznych leczenia uzależnienia alkoholowego	31
Tabela 8.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających zalecenia dotyczące farmakologicznego leczenia uzależnienia od alkoholu.....	31
Tabela 9.	Charakterystyka zidentyfikowanych opracowań wtórnych dla porównania nalmefen vs placebo	34
Tabela 10.	Charakterystyka zidentyfikowanych opracowań wtórnych dla porównania natrekson vs placebo	35
Tabela 11.	Charakterystyka zidentyfikowanych opracowań wtórnych dla porównania akamprozat vs placebo	36
Tabela 12.	Charakterystyka zidentyfikowanych opracowań wtórnych dla disulfiramu.....	37
Tabela 13.	Rekomendacje Agencji HTA w sprawie finansowania leków stosowanych w farmakologicznym leczeniu uzależnienia od alkoholu	38
Tabela 14.	Wskazania rejestracyjne dla leków stosowanych w leczeniu uzależnienia od alkoholu	39
Tabela 15.	Podsumowanie wyboru komparatorów dla nalmefenu w ramach analiz HTA	40
Tabela 16.	Schemat planowanej analizy klinicznej.....	42
Tabela 17.	Słowa kluczowe użyte w strategii wyszukiwania	49
Tabela 18.	Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej	54
Tabela 19.	Charakterystyka badań klinicznych dla porównania NLM + IP vs PLC + IP	58
Tabela 20.	Wyniki porównania NLM + IP vs PLC + IP w odniesieniu do zmiany HDD [dni].....	59
Tabela 21.	Wyniki porównania NLM + IP vs PLC + IP w odniesieniu do zmiany TAC [g/dobę]	60
Tabela 22.	Wyniki porównania NLM + IP vs PLC + IP w odniesieniu do zmiany aktywności ALAT [IU/l].....	61
Tabela 23.	Wyniki porównania NLM + IP vs PLC + IP w odniesieniu do zmiany aktywności GGT [IU/l].....	62
Tabela 24.	Wyniki porównania NLM + IP vs PLC + IP w odniesieniu do liczby dni bez spożycia alkoholu.....	63
Tabela 25.	Wyniki porównania NLM + IP vs PLC + IP w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie.....	64
Tabela 26.	Wyniki porównania NLM + IP vs PLC + IP w odniesieniu do zmiany nasilenia choroby wg CGI-S	65
Tabela 27.	Wyniki porównania NLM + IP vs PLC+ IP w odniesieniu do zmiany oceny stanu ogólnego wg CGI-I.....	65
Tabela 28.	Wyniki porównania NLM + IP vs PLC + IP w odniesieniu do zmiany jakości życia w ocenie pacjentów na podstawie badań ESENSE 1 i ESENSE 2 (podgrupa z co najmniej wysokim DLR).....	66
Tabela 29.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania NLM + IP vs PLC + IP w odniesieniu do działań niepożądanych	68
Tabela 30.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania NLM + IP vs PLC + IP w odniesieniu do utraty pacjentów z badania	69
Tabela 31.	Charakterystyka odnalezionych przeglądów systematycznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania agonistów receptorów opioidowych	73
Tabela 32.	Wyniki wyszukania w bazie Medline (przez Pubmed)	90

Tabela 33	Wynik wyszukiwania w bazie EMBASE	90
Tabela 34	Wynik wyszukiwania w bazie Cochrane	91
Tabela 35	Wyniki przeszukania stron towarzystw naukowych	91
Tabela 36	Wyniki przeszukania stron internetowych producentów leków (data przeszukania 15.10.2013 r.).....	92
Tabela 37	Formularz do oceny wiarygodności badań randomizowanych w skali Jadad.....	93
Tabela 38	Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych	93
Tabela 39	Formularz do ekstrakcji danych ciągłych.....	93
Tabela 40	Charakterystyka badania ESENSE1	94
Tabela 41	Charakterystyka badania ESENSE2	96
Tabela 42	Charakterystyka badania SENSE opracowana na podstawie danych ClinicalTrials.gov.....	98
Tabela 43	Wyniki analizy wrażliwości dla porównania NLM + IP vs PLC + IP w odniesieniu do zmiany HDD w populacji ogólnej.....	102
Tabela 44	Wyniki analizy wrażliwości dla porównania NLM + IP vs PLC + IP w odniesieniu do zmiany HDD w populacji pacjentów, z co najmniej wysokim DRL z badania ESENSE 1 i ESENSE 2	103
Tabela 45	Wyniki analizy wrażliwości dla porównania NLM + IP vs PLC + IP w odniesieniu do zmiany TAC w populacji ogólnej.....	104
Tabela 46	Wyniki analizy wrażliwości dla porównania NLM + IP vs PLC +IP w odniesieniu do zmiany TAC w populacji pacjentów, z co najmniej wysokim DRL z badania ESENSE 1 i ESENSE 2	104
Tabela 47	Wyniki analizy klinicznej dla porównania NLM + IP vs PLC + IP w odniesieniu do szczegółowych działań niepożądanych występujących z częstością $\geq 5\%$	105
Tabela 48	Klasyfikacje i skale stosowane w badaniach włączonych do analizy.....	123
Tabela 49	Badania wykluczone z analizy.....	124

15. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1.	Zmiana HDD (po 24 tyg.) dla porównania NLM + IP vs PLC + IP	108
Wykres 2.	Zmiana HDD (po 24 tyg.) dla porównania NLM + IP vs PLC + IP w podgrupie pacjentów, z co najmniej wysokim DRL	108
Wykres 3.	Zmiana HDD (po 24–52 tyg.) dla porównania NLM + IP vs PLC + IP w podgrupie pacjentów, z co najmniej wysokim DRL	108
Wykres 4.	Zmiana TAC (po 24 tyg.) dla porównania NLM + IP vs PLC + IP	109
Wykres 5.	Zmiana TAC (po 24 tyg.) dla porównania NLM + IP vs PLC + IP w podgrupie pacjentów, z co najmniej wysokim DRL	109
Wykres 6.	Zmiana TAC (po 24–52 tyg.) dla porównania NLM + IP vs PLC + IP w podgrupie pacjentów, z co najmniej wysokim DRL	109
Wykres 7.	Odpowiedź na leczenie (po 24 tyg.) w modelu MMRM dla porównania NLM + IP vs PLC + IP	110
Wykres 8.	Nasilenie choroby wg CGI-S (po 24 tyg.) dla porównania NLM + IP vs PLC + IP	110
Wykres 9.	Ocena stanu ogólnego wg CGI-I (po 24 tyg.) dla porównania NLM + IP vs PLC + IP	111
Wykres 10.	AE ogółem (po 24 i 52 tyg.) dla porównania NLM + IP vs PLC + IP	111
Wykres 11.	AE ogółem (po 24 i 52 tyg.) dla porównania NLM + IP vs PLC + IP w podgrupie pacjentów, z co najmniej wysokim DRL	112
Wykres 12.	SAE (po 32 tyg. i 52 tyg.) dla porównania NLM + IP vs PLC + IP	112
Wykres 13.	SAE (po 24 i 52 tyg.) dla porównania NLM + IP vs PLC + IP w podgrupie pacjentów, z co najmniej wysokim DRL	112
Wykres 14.	AE prowadzące do utraty z badania (po 24 i 52 tyg.) dla porównania NLM + IP vs PLC + IP	113
Wykres 15.	AE prowadzące do utraty z badania (po 24 i 52 tyg.) dla porównania NLM + IP vs PLC + IP w podgrupie pacjentów, z co najmniej wysokim DRL	113
Wykres 16.	Bezsensowność (po 28 i 52 tyg.) dla porównania NLM + IP vs PLC + IP	114
Wykres 17.	Bezsensowność (po 24 i 52 tyg.) dla porównania NLM + IP vs PLC + IP w podgrupie pacjentów, z co najmniej wysokim DRL	114
Wykres 18.	Ból głowy (po 28 i 24 tyg.) dla porównania NLM + IP vs PLC + IP	115
Wykres 19.	Ból głowy (po 24 i 52 tyg.) dla porównania NLM + IP vs PLC + IP w podgrupie pacjentów, z co najmniej wysokim DRL	115
Wykres 20.	Zapalenie nosogardzieli (po 28 i 52 tyg.) dla porównania NLM + IP vs PLC + IP	115
Wykres 21.	Zapalenie nosogardzieli (po 24 i 52 tyg.) dla porównania NLM + IP vs PLC + IP w podgrupie pacjentów, z co najmniej wysokim DRL	116
Wykres 22.	Nudności (po 28 i 52 tyg.) dla porównania NLM + IP vs PLC + IP	116
Wykres 23.	Nudności (po 24 i 52 tyg.) dla porównania NLM + IP vs PLC + IP w podgrupie pacjentów, z co najmniej wysokim DRL	117
Wykres 24.	Wymioty (po 28 i 52 tyg.) dla porównania NLM + IP vs PLC + IP	117
Wykres 25.	Wymioty (po 24 i 52 tyg.) dla porównania NLM + IP vs PLC + IP w podgrupie pacjentów, z co najmniej wysokim DRL	117
Wykres 26.	Zawroty głowy (po 28 i 52 tyg.) dla porównania NLM + IP vs PLC + IP	118
Wykres 27.	Zawroty głowy (po 24 i 52 tyg.) dla porównania NLM + IP vs PLC + IP w podgrupie pacjentów, z co najmniej wysokim DRL	118
Wykres 28.	Zmęczenie (po 28–52 tyg.) dla porównania NLM + IP vs PLC + IP	118
Wykres 29.	Zmęczenie (po 24–52 tyg.) dla porównania NLM + IP vs PLC + IP w podgrupie pacjentów, z co najmniej wysokim DRL	119
Wykres 30.	Nadmierne pocenie (po 24–52 tyg.) dla porównania NLM + IP vs PLC + IP w podgrupie pacjentów, z co najmniej wysokim DRL	119
Wykres 31.	Przypadkowe przedawkowanie (po 24–52 tyg.) dla porównania NLM + IP vs PLC + IP w podgrupie pacjentów, z co najmniej wysokim DRL	119

Wykres 32. Zmniejszenie apetytu (po 24 i 52 tyg.) dla porównania NLM + IP vs PLC + IP w podgrupie pacjentów, z co najmniej wysokim DRL	120
Wykres 33. Utrata pacjentów z badania ogółem (po 24 i 52 tyg.) dla porównania NLM + IP vs PLC + IP	120
Wykres 34. Utrata pacjentów z badania ogółem (po 24 i 52 tyg.) dla porównania NLM + IP vs PLC + IP w podgrupie pacjentów, z co najmniej wysokim DRL.....	121
Wykres 35. Utrata pacjentów z badania z powodu AE (po 24 i 52 tyg.) dla porównania NLM + IP vs PLC + IP.....	121
Wykres 36. Utrata pacjentów z badania z powodu AE (po 24 i 52 tyg.) dla porównania NLM + IP vs PLC + IP w podgrupie pacjentów, z co najmniej wysokim DRL	122
Wykres 37. Utrata pacjentów z badania z powodu braku skuteczności (po 24 i 52 tyg.) dla porównania NLM + IP vs PLC + IP	122
Wykres 38. Utrata pacjentów z badania z powodu braku skuteczności (po 24 i 52 tyg.) dla porównania NLM + IP vs PLC + IP w podgrupie pacjentów, z co najmniej wysokim DRL.....	123

16. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Model pozytywnie wzmacniającego działania alkoholu w trakcie pojedynczego epizodu picia [19].....	18
Rysunek 2. Bezpośrednie i długotrwałe konsekwencje wynikające ze wzorca picia i średniej ilości spożywanego alkoholu (zmodyfikowane) [2].....	22
Rysunek 3. Schemat selekcji badań.....	55

17. ANEKS

17.1. Strategia wyszukiwania w bazach informacji medycznej

	[REDACTED]	
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■

	[REDACTED]	
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■

■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■		

■

■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■		

■

■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■			

17.2. Formularz oceny wiarygodności badań w skali Jadad

Tabela 37.
Formularz do oceny wiarygodności badań randomizowanych w skali Jadad

Ocena w skali Jadad dla randomizowanych badań klinicznych			
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz oceniającego
Czy badanie opisano jako randomizowane?			
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?			
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu leczenia?			
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?			
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?			
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?			
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?			
Suma			

17.3. Formularze ekstrakcji danych z badania

Tabela 38
Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie	Porównanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Interwencja		Kontrola		p ^a
				n	N	n	N	

a) Wartość p dla porównania dwóch interwencji.

Tabela 39.
Formularz do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie	Porównanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Interwencja	Kontrola	p ^a

a) Wartość p dla porównania dwóch interwencji.

17.4. Charakterystyka badań włączonych do analizy

Tabela 40.
Charakterystyka badania ESENSE1

ESENSE1 (Mann 2013) [7, 19, 70, 72, 74, 75, 77, 79]			
Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie przeprowadzone w układzie grup równoległych, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo NLM w porównaniu z PLC, stosowanych w razie potrzeby, w celu redukcji ilości spożywanego alkoholu, u pacjentów uzależnionych od a koholu.			
Kryteria włączenia			
1) Wiek ≥ 18 r.ż.; 2) Pierwotnie zdiagnozowane uzależnienie od alkoholu (wg DSM IV TR określone przy pomocy testu MINI); 3) stężenie a koholu we krwi podczas pierwszej wizyty $< 0,02\%$.			
Kryteria wykluczenia			
1) HDD < 6 (zdefiniowany jako dzień, w którym ilość spożywanego alkoholu ≥ 60 g u mężczyzn i ≥ 40 g u kobiet) w okresie 4 tyg. poprzedzających badanie; 2) Średnie spożycie alkoholu poniżej poziomu umiarkowanego ryzyka szkód związanego ze spożywaniem alkoholu zgodnie z WHO (≤ 40 g alkoholu/dobę u mężczyzn i ≤ 20 g alkoholu/dobę u kobiet) w okresie 4 tyg. poprzedzających badanie; 3) Ponad 14 dni abstinencji w okresie 4 tygodni poprzedzających badanie wstępne; 4) konieczność przeprowadzenia detoksykacji wspartej farmakoterapią (wynik CIWA-Ar ≥ 10 pkt.); 4) Poziom AST i/lub ALAT ponad trzykrotnie przekraczający normę; 5) Zaburzenia psychiczne zgodnie z klasyfikacją DSM IV (oś I), inne niż uzależnienie od alkoholu czy od nikotyny 6) Antyspołeczne zaburzenie osobowości zgodnie z klasyfikacją DSM IV (ocenione na podstawie MINI); 7) Leczenie agonistami receptorów opioidowych w okresie 1 tygodnia poprzedzającego badanie wstępne.			
POPULACJA	NLM	PLC	
Liczebność grup	306	298	
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	51,0 (10,1)	52,1 (9,0)	
Kobiety [n (%)]	102 (33,3%)	96 (32,2%)	
Poziom ryzyka picia [n (%)]	nieznany	1 (0,3%)	0 (0%)
	niski	1 (0,3%)	2 (0,7%)
	średni	68 (22,2%)	60 (20,1%)
	wysoki	114 (37,3%)	119 (39,9%)
	bardzo wysoki	122 (39,9%)	117 (39,3)
Średnia liczba HDD w miesiącu (SD)	19,5 (7,3)	19,5 (7,0)	
Ilość spożywanego alkoholu dziennie [g/dzień] (SD)	84,8 (42,5)	84,1 (41,5)	
Nasilenie choroby CGI-S (SD)	4,02 (1,48)	3,96 (1,52)	
Gamma-glutamylotransferaza (IU/L)	51,7 ^a	53,7 ^a	
Aminotransferaza alaninowa (IU/L)	29,2 ^a	29,1 ^a	
Wcześniejsze leczenie zespołu uzależnienia (%)	91 (29,7%)	89 (29,9%)	
Wcześniejsze leczenie syndromu odstawienia (%)	60 (19,6%)	53 (17,8%)	
SCHEMAT BADANIA			
Schemat leczenia w grupie badanej	NLM (18 mg p.r.n.) na 1–2 h przed planowanym spożyciem a koholu, dawka maksymalna 18 mg/dobę. Wszyscy pacjenci byli poddani interwencji psychospołecznej BRENDA.		
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	PLC (p.r.n.) na 1–2 h przed planowanym spożyciem alkoholu. Wszyscy pacjenci byli poddani interwencji psychospołecznej BRENDA		
Kointerwencje	bd		

ESENSE1 (Mann 2013) [7, 19, 70, 72, 74, 75, 77, 79]	
Okres obserwacji	24 tyg. podstawowa faza badania + 4 tyg. faza <i>run out</i> (ocena efektu odstawienia leku), podczas której pacjenci z grupy NLM byli randomizowani do grupy PLC lub NLM, z kolei pacjenci z grupy PLC kontynuowali dotychczasową terapię.
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA
Zaprojektowane celem wykazania	Przewagi (<i>superiority</i>) ^b
Randomizacja (2 pkt.)	Metoda permutowanych bloków
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe
Zaślepienie (2 pkt.)	Podwójne zaślepienie (pacjenci, badacze, personel i sponsor)
Analiza wyników	<p><u>Skuteczność:</u> „<i>full-analysis set</i>”, przeprowadzona w odniesieniu do zrandomizowanych pacjentów, którzy udokumentowali przyjęcie przynajmniej jednej dawki leku oraz u których oceniono przynajmniej jeden istotny punkt końcowy dotyczący konsumpcji alkoholu</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> analiza „<i>all-patients-randomized set</i>” dla oceny zdarzeń SAE (analiza zgodna z intencją leczenia); analiza „<i>all-patients-treated set</i>” dla pozostałych punktów końcowych, w odniesieniu do zrandomizowanych pacjentów, którzy udokumentowali przyjęcie przynajmniej jednej dawki leku.
Utrata z badania (1 pkt.)	<p>Wykluczenie z analizy (pacjenci, którzy nie udokumentowali przyjęcia leku):</p> <ul style="list-style-type: none"> PLC: 2/298 (1%), NLM: 4/306 (1%). <p>Utrata z badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> PLC: 91/296 (31%): działania niepożądane 7%, wycofanie zgody (9%), brak skuteczności (7%), naruszenie kryteriów włączenia lub wykluczenia (1%), stosowanie niedozwolonych leków (<1%), naruszenie protokołu (2%), utrata z okresu obserwacji (3%), inne (2%). NLM: 160/302 (53%): działania niepożądane (21%), wycofanie zgody (11%), naruszenie kryteriów włączenia lub wykluczenia (2%), stosowanie niedozwolonych leków (1%), naruszenie protokołu (2%), utrata z okresu obserwacji (5%), nieprzestrzeganie zasad przyjmowania leku (<i>non-compliance</i>) (4%), inne (1%).
Ocena w skali Jadad	5/5
Sponsor badania	H. Lundbeck A/S
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana HDD po 6 mies. w stosunku do wartości początkowej, zmiana TAC po 6 mies. w stosunku do wartości początkowej. <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> poziom aminotransferazy alaninowej (ALAT) w 6 mies. badania, poziom gamma-glutamylotranspeptydazy (GGT) w 6 mies. badania, odpowiedź na leczenie określona zmianą poziomu ryzyka spożywania alkoholu (u pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem – redukcja, co najmniej do poziomu średniego, u pacjentów z wysokim lub średnim ryzykiem – redukcja co najmniej do poziomu niskiego) w 6 miesiącu badania, ocena nasilenia choroby (CGI-S) w 6 mies. badania, ocena ogólnego stanu zdrowia (CGI-I) w 6 mies. badania. <p>Profil bezpieczeństwa.</p>

a) Średnia geometryczna.

b) Przyjęte na podstawie opisu metodyki analizy statystycznej.

Tabela 41.
Charakterystyka badania ESENSE2

ESENSE2 (Gual 2013) [7, 53, 71, 73–75, 78, 79]			
Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie przeprowadzone w układzie grup równoległych, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo nalmefenu w porównaniu z PLC, stosowanych w razie potrzeby, w celu redukcji ilości spożywanego alkoholu, u pacjentów uzależnionych od alkoholu.			
Kryteria włączenia			
1) Wiek \geq 18 r.ż.; 2) Pierwotna diagnoza uzależnienia od alkoholu (wg DSM IV TR określone przy pomocy testu MINI); 3) stężenie a koholu we krwi podczas pierwszej wizyty $<$ 0,02%.			
Kryteria wyłączenia			
1) HDD $<$ 6 (zdefiniowane, jako dzień, którym ilość spożywanego a koholu \geq 60 g u mężczyzn i \geq 40 g u kobiet) w ciągu 4 tyg. poprzedzających badanie; 2) Średnie spożycie alkoholu poniżej poziomu umiarkowanego ryzyka szkód związanych ze spożyciem alkoholu wg WHO (\leq 40 g/dobę u mężczyzn i \leq 20 g/dobę u kobiet) w ciągu 4 tyg. poprzedzających badanie; 3) Ponad 14 dni abstynencji w okresie 4 tygodni poprzedzających badanie wstępne; 4) konieczność przeprowadzenia detoksykacji wspartej farmakoterapią (wyniki CIWA-Ar \geq 10 pkt.); 4) Poziom AST i/lub ALAT trzykrotnie przekraczający normę; 5) Zaburzenia psychiczne zgodnie z klasyfikacją DSM IV (oś I), inne niż uzależnienie od alkoholu i uzależnienie od nikotyny; 6) Antyspołeczne zaburzenie osobowości zgodnie z klasyfikacją DSM-IV oś II (ocenione na podstawie MINI); 7) Leczenie agonistami receptorów opioidowych w okresie 1 tygodnia poprzedzającego badanie wstępne.			
POPULACJA	NLM	PLC	
Liczebność grup	358	360	
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	45,1 (10,7)	44,4 (10,7)	
Kobiety [n (%)]	92 (25,7%)	104 (28,9%)	
Poziom ryzyka picia [n (%)]	niski	5 (1,4%)	6 (1,7%)
	średni	68 (19,0%)	82 (22,8%)
	wysoki	129 (36,0%)	134 (37,2%)
	bardzo wysoki	156 (43,6%)	138 (38,3%)
Średnia liczba HDD w miesiącu (SD)	19,7 (7,0)	18,4 (7,0)	
Ilość spożywanego alkoholu dziennie [g/dzień] (SD)	92,2 (46,9)	88,8 (48,2)	
Nasilenie choroby CGI-S (SD)	4,05 (1,45)	3,99 (1,42)	
Gamma-glutamylotransferaza (IU/L)	51,8 ^a	52,2 ^a	
Aminotransferaza alaninowa (IU/L)	28,7 ^a	28,0 ^a	
Wcześniejsze leczenie zespołu uzależnienia (%)	142 (39,7%)	147 (40,8%)	
Wcześniejsze leczenie syndromu odstawienia (%)	57 (15,9%)	68 (18,9%)	
SCHEMAT LECZENIA			
Schemat leczenia w grupie badanej	NLM (18 mg p.r.n.) na 1–2 h przed planowanym spożyciem a koholu, dawka maksymalna 18 mg/dobę. Wszyscy pacjenci byli poddani interwencji psychospołecznej BRENDA.		
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	PLC (p.r.n.) na 1–2 h przed planowanym spożyciem alkoholu. Wszyscy pacjenci byli poddani interwencji psychospołecznej BRENDA.		
Kointerwencje	bd		
Okres obserwacji	24 tyg. podstawowa faza badania + 4 tyg. okres <i>run out</i> (ocena efektu odstawienia leku), podczas której pacjenci z grupy NLM byli randomizowani do grupy PLC lub NLM, z kolei pacjenci z grupy PLC kontynuowali dotychczasową terapię.		

ESENSE2 (Gual 2013) [7, 53, 71, 73–75, 78, 79]	
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA
Zaprojektowane celem wykazania	Przewagi (<i>superiority</i>) ^b
Randomizacja (2 pkt.)	Metoda bloków permutowanych
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe
Zaślepienie (2 pkt.)	Podwójne zaślepienie (pacjenci, badacze, personel i sponsor)
Analiza wyników	<p><u>Skuteczność:</u> „<i>full-analysis set</i>”, przeprowadzona w odniesieniu do zrandomizowanych pacjentów, którzy udokumentowali przyjęcie przynajmniej jednej dawki leku oraz u których oceniono przynajmniej jeden istotny punkt końcowy dotyczący konsumpcji alkoholu</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> analiza „<i>all-patients-randomized set</i>” dla oceny zdarzeń SAE (analiza zgodna z intencją leczenia); analiza „<i>all-patients-treated set</i>” dla pozostałych punktów końcowych, w odniesieniu do zrandomizowanych pacjentów, którzy udokumentowali przyjęcie przynajmniej jednej dawki leku.
Utrata z badania (1 pkt.)	<p>Wykluczenie z analizy (pacjenci, którzy nie udokumentowali przyjęcia leku):</p> <ul style="list-style-type: none"> PLC: 23/360 (6%), NLM: 17/358 (5%). <p>Utrata z badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> PLC: 127/337 (38%): działania niepożądane (2%), wycofanie zgody (13%), naruszenie protokołu (10%), brak skuteczności (4%), utrata kontaktu z pacjentem (3%), nieprzestrzeganie zasad stosowania leku (<i>non-compliance</i>) (2%), inne (4%), NLM: 140/341 (41%): działania niepożądane (4%), wycofanie zgody (15%), naruszenie protokołu (8%), brak skuteczności (2%), utrata kontaktu z pacjentem (4%), nieprzestrzeganie zasad stosowania leku (<i>non-compliance</i>) (2%), inne (5%).
Ocena w skali Jadad	5/5
Sponsor badania	H. Lundbeck A/S
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana HDD po 6 mies. w stosunku do wartości początkowej, zmiana TAC po 6 mies. w stosunku do wartości początkowej. <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> poziom aminotransferazy alaninowej (ALAT) w 6 mies. badania, poziom gamma-glutamylotranspeptydazy (GGT) w 6 mies. badania, odpowiedź na leczenie określona zmianą poziomu ryzyka spożywania alkoholu (u pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem redukcja, co najmniej do poziomu średniego, u pacjentów z wysokim lub średnim ryzykiem redukcja co najmniej do poziomu niskiego) w 6 miesiącu badania, ocena nasilenia choroby (CGI-S) w 6 mies. badania, ocena ogólnego stanu zdrowia (CGI-I) w 6 mies. badania. <p>Profil bezpieczeństwa</p>

a) Średnia geometryczna;

b) Przyjęte na podstawie opisu metodyki analizy statystycznej.

Tabela 42.
Charakterystyka badania SENSE opracowana na podstawie danych ClinicalTrials.gov

SENSE [6, 76, 80]			
Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie przeprowadzone w układzie grup równoległych, oceniające skuteczność, długoterminowe bezpieczeństwo i tolerancję nalmefenu w porównaniu z PLC, stosowanych w razie potrzeby, u pacjentów uzależnionych od a kohołu.			
Kryteria włączenia			
1) Wiek \geq 18 r.ż.; 2) Uzależnienie od a kohołu wg DSM IV (określone przy pomocy testu MINI); 3) \geq 6 dni ciężkiego picia w ciągu 4 tygodni poprzedzających pierwszą wizytę.			
Kryteria wyłączenia			
1) Poważne zaburzenia psychiatryczne lub antyspołeczne zaburzenie osobowości; 2) Podwyższone ryzyko popełnienia samobójstwa określone przy pomocy testu MINI; 3) <i>Delirium tremens</i> lub drgawki towarzyszące syndromowi odstawienia w wywiadzie; 4) Leczenie disulfiramem, akamprozatem, topiramatem, nalteksonem, carbimidem lub jakimkolwiek antagonistą receptorów opioidowych w okresie 3 miesięcy poprzedzających wizytę wstępną; 5) Ciąża lub okres karmienia piersią.			
POPULACJA	NLM	PLC	
Liczebność grup	509	166	
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	44,3 (11,2)	44,3 (12,0)	
Kobiety (%)	116 (22,8%)	39 (23,5%)	
Poziom ryzyka picia	nieznany (%)	1 (0,2%)	0 (0%)
	niski (%)	79 (15,5%)	26 (15,7%)
	średni (%)	167 (32,8%)	49 (29,5%)
	wysoki (%)	148 (29,1%)	59 (35,5%)
	bardzo wysoki (%)	114 (22,4%)	32 (19,3%)
Średnia liczba HDD w miesiącu (SD)	14,08 (6,22)	13,69 (6,03)	
Ilość spożywanego alkoholu dziennie [g/dzień] (SD)	68,64 (39,98)	68,0 (40,62)	
Nasilenie choroby CGI-S (SD)	3,95 (1,12)	3,88 (1,03)	
Gamma-glutamylotransferaza (IU/L)	68,82 (109,87)	71,03 (116,25)	
Aminotransferaza alaninowa (IU/L)	33,87 (22,61)	31,46 (20,20)	
Wcześniejsze leczenie zespołu uzależnienia (%)	171 (33,6%)	61 (36,7%)	
Wcześniejsze leczenie syndromu odstawienia (%)	137 (26,9%)	48 (28,9%)	
SCHEMAT LECZENIA			
Schemat leczenia w grupie badanej	NLM (18 mg p.r.n.) Wszyscy pacjenci byli poddani interwencji psychospołecznej BRENDA.		
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	PLC (p.r.n.) Wszyscy pacjenci byli poddani interwencji psychospołecznej BRENDA.		
Kointerwencje	bd		
Okres obserwacji	52 tyg.		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA		
Zaprojektowane celem wykazania	bd		
Randomizacja (1 pkt.)	Tak (brak opisu metody)		

SENSE [6, 76, 80]	
Ukrycie kodu randomizacji	Brak opisu
Zaślepienie (1 pkt.)	Podwójne zaślepienie (brak opisu metody)
Analiza wyników	<p><u>Skuteczność</u>: „full-analysis set”, przeprowadzona w odniesieniu do zrandomizowanych pacjentów, którzy: udokumentowali przyjęcie przynajmniej jednej dawki leku, u których oceniono przynajmniej jeden pierwszorzędowy punkt końcowy oraz z co najmniej umiarkowanym ryzykiem picia wg WHO na początku badania.</p> <p><u>Bezpieczeństwo</u>: „all-patients-treated set”, przeprowadzona w odniesieniu do zrandomizowanych pacjentów, którzy udokumentowali przyjęcie przynajmniej jednej dawki leku.</p>
Utrata z badania (1 pkt.)	<p>Wykluczenie z analizy (pacjenci, którzy nie udokumentowali przyjęcia leku):</p> <ul style="list-style-type: none"> • PLC: 2/166 (1%), • NLM: 8/509 (2%). <p>Utrata z badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PLC: 52/164 (32%): działania niepożądane (1%), wycofanie zgody (21%), naruszenie protokołu (3%), brak skuteczności (1%), utrata kontaktu z pacjentem (2%), nieprzestrzeganie zasad przyjmowania leku (<i>non-compliance</i>) (1%), inne (2%), • NLM: 191/501 (38%): działania niepożądane: 43 (9%), wycofanie zgody (19%), naruszenie protokołu (3%), brak skuteczności (1%), utrata kontaktu z pacjentem (2%), nieprzestrzeganie zasad przyjmowania leku (<i>non-compliance</i>) (2%), inne (3%).
Ocena w skali Jadad	3/5
Sponsor badania	H. Lundbeck A/S
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • liczba pacjentów, u których zaobserwowano działania niepożądane po 12 mies. (w tym ciężkie), • odsetek pacjentów przerywających leczenie ze względu na brak tolerancji leczenia po 12 mies., • zmiana średniej HDD po 6 mies. w stosunku do wartości początkowej, • zmiana średniej TAC po 6 mies. w stosunku do wartości początkowej. <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • poziom aminotransferazy alaninowej (ALAT) w 6 i 12 mies. badania, • poziom gamma-glutamylotranspeptydazy (GGT) w 6 i 12 mies. badania, • odpowiedź na leczenie określona zmianą poziomu ryzyka spożywania alkoholu (u pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem redukcja, co najmniej do poziomu średniego, u pacjentów z wysokim lub średnim ryzykiem redukcja co najmniej do poziomu niskiego) w 6 i 13 miesiącu badania, • zmiana średniej HDD po 13 mies. w stosunku do wartości początkowej, • zmiana średniej TAC po 13 mies. w stosunku do wartości początkowej, • zmiana oceny nasilenia choroby (CGI-S) po 6 i 12 mies. badania w stosunku do oceny początkowej, • zmiana oceny ogólnego stanu zdrowia (CGI-I) w 6 i 12 mies. badania.

17.5. Charakterystyka i najważniejsze wyniki badania Karhuvaara 2007

Karhuvaara 2007 [68, 69]
Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie przeprowadzone w układzie grup równoległych, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo nalmefenu w porównaniu z PLC, stosowanych w razie potrzeby u pacjentów intensywnie pijących alkohol w celu redukcji ilości spożywanego alkoholu.
Kryteria włączenia
1) Wiek ≥ 18 r.ż.; 2) Trudności w kontrolowaniu ilości spożywanego alkoholu; 3) Co najmniej 18 HDD (zdefiniowane, jako dzień, w którym ilość spożywanego alkoholu ≥ 5 standardowych porcji alkoholu ^a dla mężczyzn i ≥ 4 dla kobiet) i ≤ 14 dni ciągłej abstynencji w czasie 12 tyg. poprzedzających badanie; 4) Zachowanie trzeźwości w trakcie wizyty kwalifikującej do badania; 5) Brak poważnych objawów odstawienia alkoholu; 6) Stały adres zamieszkania i numer telefonu, zidentyfikowany współlokator.

Karhuvaara 2007 [68, 69]

Kryteria wykluczenia

- 1) Jakiegokolwiek medyczne, psychiatryczne lub społeczne problemy, których leczenie byłoby istotniejsze niż leczenie problemu alkoholowego lub które mogłyby wpłynąć na przeprowadzenie badania bądź utrudnić przestrzeganie zaleceń w trakcie badania;
 2) Poważne schorzenia wątroby lub nerek; 3) Uzależnienie od leków lub stosowanie niedozwolonych leków; 4) Wcześniejsze uczestnictwo w innym badaniu związanym z nalmefenem lub terazniejsze uczestnictwo w badaniu poświęconym innym lekom;
 5) Leczenie disulfiramem lub naltreksonem; 6) Ciąża lub karmienie piersią.

POPULACJA	NLM	PLC
Liczebność grup	242	161
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	49,5 (9,1)	48,8 (8,4)
Kobiety [n (%)]	46 (19%)	29 (18%)
Poziom ryzyka picia [n (%)]	niski	bd
	średni	bd
	wysoki	bd
	bardzo wysoki	bd
Uzależnienie od alkoholu zgodnie z kryteriami DSM-IV	93%	93%
Średnia liczba HDD w miesiącu (SD)	15,5 (6,9)	16,2 (6,9)
Ilość spożywanego alkoholu [średnia liczba porcji alkoholu / tydzień] (SD)	43,2 (22,4)	45,0 (23,3)
Nasilenie choroby na podstawie ADS (SD)	17,6 (6,9)	18,5 (6,9)
Stężenie GGT w surowicy (U/L) [średnia (SD)]	102,7 (141,3) ^b	107,4 (172,8) ^c
Stężenie ALAT w surowicy (U/L) [średnia (SD)]	43,8 (29,6) ^b	46,9 (34,2) ^c
Wcześniejsze leczenie zespołu uzależnienia (%)	99 (41%)	72 (45%)
Wcześniejsze leczenie syndromu odstawienia (%)	bd	bd
Schemat leczenia		
Schemat leczenia w grupie badanej	chlorowodorek NLM (20 mg p.r.n., co odpowiada 18 mg NLM) na 1–2 h przed planowanym spożyciem alkoholu, dawka 20 mg/dobę stosowana była przez pierwsze 2 tyg. badania, po 2 tyg. dozwolone zwiększenie dawki do 40 mg/dobę w przypadku niezadawalających rezultatów leczenia, bądź zmniejszenie dawki do 10 mg/dobę w przypadku wystąpienia działań niepożądanych. Schemat leczenia nie uwzględniał żadnej formalnej interwencji psychospołecznej. Pacjenci byli poddani jedynie elementom interwencji psychospołecznej BRENDA, z głównym naciskiem kładzionym na prawidłowe przyjmowanie leku.	
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	PLC (p.r.n.) na 1–2 h przed planowanym spożyciem alkoholu. Elementy interwencji psychospołecznej BRENDA (patrz wyżej).	
Kointerwencje	bd	
Okres obserwacji	28 tyg. podstawowa faza badania + 24 tyg. dodatkowa faza podwójnie zaślepienia, w trakcie której pacjenci z grupy NLM, z zadowalającą odpowiedzią na leczenie (dużą lub bardzo dużą poprawą w skali CGI) byli ponownie randomizowani do grupy NLM bądź PLC (faza oceniająca efekt odstawienia leku)	
Ocena wiarygodności		
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA	
Zaprojektowane celem wykazania	Przewagi (<i>superiority</i>)	
Randomizacja (2 pkt.)	Metoda bloków permutowanych	

Karhuvaara 2007 [68, 69]							
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne						
Zaślepienie (2 pkt.)	Podwójne zaślepienie (pacjenci, badacze)						
Analiza wyników	Skuteczność: ITT Bezpieczeństwo: ITT						
Utrata z badania (1 pkt.)	Utrata z badania: <ul style="list-style-type: none"> PLC: 49/161 (31%): działania niepożądane (2%), brak skuteczności (10%), utrata z okresu obserwacji (10%), decyzja pacjenta (8%), inne (1%). NAL: 93/242 (39%): działania niepożądane (16%), brak skuteczności (1%), utrata z okresu obserwacji (8%), decyzja pacjenta (14%), inne (<1%). 						
Ocena w skali Jadad	5/5						
Sponsor badania	Biotie Therapies Corp.						
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> liczba HDD po 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 mies., <p>Drugorzędowe punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> analizowane po 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 mies.: <ul style="list-style-type: none"> liczba dni abstynencji, % zmiana HDD w stosunku do wartości początkowej, liczba VHDD, liczba standardowych porcji a alkoholu /dzień, liczba standardowych porcji a alkoholu /tydz., analizowane po 3 i 7 mies. leczenia: <ul style="list-style-type: none"> poziom ALAT, poziom GGT, poziom CDT, analizowane po 7 mies. leczenia: <ul style="list-style-type: none"> stosowanie leku w korelacji z punktami końcowymi dotyczącymi spożywania alkoholu, ocena przestrzegania zasad leczenia (<i>compliance</i>), ocena ogólnego stanu zdrowia (CGI-I), średni odsetek dni, które stanowiły HDD (analiza efektu odstawienia), <p>Profil bezpieczeństwa</p>						
Najważniejsze wyniki – skuteczność							
Punkt końcowy	Okres obserwacji	N	NLM	N	PLC	NLM vs PLC	
Średnia liczba HDD / mies. (SD)	<i>baseline</i>	236	15,5 (6,9)	159	16,2 (6,9)	p = 0,0065 ^d	
	po 7 mies.	131	8,8 (7,3)	102	10,6 (8,3)		
Liczba VHDD / mies. (mediana [rozstęp kwartylny])	<i>baseline</i>	236	7,0 [3,0–10,5]	159	8,0 [3,0–12,0]	p < 0,0001	
	po 7 mies.	131	1,0 [0,0–5,0]	102	4,0 [0,0–7,0]		
Średnia liczba dni abstynencji (SD)	<i>baseline</i>	236	8,8 (6,6)	159	8,5 (6,6)	p = 0,0499 ^d	
	po 7 mies.	131	13,8 (8,9)	102	13,7 (8,2)		
Średnia ilość porcji alkoholu / dzień picia (SD)	<i>baseline</i>	236	9,6 (4,8)	159	9,5 (4,0)	0,0134 ^d	
	po 7 mies.	131	6,3 (3,9)	102	7,3 (3,7)		
Średnia ilość porcji alkoholu / tydz. (SD)	<i>baseline</i>	236	43,2 (22,4)	159	45,0 (23,3)	0,0018 ^d	
	po 7 mies.	131	23,2 (20,8)	102	28,5 (23,7)		
CGI-I (% pacjentów z dużą lub bardzo dużą poprawą)	ocena pacjenta	po 7 mies.	bd	43%	bd	27%	p = 0,0003
	ocena badacza	po 7 mies.	bd	48%	bd	33%	p = 0,0003

Karhuvaara 2007 [68, 69]						
Średnie stężenie w surowicy CDT (%) (SD)	baseline	238	3,3 (1,5)	159	3,4 (1,6)	0,40
	po 7 mies.	148	3,1 (1,8)	115	3,3 (2,0)	
Średnie stężenie w surowicy ALT (U/L)	baseline	238	43,8 (29,6)	159	46,9 (34,2)	0,009
	po 7 mies.	148	37,5 (24,5)	115	52,0 (45,4)	
Średnie stężenie w surowicy GGT (U/L)	baseline	238	102,7 (141,3)	159	107,4 (172,8)	0,002
	po 7 mies.	148	77,2 (89,1)	115	115,4 (189,8)	
Najważniejsze wyniki – bezpieczeństwo						
Odsetek pacjentów z AE ogółem	po 7 mies.	242	95%	161	81%	bd
Odsetek pacjentów z SAE	po 7 mies.	242	3,3%	161	2,5%	bd

ADS (*Alcohol dependence scale*) – skala oceniająca stopień uzależnienia od alkoholu, im wyższy wynik tym silniejsze uzależnienie.

VHDD – dzień bardzo ciężkiego picia, definiowany jako ≥ 10 porcji alkoholu dla mężczyzn i ≥ 8 porcji alkoholu dla kobiet.

a) Standardowa porcja alkoholu = 12 g czystego alkoholu.

b) Dane dla 238 pacjentów.

c) Dane dla 159 pacjentów.

d) Analiza interakcji leczenia i okresu obserwacji (ang. *treatment-time interaction*).

17.6. Szczegółowe wyniki analizy klinicznej

17.6.1. Wyniki analizy wrażliwości

17.6.1.1. Liczba dni z dużym spożyciem alkoholu (HDD)

Populacja ogólna

Tabela 43.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania NLM + IP vs PLC + IP w odniesieniu do zmiany HDD w populacji ogólnej

Badanie	OB. [tyg.]	NLM + IP		PLC + IP		MD [95% CI]	p
		N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)		
Analiza w modelu ANCOVA; LOCF							
ESENSE 1	24	290	-10,20 (0,60)	289	-8,40 (0,60)	-1,70 [-3,00; -0,40]	0,010
ESENSE 2	24	329	-11,80 (0,50)	326	-10,00 (0,50)	-1,80 [-3,00; -0,60]	0,004
Analiza w modelu ANCOVA; OC							
ESENSE 1	24	152	-12,20 (0,80)	213	-8,90 (0,70)	-3,30 [-4,90; -1,60]	0,0001
ESENSE 2	24	212	-12,90 (0,60)	229	-11,00 (0,60)	-1,90 [-3,40; -0,40]	0,012
Analiza w modelu ANCOVA; BOCF							
ESENSE 1	24	290	-6,1 (0,6)	289	-6,2 (0,6)	0,10 [-1,30; 1,50]	0,89
ESENSE 2	24	329	-8,3 (0,6)	326	-7,6 (0,6)	-0,70 [-2,10; 0,70]	0,313
Analiza w modelu ANCOVA; PMI							
ESENSE 1	24	290	-9,2 (0,5)	289	-7,9 (0,5)	-1,30 [-2,40; -0,10]	0,029
ESENSE 2	24	329	-11,3 (0,5)	326	-10,1 (0,5)	-1,10 [-2,22; -0,04]	0,042

Badanie	OB. [tyg.]	NLM + IP		PLC + IP		MD [95% CI]	p
		N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)		
Analiza placebo MI; PMM							
ESENSE 1	24	290	x	289	x	-1,30 [-2,70; 0,20]	0,09
ESENSE 2	24	329	x	326	x	-1,00 [-2,40; 0,30]	0,129

LOCF – Last Carried Observation Forward; OC – Observed Cases; BOCF – baseline observation carried forward; PMI – placebo mean imputation; MI PMM – multiple imputation with placebo pattern mixture.

Populacja z wysokim DRL

Tabela 44.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania NLM + IP vs PLC + IP w odniesieniu do zmiany HDD w populacji pacjentów, z co najmniej wysokim DRL z badania ESENSE 1 i ESENSE 2

Punkt końcowy	OB. [tyg.]	Model analizy	MD [95% CI]	p
Zmiana liczby HDD w miesiącu	24	LOCF	-2,8 [-4,2; -1,4]	<0,0001
	24	MI	-1,8 [-3,3; -0,3]	0,0229

17.6.1.2. Całkowite dobowe spożycie alkoholu (TAC)

Populacja ogólna

Tabela 45.
Wyniki analizy wrażliwości dla porównania NLM + IP vs PLC + IP w odniesieniu do zmiany TAC w populacji ogólnej

Badanie	OB. [tyg.]	NLM + IP		PLC + IP		MD [95% CI]	p
		N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)		
Analiza w modelu ANCOVA; LOCF							
ESENSE 1	24	290	-46,50 (2,30)	289	-37,70 (2,30)	-8,80 [-14,30; -3,30]	0,0017
ESENSE 2	24	329	-57,60 (2,20)	326	-51,70 (2,20)	-5,90 [-11,10; -0,70]	0,026
Analiza w modelu ANCOVA; OC							
ESENSE 1	24	152	-51,10 (3,00)	213	-38,60 (2,60)	-12,50 [-19,00; -6,00]	0,0002
ESENSE 2	24	212	-61,80 (2,60)	229	-56,20 (2,50)	-5,60 [-11,70; 0,50]	0,070
Analiza w modelu ANCOVA; BOCF							
ESENSE 1	24	290	-26,1 (2,5)	289	-27,0 (2,5)	1,00 [-4,90; 6,80]	0,75
ESENSE 2	24	329	-40,2 (2,8)	326	-37,1 (2,8)	-3,10 [-9,70; 3,50]	0,352
Analiza w modelu ANCOVA; PMI							
ESENSE 1	24	290	-39,7 (2,0)	289	-34,8 (2,1)	-4,90 [-9,80; -0,10]	0,0445
ESENSE 2	24	329	-54,8 (2,1)	326	-49,6 (2,1)	-5,20 [-10,20; -0,20]	0,042
Analiza placebo MI; PMM							
ESENSE 1	24	290	x	289	x	-5,90 [-11,80; -0,10]	0,047
ESENSE 2	24	329	x	326	x	-2,90 [-8,50; 2,80]	0,318

LOCF – Last Carried Observation Forward; OC – Observed Cases; BOCF – baseline observation carried forward; PMI – placebo mean imputation; MI PMM – multiple imputation with placebo pattern mixture.

Populacja z wysokim DRL

Tabela 46.
Wyniki analizy wrażliwości dla porównania NLM + IP vs PLC + IP w odniesieniu do zmiany TAC w populacji pacjentów, z co najmniej wysokim DRL z badania ESENSE 1 i ESENSE 2

Punkt końcowy	OB. [tyg.]	Model analizy	MD [95% CI]	p
Zmiana TAC [g/dobę]	24	LOCF	-13,8 [-19,7; -7,8]	<0,0001
	24	MI	-8,0 [-14,3; -1,6]	0,0137

LOCF – last observation carried forward; MI – multiple imputation

17.6.2. Działania niepożądane

Tabela 47.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania NLM + IP vs PLC + IP w odniesieniu do szczegółowych działań niepożądanych występujących z częstością $\geq 5\%$

Punkt końcowy	Badanie	OB. [tyg.]	NLM + IP n/N (%)	PLC + IP n/N (%)	RR [95% CI]	NNH/RD [95% CI]
Populacja ogólna						
Bezsenna	ESENSE 1	28	30/302 (10)	10/296 (3)	2,94 [1,46; 5,91]	NNH = 15 [9; 38]
	ESENSE 2	28	49/341 (14)	22/337 (7)	2,20 [1,36; 3,56]	NNH = 12 [8; 30]
	Metaanaliza	28	79/643 (12)	32/633 (5)	2,43 [1,64; 3,61]	NNH = 13 [9; 23]
	SENSE	52	73/501 (15)	11/164 (7)	2,17 [1,18; 3,99]	NNH = 12 [7; 33]
	Metaanaliza	28–52	152/1144 (13)	43/797 (5)	2,34 [1,68; 3,27]	NNH = 13 [9; 20]
Biegunka	ESENSE 2	28	8/341 (2)	17/337 (5)	0,47 [0,20; 1,06]	-0,03 [-0,06; 0,001]
Ból głowy	ESENSE 1	28	36/302 (12)	27/296 (9)	1,31 [0,81; 2,10]	0,03 [-0,02; 0,08]
	ESENSE 2	28	43/341 (13)	26/337 (8)	1,63 [1,03; 2,60]	NNH = 20 [10; 274]
	Metaanaliza	28	79/643 (12)	53/633 (8)	1,47 [1,05; 2,04]	NNH = 25 [13; 171]
	SENSE	52	61/501 (12)	13/164 (8)	1,54 [0,87; 2,72]	0,04 [-0,01; 0,09]
	Metaanaliza	28–52	140/1144 (12)	66/797 (8)	1,49 [1,12; 1,98]	NNH = 24 [14; 81]
Upadek	SENSE	52	5/501 (1)	11/164 (7)	0,15 [0,05; 0,42]	NNT = 18 [11; 57]
Nadmierne pocenie	ESENSE 1	28	16/302 (5)	5/296 (2)	3,14 [1,16; 8,45]	NNH = 27 [15; 145]
Zapalenie nosogardzieli	ESENSE 1	28	34/302 (11)	37/296 (13)	0,90 [0,58; 1,39]	-0,01 [-0,06; 0,04]
	ESENSE 2	28	19/341 (6)	17/337 (5)	1,10 [0,58; 2,09]	0,01 [-0,03; 0,04]
	Metaanaliza	28	53/643 (8)	54/633 (9)	0,96 [0,67; 1,38]	-0,00 [-0,03; 0,03]
	SENSE	52	54/501 (11)	19/164 (12)	0,93 [0,57; 1,52]	-0,01 [-0,06; 0,05]
	Metaanaliza	28–52	107/1144 (9)	73/797 (9)	0,95 [0,71; 1,27]	-0,00 [-0,03; 0,02]
Nudności	ESENSE 1	28	83/302 (27)	18/296 (6)	4,52 [2,79; 7,33]	NNH = 4 [3; 6]
	ESENSE 2	28	58/341 (17)	20/337 (6)	2,87 [1,76; 4,66]	NNH = 9 [6; 15]
	Metaanaliza	28	141/643 (22)	38/633 (6)	3,65 [2,60; 5,13]	NNH = 6 [5; 8]
	SENSE	52	112/501 (22)	9/164 (5)	4,07 [2,11; 7,85]	NNH = 5 [4; 8]
	Metaanaliza	28–52	253/1144 (22)	47/797 (6)	3,76 [2,77; 5,11]	NNH = 6 [5; 7]
Przypadkowe przedawkowanie	SENSE	52	9/501 (2)	9/164 (5)	0,33 [0,13; 0,81]	NNT = 28 [14; 5903]
Senność	SENSE	52	42/501 (8)	8/164 (5)	1,72 [0,82; 3,58]	0,04 [-0,01; 0,08]
Wymioty	ESENSE 1	28	24/302 (8)	8/296 (3)	2,94 [1,34; 6,44]	NNH = 19 [11; 59]
	ESENSE 2	28	19/341 (6)	8/337 (2)	2,35 [1,04; 5,29]	NNH = 31 [16; 369]
	Metaanaliza	28	43/643 (7)	16/633 (3)	2,64 [1,51; 4,64]	NNH = 24 [15; 53]
	SENSE	52	57/501 (11)	2/164 (1)	9,33 [2,30; 37,79]	NNH = 9 [7; 14]
	Metaanaliza	28–52	100/1144 (9)	18/797 (2)	3,70 [2,17; 6,30]	NNH = 17 [12; 25]

Punkt końcowy	Badanie	OB. [tyg.]	NLM + IP n/N (%)	PLC + IP n/N (%)	RR [95% CI]	NNH/RD [95% CI]
Zaburzenia snu	ESENSE 1	28	32/302 (11)	1/296 (0,3)	31,36 [4,31; 228,05]	NNH = 9 [7; 14]
	ESENSE 1	28	83/302 (27)	23/296 (8)	3,54 [2,29; 5,45]	NNH = 5 [3; 7]
Zawroty głowy	ESENSE 2	28	52/341 (15)	15/337 (4)	3,43 [1,97; 5,96]	NNH = 9 [6; 15]
	Metaanaliza	28	135/643 (21)	38/633 (6)	3,49 [2,48; 4,91]	NNH = 6 [5; 8]
	SENSE	52	73/501 (15)	6/164 (4)	3,98 [1,77; 8,98]	NNH = 9 [6; 14]
	Metaanaliza	28–52	208/1144 (18)	44/797 (6)	3,59 [2,61; 4,93]	NNH = 7 [5; 9]
Zmęczenie	ESENSE 1	28	53/302 (18)	25/296 (8)	2,08 [1,33; 3,25]	NNH = 10 [6; 26]
	SENSE	52	27/501 (5)	3/164 (2)	2,95 [0,91; 9,58]	NNH = 28 [15; 140]
	Metaanaliza	28–52	80/803 (10)	28/460 (6)	2,17 [1,43; 3,30]	NNH = 20 [13; 43]
Populacja z wysokim DRL						
Bezsenna	ESENSE 1	24	20/179 (11)	3/169 (2)	6,29 [1,91; 20,80]	NNH = 10 [6; 22]
	ESENSE 2	24	29/152 (19)	12/158 (8)	2,51 [1,33; 4,74]	NNH = 8 [5; 25]
	Metaanaliza	24	49/331 (15)	15/327 (5)	3,30 [1,89; 5,76]	NNH = 9 [6; 16]
	SENSE	52	20/144 (14)	1/42 (2)	5,83 [0,81; 42,20]	NNH = 8 [5; 23]
	Metaanaliza	24–52	69/475 (15)	16/369 (4)	3,54 [2,06; 6,09]	NNH = 9 [6; 14]
Biegunka	ESENSE 1	24	8/179 (4)	12/169 (7)	0,63 [0,26; 1,50]	-0,03 [-0,08; 0,02]
	ESENSE 2	24	4/152 (3)	9/158 (6)	0,46 [0,15; 1,47]	-0,03 [-0,07; 0,01]
	Metaanaliza	24	12/331 (4)	21/327 (6)	0,56 [0,28; 1,12]	-0,03 [-0,06; 0,005]
Ból głowy	ESENSE 1	24	27/179 (15)	18/169 (11)	1,42 [0,81; 2,47]	0,04 [-0,03; 0,11]
	ESENSE 2	24	19/152 (13)	15/158 (9)	1,32 [0,69; 2,50]	0,03 [-0,04; 0,10]
	Metaanaliza	24	46/331 (14)	33/327 (10)	1,37 [0,90; 2,09]	0,04 [-0,01; 0,09]
	SENSE	52	14/144 (10)	2/42 (5)	2,04 [0,48; 8,63]	0,05 [-0,03; 0,13]
	Metaanaliza	24–52	60/475 (13)	35/369 (9)	1,43 [0,95; 2,14]	0,04 [-0,004; 0,08]
Ból pleców	ESENSE 1	28	10/179 (6)	9/169 (5)	1,05 [0,44; 2,52]	0,00 [-0,05; 0,05]
Drżenie	ESENSE 2	24	8/152 (5)	7/158 (4)	1,19 [0,44; 3,20]	0,01 [-0,04; 0,06]
Upadek	SENSE	52	3/144 (2)	4/42 (10)	0,22 [0,05; 0,94]	-0,07 [-0,17; 0,02]
Niedoczulica	ESENSE 1	24	9/179 (5)	1/169 (0,6)	8,50 [1,09; 66,35]	NNH = 22 [12; 96]
Kontuzja	SENSE	52	2/144 (1)	3/42 (7)	0,19 [0,03; 1,13]	-0,06 [-0,14; 0,02]
Nadmierne pocenie	ESENSE 1	24	11/179 (6)	3/169 (2)	3,46 [0,98; 12,19]	NNH = 22 [11; 305]
	SENSE	52	10/144 (7)	0/42 (0)	6,23 [0,37; 104,12]	NNH = 14 [8; 60]
	Metaanaliza	24–52	21/323 (7)	3/211 (1)	4,01 [1,25; 12,93]	NNH = 19 [11; 56]
Zapalenie nosogardzieli	ESENSE 1	24	18/179 (10)	27/169 (16)	0,63 [0,36; 1,10]	-0,06 [-0,13; 0,01]
	ESENSE 2	24	8/152 (5)	9/158 (6)	0,92 [0,37; 2,33]	-0,00 [-0,05; 0,05]
	Metaanaliza	24	26/331 (8)	36/327 (11)	0,70 [0,43; 1,13]	-0,03 [-0,08; 0,01]
	SENSE	52	12/144 (8)	3/42 (7)	1,17 [0,35; 3,94]	0,01 [-0,08; 0,10]
	Metaanaliza	24–52	38/475 (8)	39/369 (11)	0,75 [0,48; 1,17]	-0,03 [-0,07; 0,01]

Punkt końcowy	Badanie	OB. [tyg.]	NLM + IP n/N (%)	PLC + IP n/N (%)	RR [95% CI]	NNH/RD [95% CI]
Nudności	ESENSE 1	24	51/179 (28)	12/169 (7)	4,01 [2,22; 7,26]	NNH = 4 [3; 7]
	ESENSE 2	24	27/152 (18)	11/158 (7)	2,55 [1,31; 4,96]	NNH = 9 [5; 28]
	Metaanaliza	24	78/331 (24)	23/327 (7)	3,33 [2,14; 5,18]	NNH = 6 [4; 9]
	SENSE	52	37/144 (26)	1/42 (2)	10,79 [1,53; 76,33]	NNH = 4 [3; 6]
	Metaanaliza	24–52	115/475 (24)	24/369 (7)	3,80 [2,45; 5,89]	NNH = 5 [4; 7]
Przypadkowe przedawkowanie	ESENSE 1	24	4/179 (2)	11/169 (7)	0,34 [0,11; 1,06]	-0,04 [-0,09; 0,0003]
	SENSE	52	5/144 (4)	4/42 (10)	0,36 [0,10; 1,30]	-0,06 [-0,15; 0,03]
	Metaanaliza	24–52	9/323 (3)	15/211 (7)	0,35 [0,15; 0,82]	NNT = 22 [12; 140]
Senność	SENSE	52	10/144 (7)	3/42 (7)	0,97 [0,28; 3,37]	-0,00 [-0,09; 0,09]
Suchość w ustach	ESENSE 1	24	9/179 (5)	3/169 (2)	2,83 [0,78; 10,29]	0,03 [-0,01; 0,07]
Tachykardia	SENSE	52	10/144 (7)	0/42 (0)	6,23 [0,37; 104,12]	NNH = 14 [8; 60]
Wymioty	ESENSE 1	24	15/179 (8)	5/169 (3)	2,83 [1,05; 7,62]	NNH = 18 [9; 159]
	ESENSE 2	24	10/152 (7)	7/158 (4)	1,48 [0,58; 3,80]	0,02 [-0,03; 0,07]
	Metaanaliza	24	25/331 (8)	12/327 (4)	2,06 [1,05; 4,05]	NNH = 25 [13; 255]
	SENSE	52	15/144 (10)	1/42 (2)	4,38 [0,60; 32,16]	NNH = 12 [6; 80]
	Metaanaliza	24–52	40/475 (8)	13/369 (4)	2,33 [1,22; 4,43]	NNH = 21 [13; 69]
Zaburzenia snu	ESENSE 1	24	28/179 (16)	1/169 (0,6)	26,44 [3,64; 192,15]	NNH = 6 [4; 10]
Zakażenia dolnych dróg oddechowych	SENSE	52	0/144 (0)	3/42 (7)	0,04 [0,00; 0,80]	-0,07 [-0,16; 0,01]
Zawroty głowy	ESENSE 1	24	56/179 (31)	12/169 (7)	4,41 [2,45; 7,92]	NNH = 4 [3; 6]
	ESENSE 2	24	22/152 (14)	9/158 (6)	2,54 [1,21; 5,34]	NNH = 11 [6; 47]
	Metaanaliza	24	78/331 (24)	21/327 (6)	3,63 [2,30; 5,73]	NNH = 5 [4; 8]
	SENSE	52	26/144 (18)	1/42 (2)	7,58 [1,06; 54,24]	NNH = 6 [4; 12]
	Metaanaliza	24–52	104/475 (22)	22/369 (6)	3,90 [2,48; 6,13]	NNH = 5 [4; 8]
Zmęczenie	ESENSE 1	24	30/179 (17)	16/169 (10)	1,77 [1,00; 3,13]	NNH = 13 [6; 381]
	SENSE	52	9/144 (6)	2/42 (5)	1,31 [0,29; 5,84]	0,01 [-0,06; 0,09]
	Metaanaliza	24–52	39/323 (12)	18/211 (9)	1,70 [1,00; 2,89]	NNH = 17 [8; 505]
Zmniejszenie apetytu	ESENSE 1	24	11/179 (6)	3/169 (2)	3,46 [0,98; 12,19]	NNH = 22 [11; 305]
	ESENSE 2	24	8/152 (5)	1/158 (1)	8,32 [1,05; 65,70]	NNH = 21 [11; 114]
	Metaanaliza	24	19/331 (6)	4/327 (1)	4,63 [1,60; 13,40]	NNH = 22 [13; 58]
	SENSE	52	8/144 (6)	0/42 (0)	5,04 [0,30; 85,58]	NNH = 18 [9; 176]
	Metaanaliza	24–52	27/475 (6)	4/369 (1)	4,70 [1,72; 12,80]	NNH = 21 [14; 45]

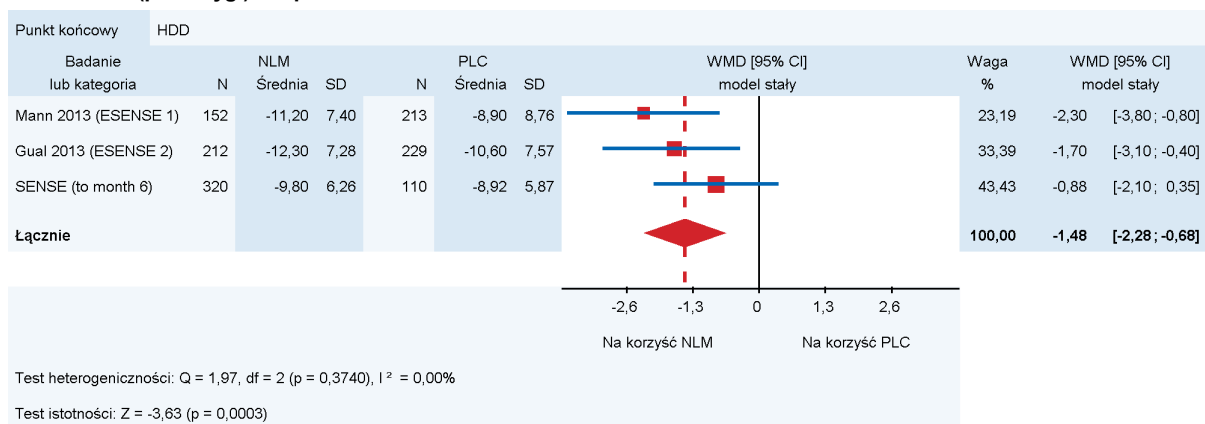
GRADE – średni

a) Wartość p podana przez autorów badania.

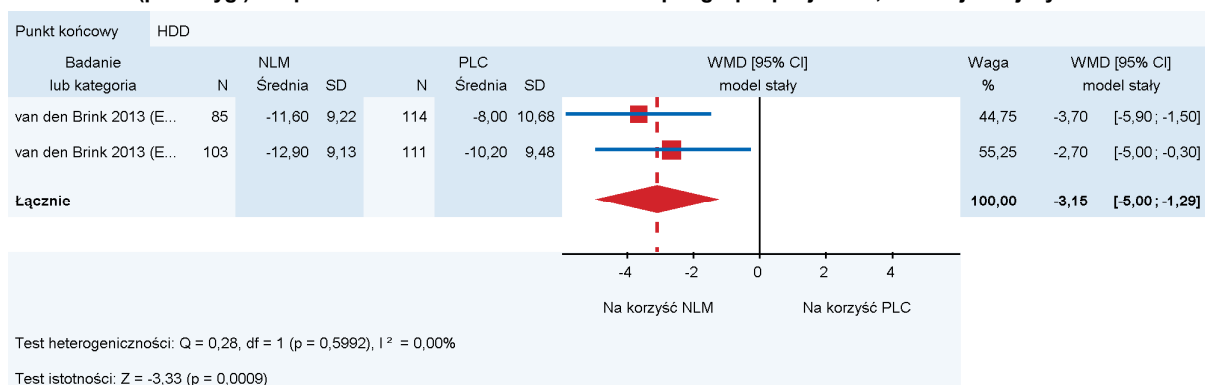
17.6.3. Wykresy leśne

17.6.3.1. Liczba dni z dużym spożyciem alkoholu w miesiącu

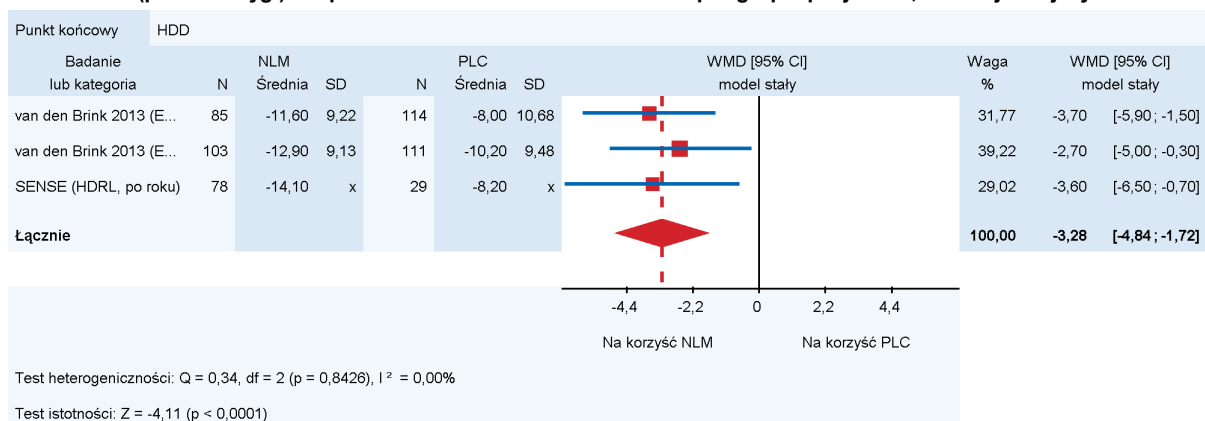
Wykres 1.
Zmiana HDD (po 24 tyg.) dla porównania NLM + IP vs PLC + IP



Wykres 2.
Zmiana HDD (po 24 tyg.) dla porównania NLM + IP vs PLC + IP w podgrupie pacjentów, z co najmniej wysokim DRL



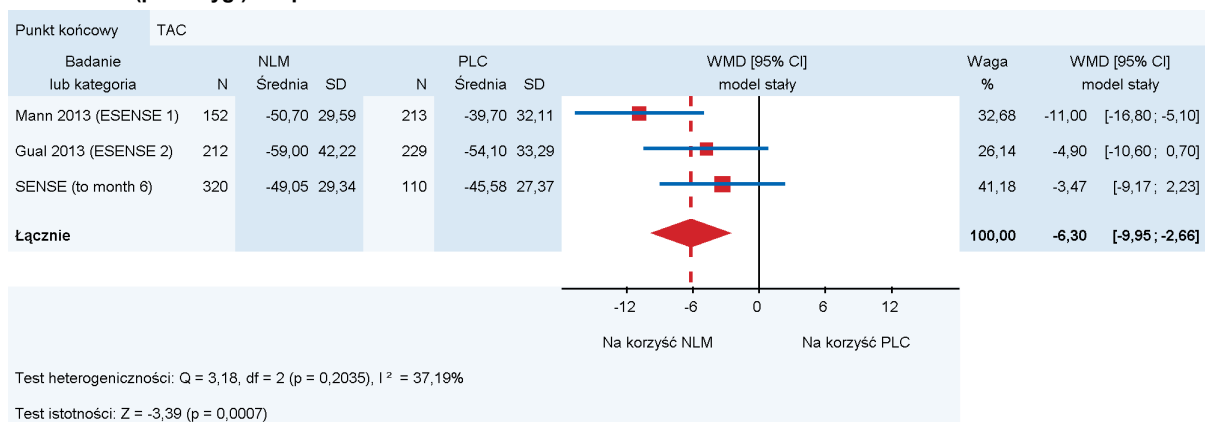
Wykres 3.
Zmiana HDD (po 24–52 tyg.) dla porównania NLM + IP vs PLC + IP w podgrupie pacjentów, z co najmniej wysokim DRL



17.6.3.2. Całkowite dobowe spożycie alkoholu (TAC)

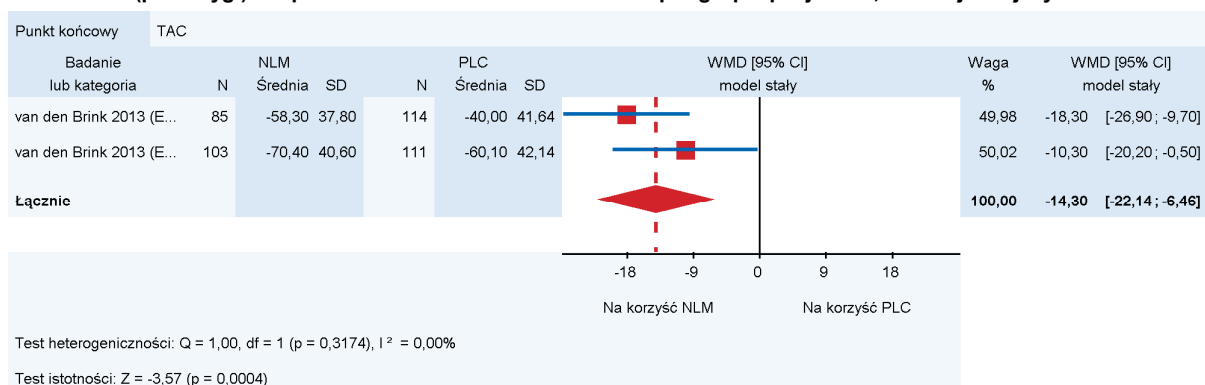
Wykres 4.

Zmiana TAC (po 24 tyg.) dla porównania NLM + IP vs PLC + IP



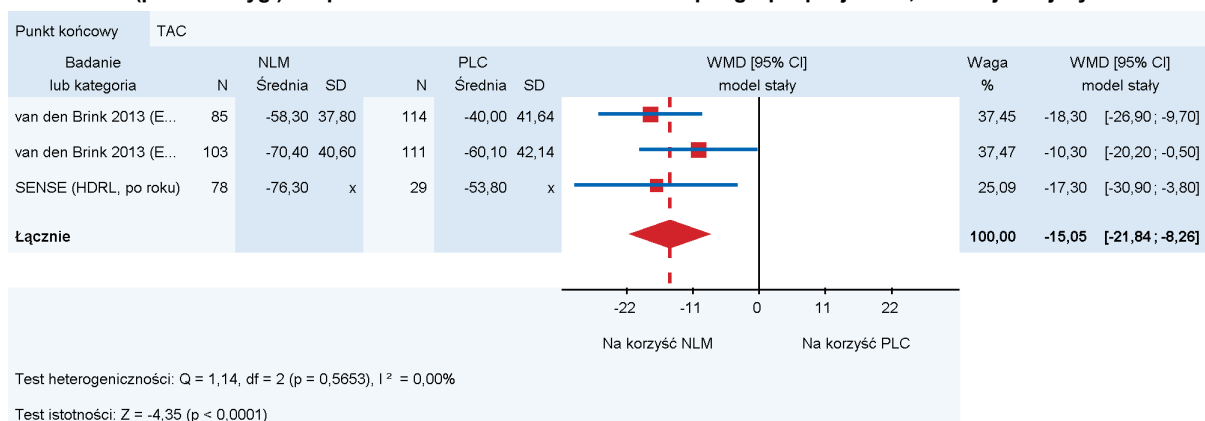
Wykres 5.

Zmiana TAC (po 24 tyg.) dla porównania NLM + IP vs PLC + IP w podgrupie pacjentów, z co najmniej wysokim DRL



Wykres 6.

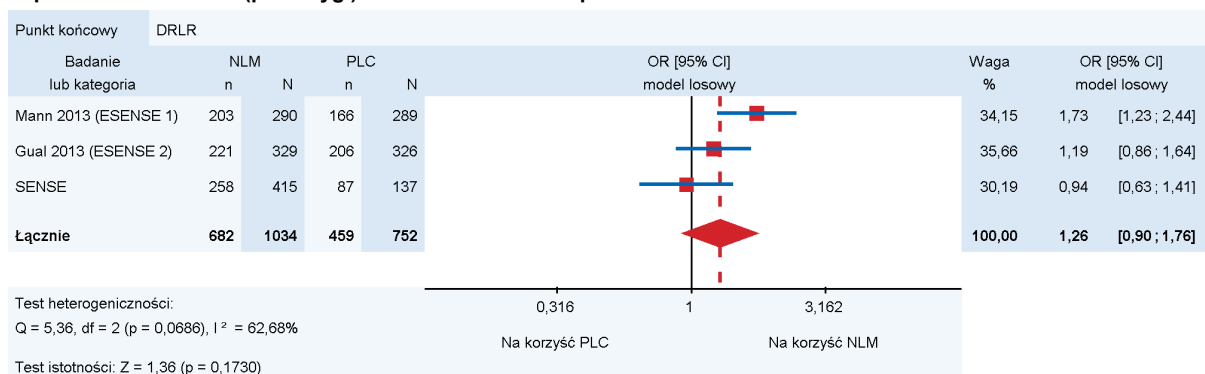
Zmiana TAC (po 24–52 tyg.) dla porównania NLM + IP vs PLC + IP w podgrupie pacjentów, z co najmniej wysokim DRL



17.6.3.3. Odpowiedź na leczenie

Wykres 7.

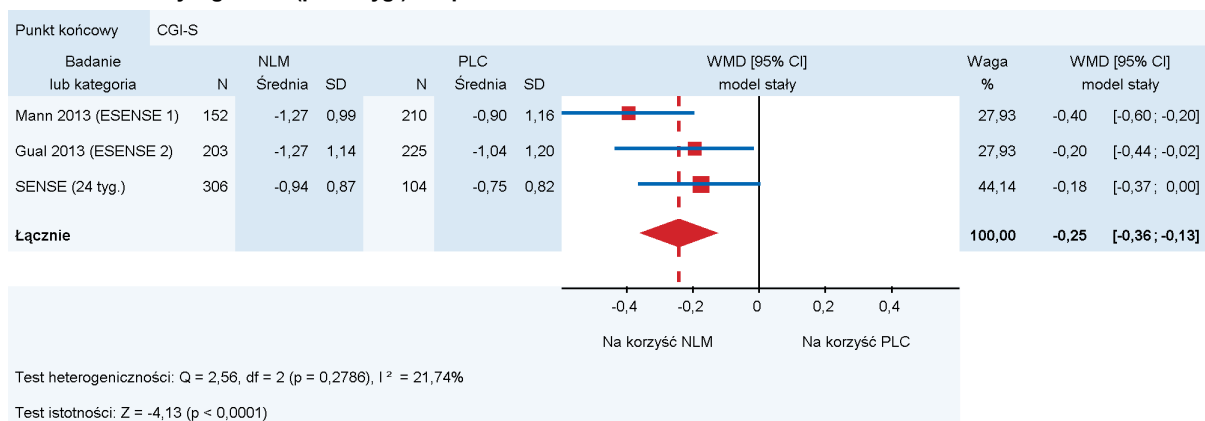
Odpowiedź na leczenie (po 24 tyg.) w modelu MMRM dla porównania NLM + IP vs PLC + IP



17.6.3.4. Nasilenie choroby wg skali CGI-S

Wykres 8.

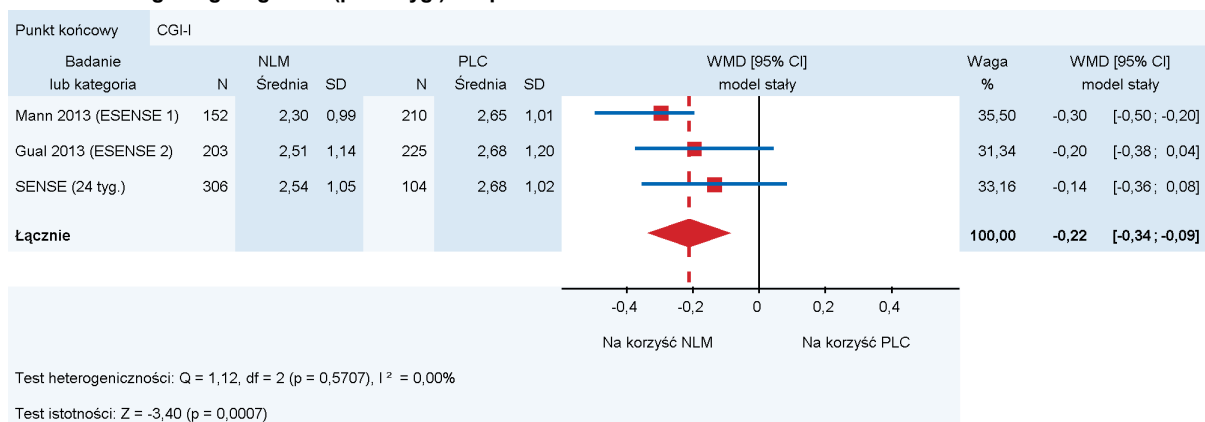
Nasilenie choroby wg CGI-S (po 24 tyg.) dla porównania NLM + IP vs PLC + IP



17.6.3.5. Ocena stanu ogólnego wg skali CGI-I

Wykres 9.

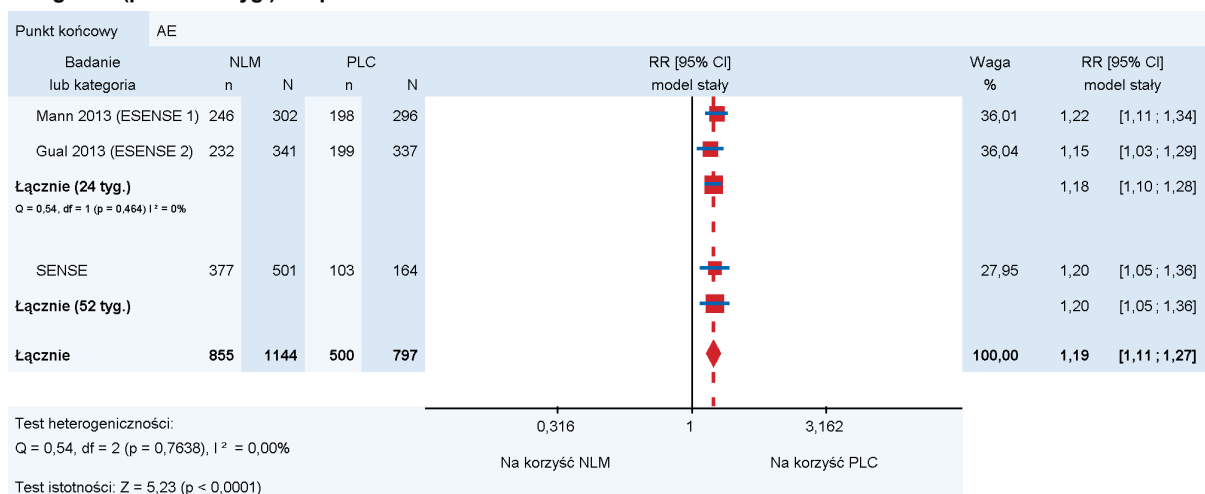
Ocena stanu ogólnego wg CGI-I (po 24 tyg.) dla porównania NLM + IP vs PLC + IP



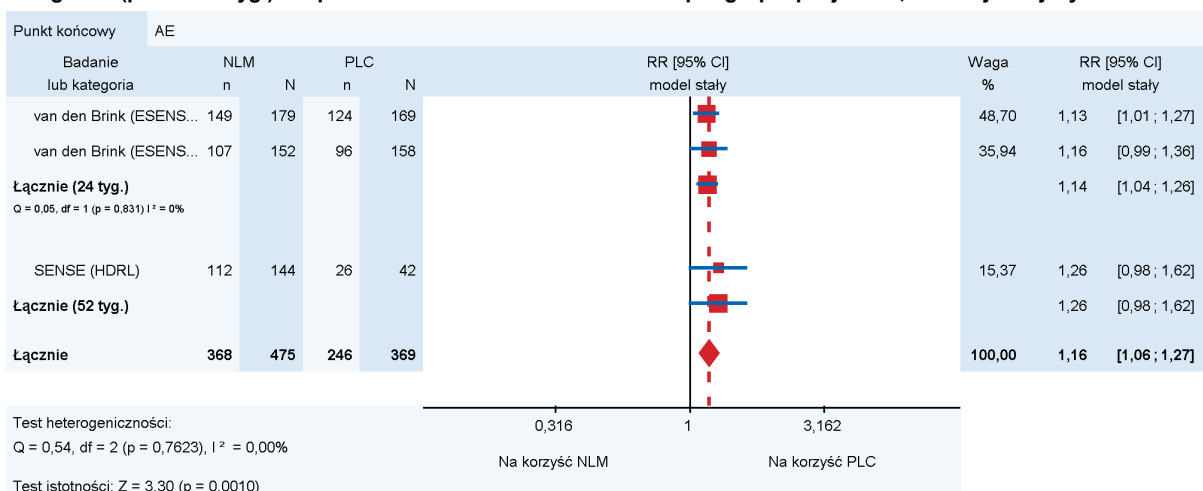
17.6.3.6. Działania niepożądane ogółem

Wykres 10.

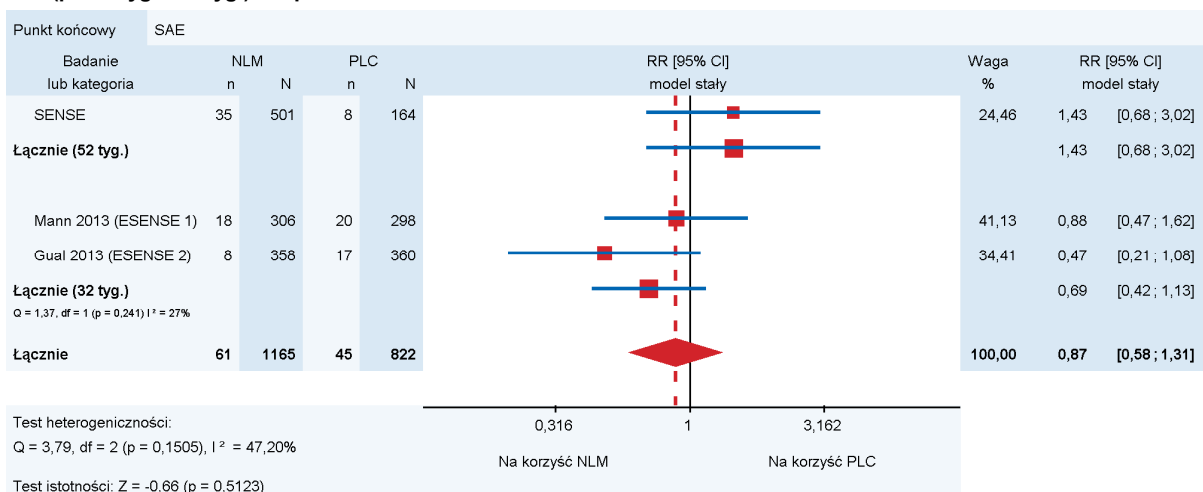
AE ogółem (po 24 i 52 tyg.) dla porównania NLM + IP vs PLC + IP



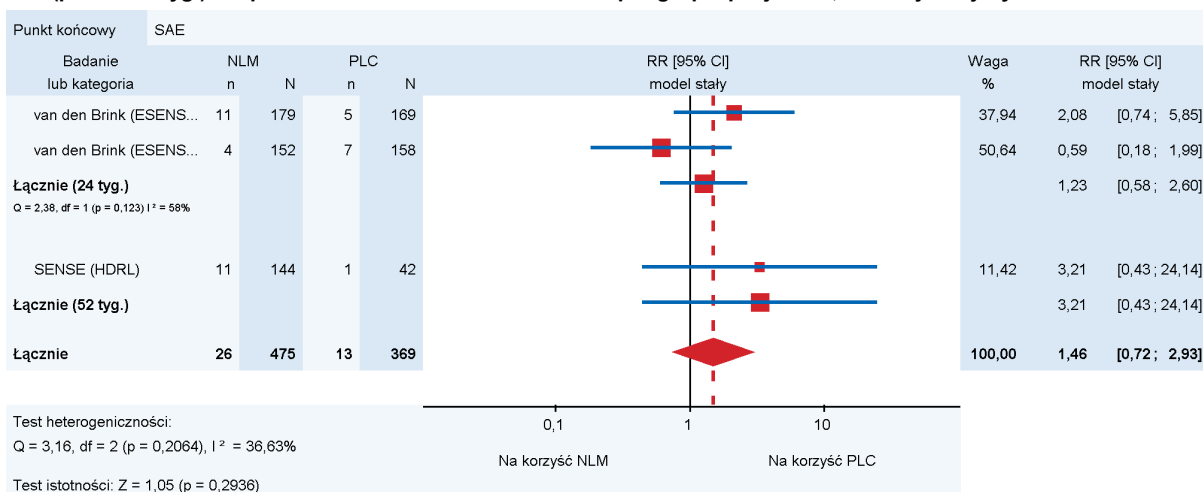
Wykres 11.
AE ogółem (po 24 i 52 tyg.) dla porównania NLM + IP vs PLC + IP w podgrupie pacjentów, z co najmniej wysokim DRL



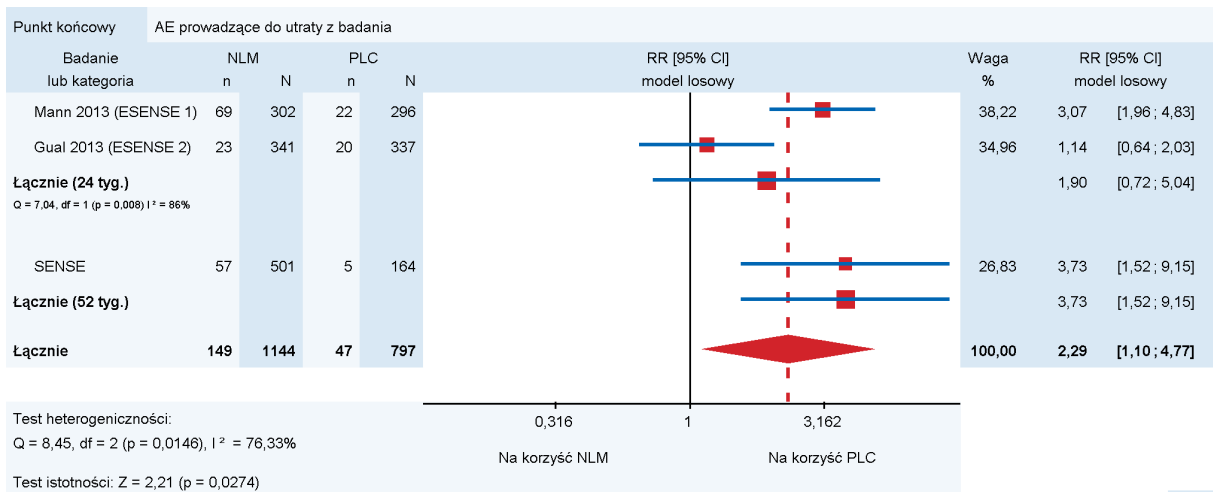
Wykres 12.
SAE (po 32 tyg. i 52 tyg.) dla porównania NLM + IP vs PLC + IP



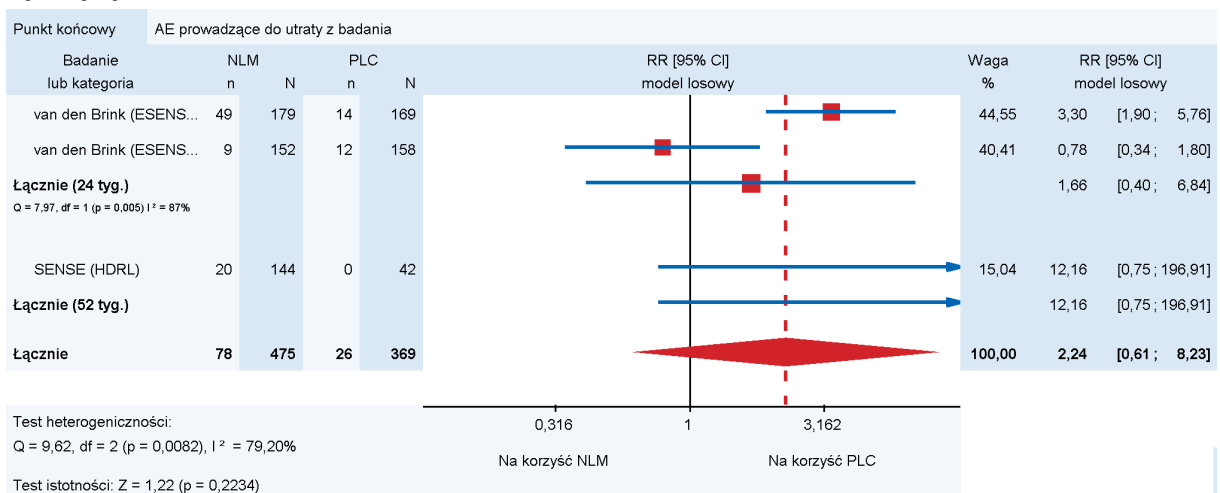
Wykres 13.
SAE (po 24 i 52 tyg.) dla porównania NLM + IP vs PLC + IP w podgrupie pacjentów, z co najmniej wysokim DRL



Wykres 14.
AE prowadzące do utraty z badania (po 24 i 52 tyg.) dla porównania NLM + IP vs PLC + IP

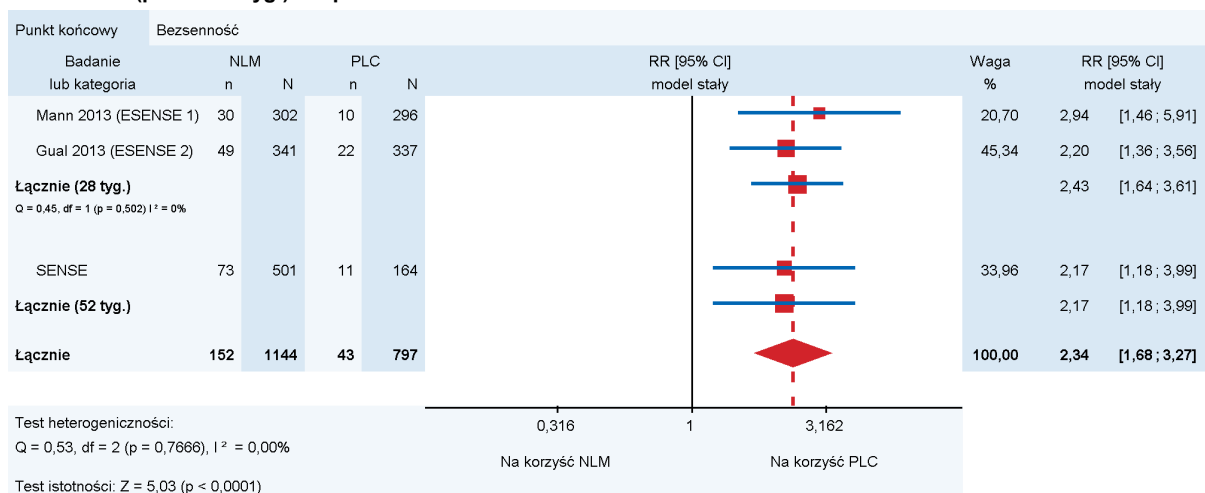


Wykres 15.
AE prowadzące do utraty z badania (po 24 i 52 tyg.) dla porównania NLM + IP vs PLC + IP w podgrupie pacjentów, z co najmniej wysokim DRL

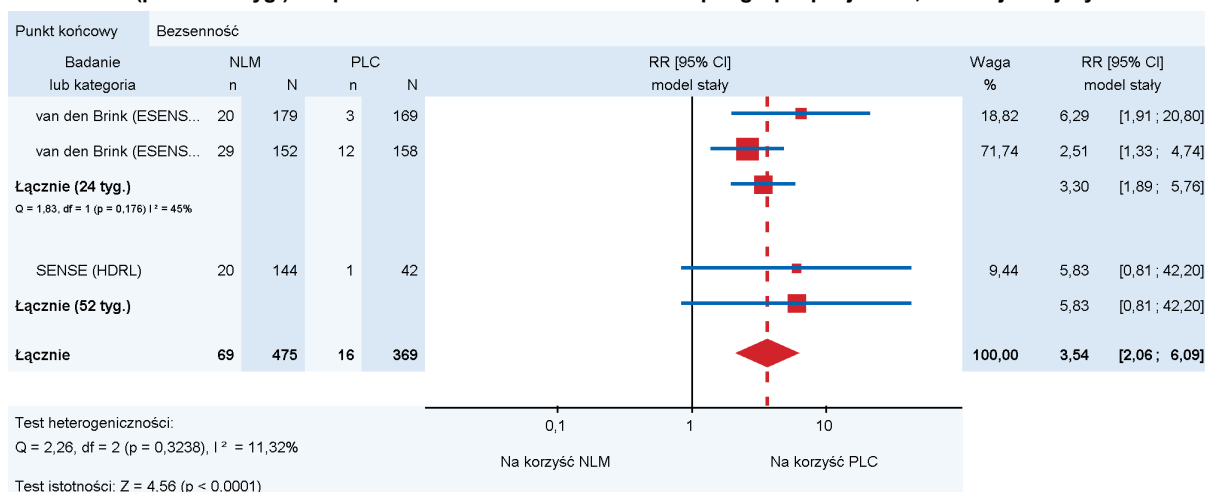


17.6.3.7. Szczegółowe działania niepożądane

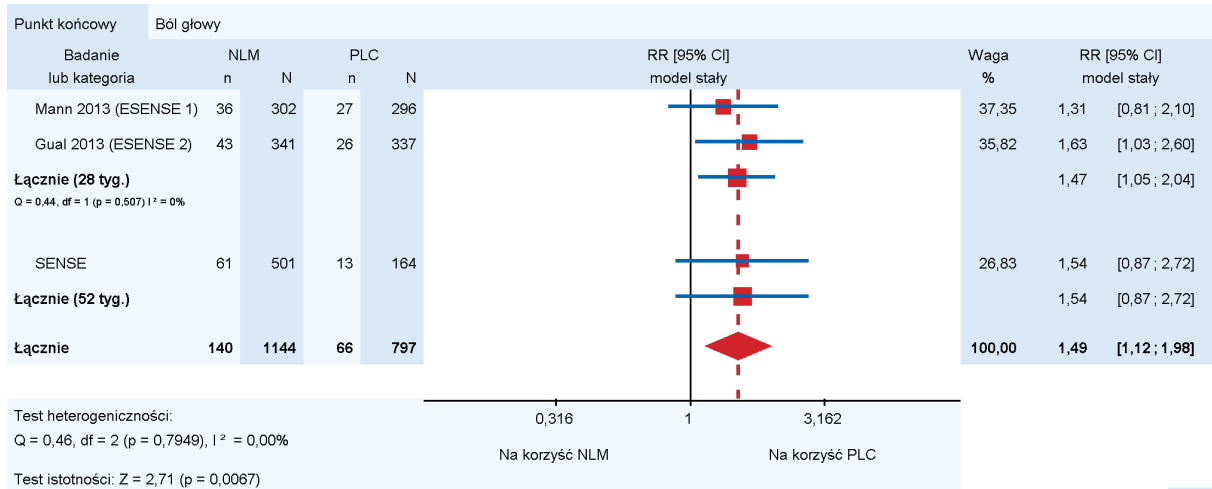
Wykres 16.
Bezsenność (po 28 i 52 tyg.) dla porównania NLM + IP vs PLC + IP



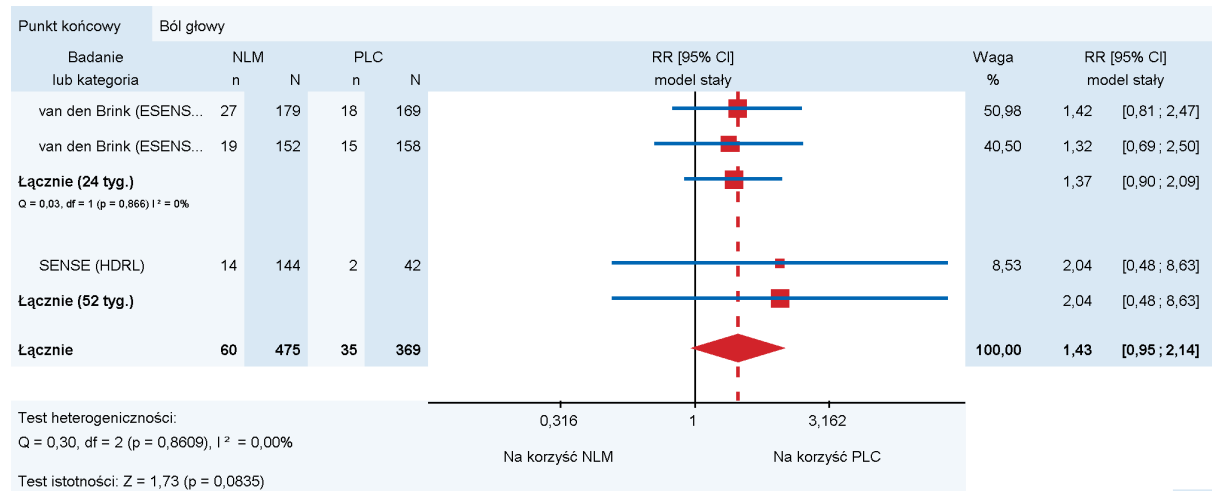
Wykres 17.
Bezsenność (po 24 i 52 tyg.) dla porównania NLM + IP vs PLC + IP w podgrupie pacjentów, z co najmniej wysokim DRL



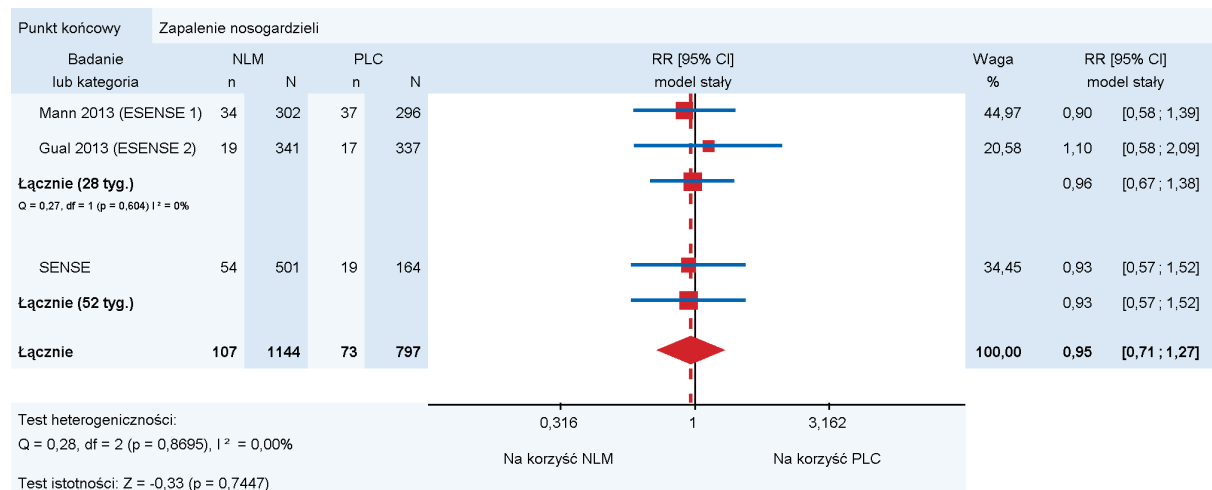
Wykres 18.
Ból głowy (po 28 i 24 tyg.) dla porównania NLM + IP vs PLC + IP



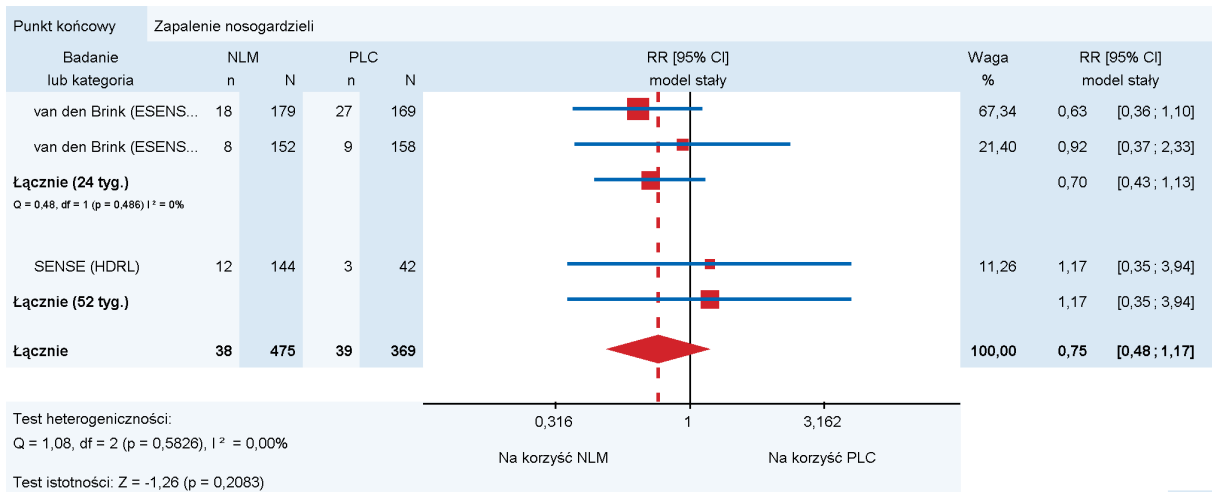
Wykres 19.
Ból głowy (po 24 i 52 tyg.) dla porównania NLM + IP vs PLC + IP w podgrupie pacjentów, z co najmniej wysokim DRL



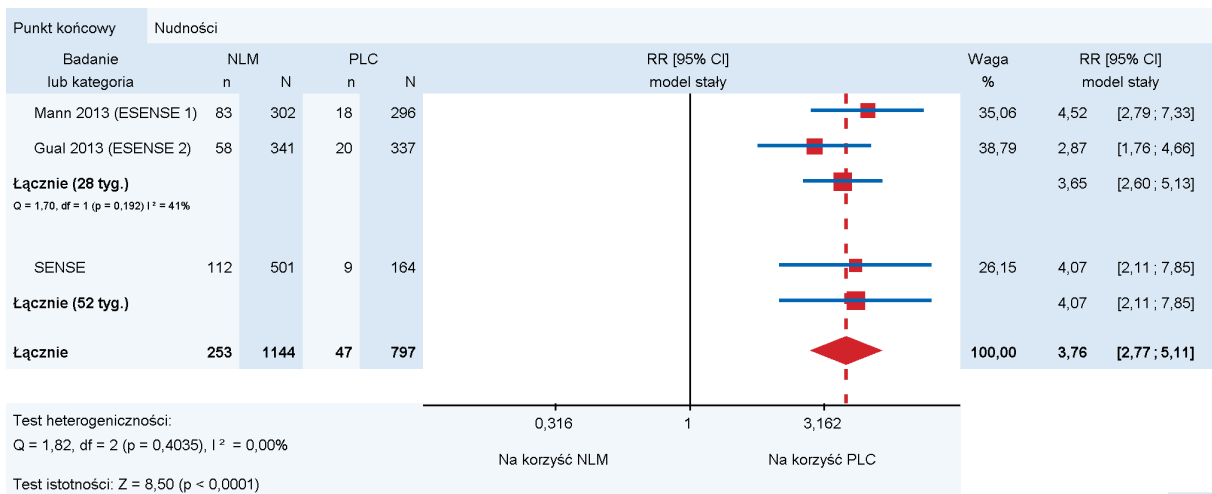
Wykres 20.
Zapalenie nosogardzieli (po 28 i 52 tyg.) dla porównania NLM + IP vs PLC + IP



Wykres 21.
Zapalenie nosogardzieli (po 24 i 52 tyg.) dla porównania NLM + IP vs PLC + IP w podgrupie pacjentów, z co najmniej wysokim DRL

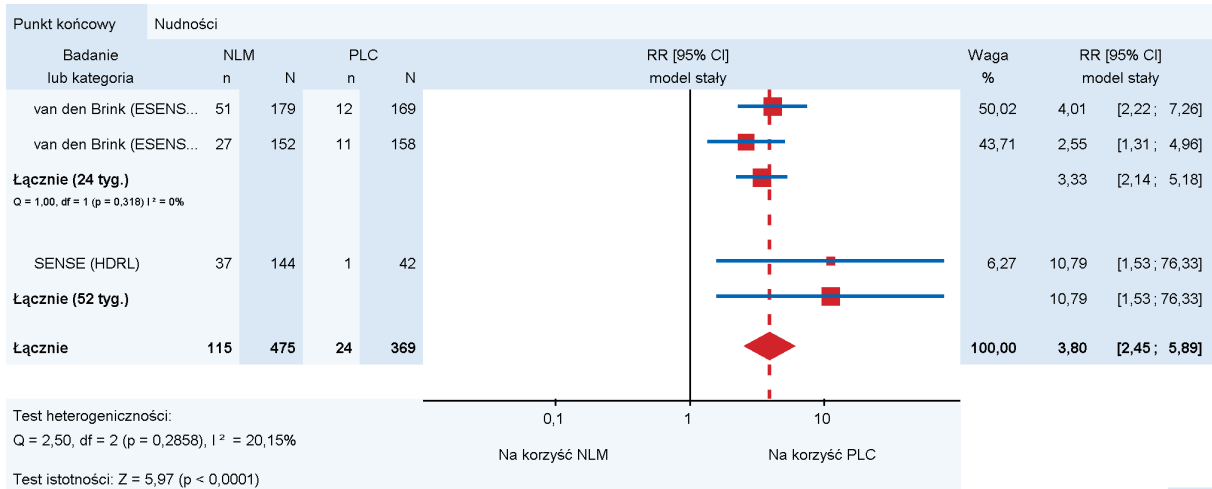


Wykres 22.
Nudności (po 28 i 52 tyg.) dla porównania NLM + IP vs PLC + IP



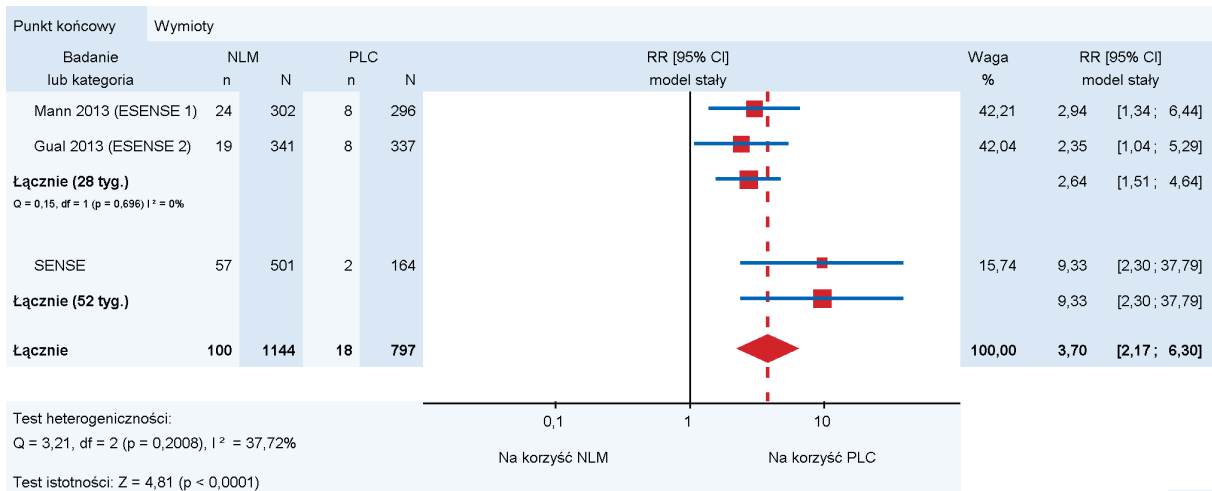
Wykres 23.

Nudności (po 24 i 52 tyg.) dla porównania NLM + IP vs PLC + IP w podgrupie pacjentów, z co najmniej wysokim DRL



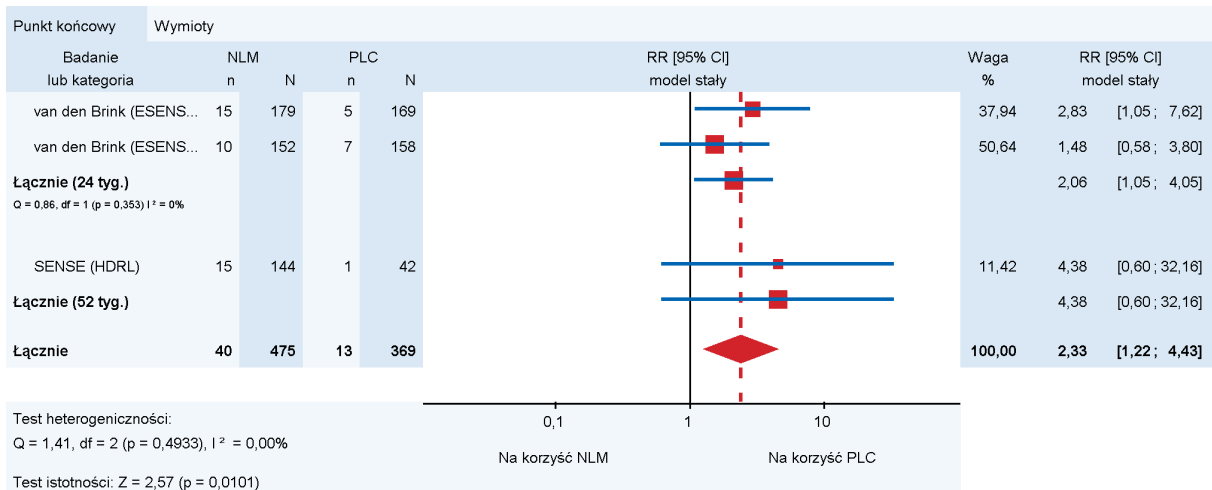
Wykres 24.

Wymioty (po 28 i 52 tyg.) dla porównania NLM + IP vs PLC + IP

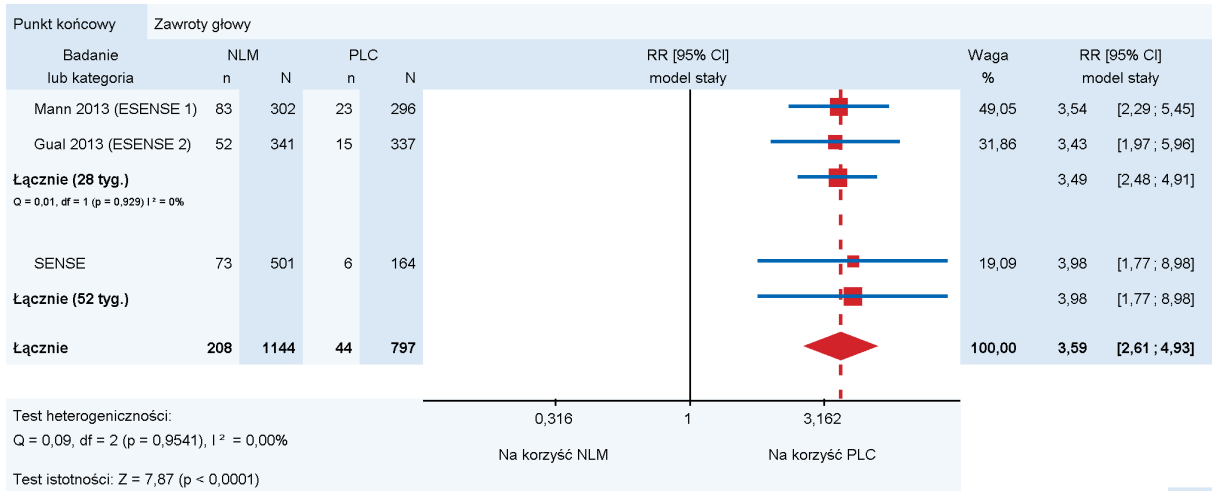


Wykres 25.

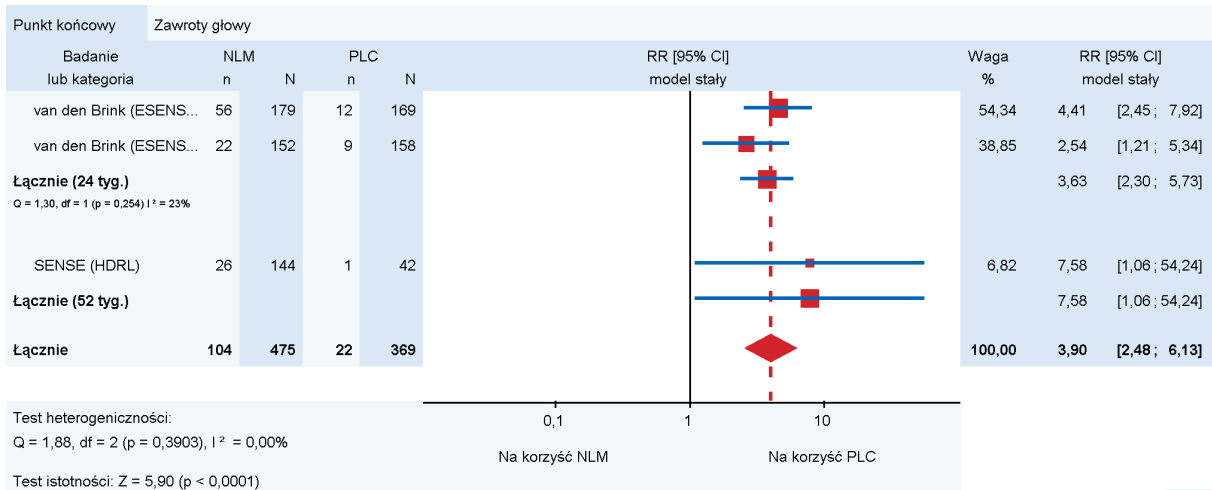
Wymioty (po 24 i 52 tyg.) dla porównania NLM + IP vs PLC + IP w podgrupie pacjentów, z co najmniej wysokim DRL



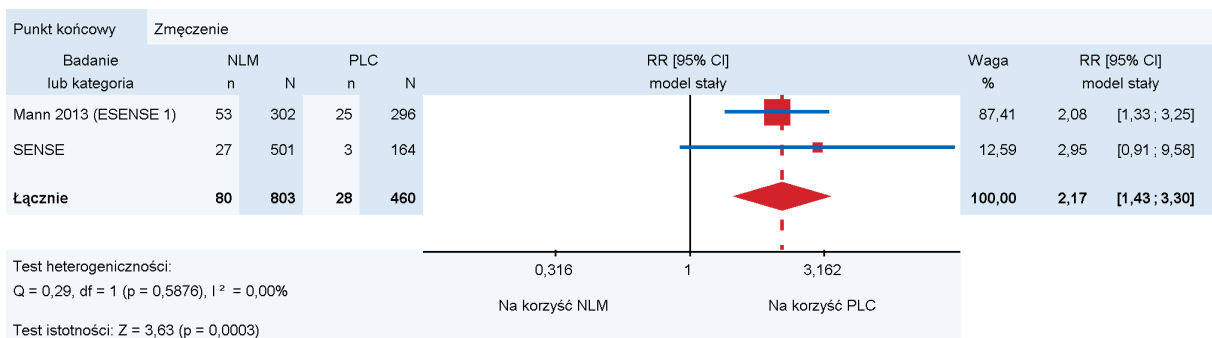
Wykres 26.
Zawroty głowy (po 28 i 52 tyg.) dla porównania NLM + IP vs PLC + IP



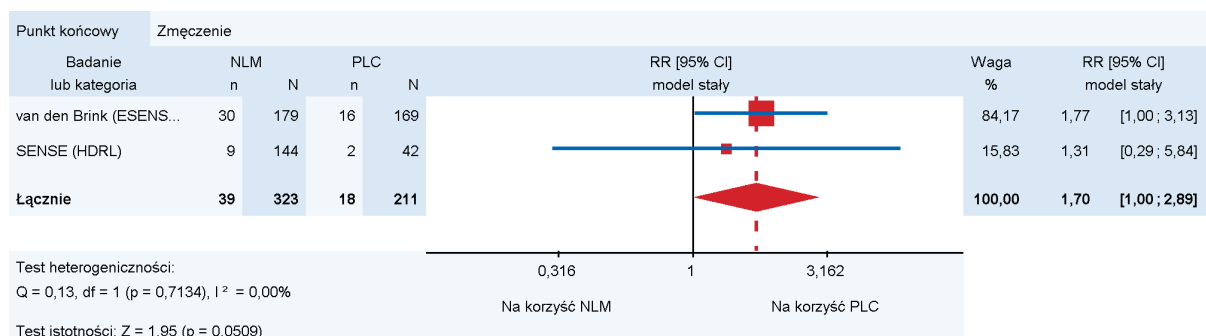
Wykres 27.
Zawroty głowy (po 24 i 52 tyg.) dla porównania NLM + IP vs PLC + IP w podgrupie pacjentów, z co najmniej wysokim DRL



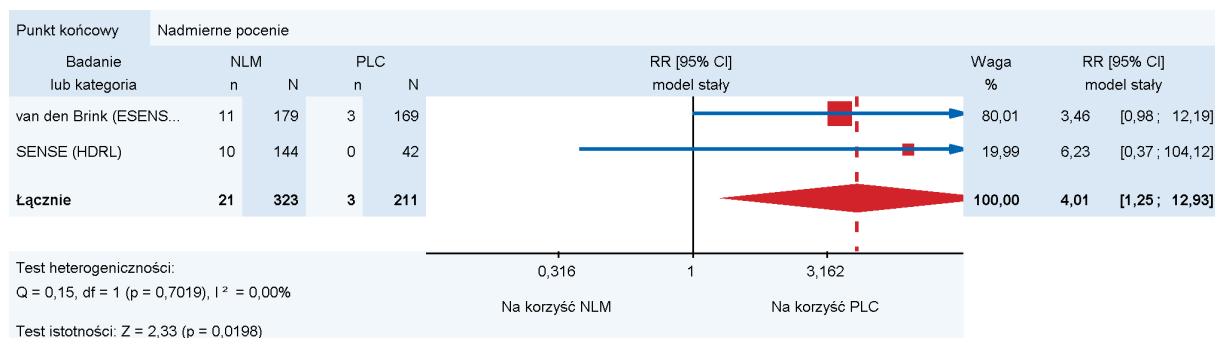
Wykres 28.
Zmęczenie (po 28–52 tyg.) dla porównania NLM + IP vs PLC + IP



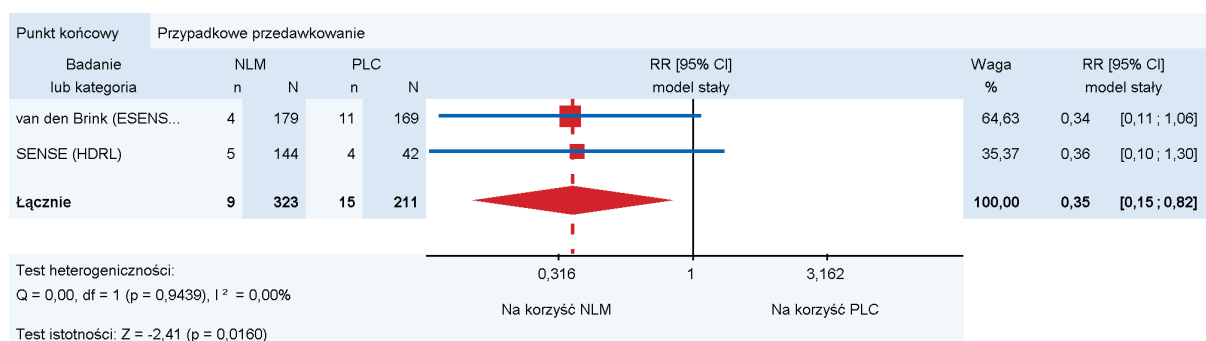
Wykres 29.
Zmęczenie (po 24–52 tyg.) dla porównania NLM + IP vs PLC + IP w podgrupie pacjentów, z co najmniej wysokim DRL



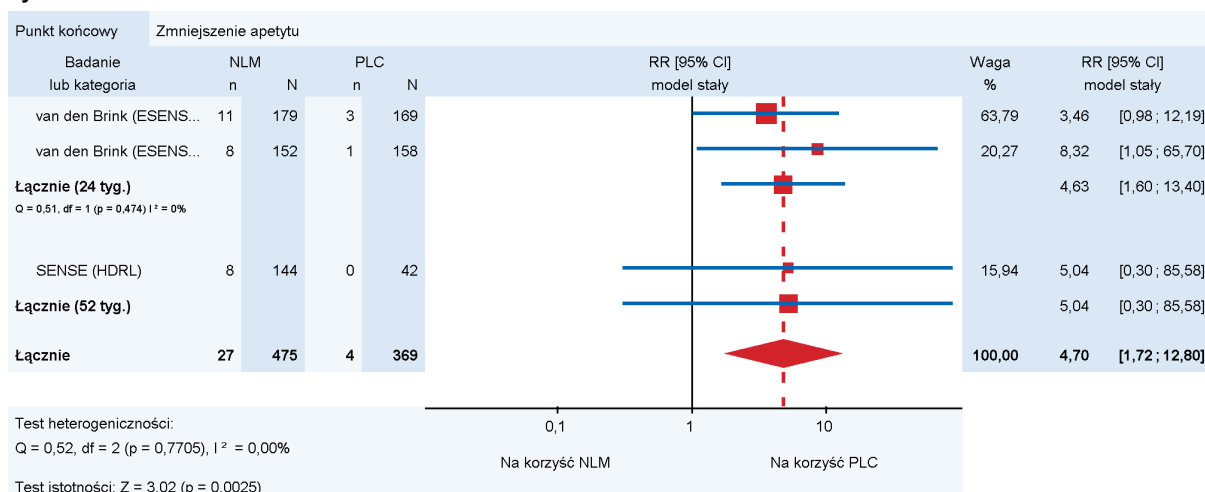
Wykres 30.
Nadmierne pocenie (po 24–52 tyg.) dla porównania NLM + IP vs PLC + IP w podgrupie pacjentów, z co najmniej wysokim DRL



Wykres 31.
Przypadkowe przedawkowanie (po 24–52 tyg.) dla porównania NLM + IP vs PLC + IP w podgrupie pacjentów, z co najmniej wysokim DRL

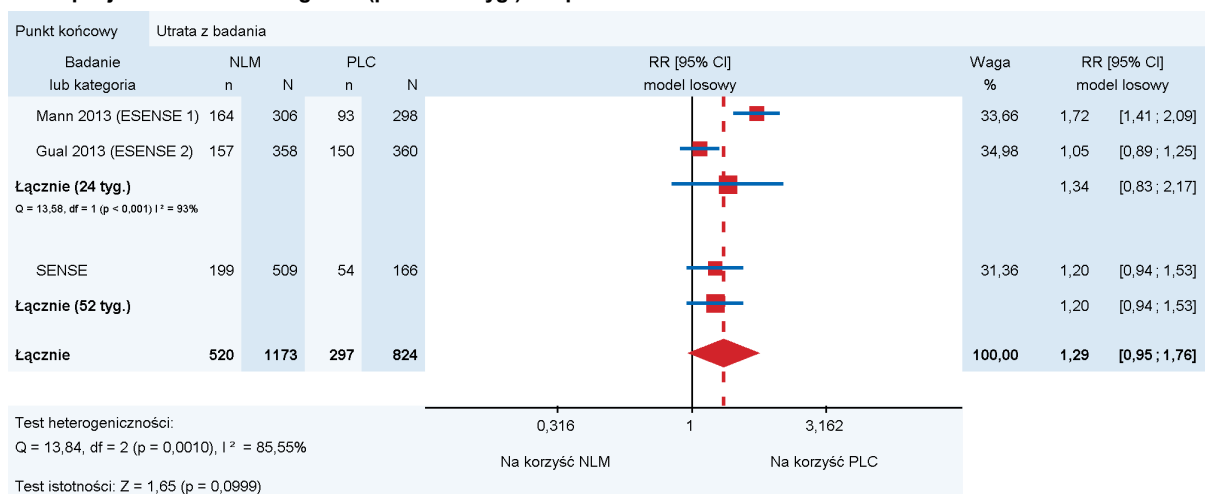


Wykres 32.
Zmniejszenie apetytu (po 24 i 52 tyg.) dla porównania NLM + IP vs PLC + IP w podgrupie pacjentów, z co najmniej wysokim DRL

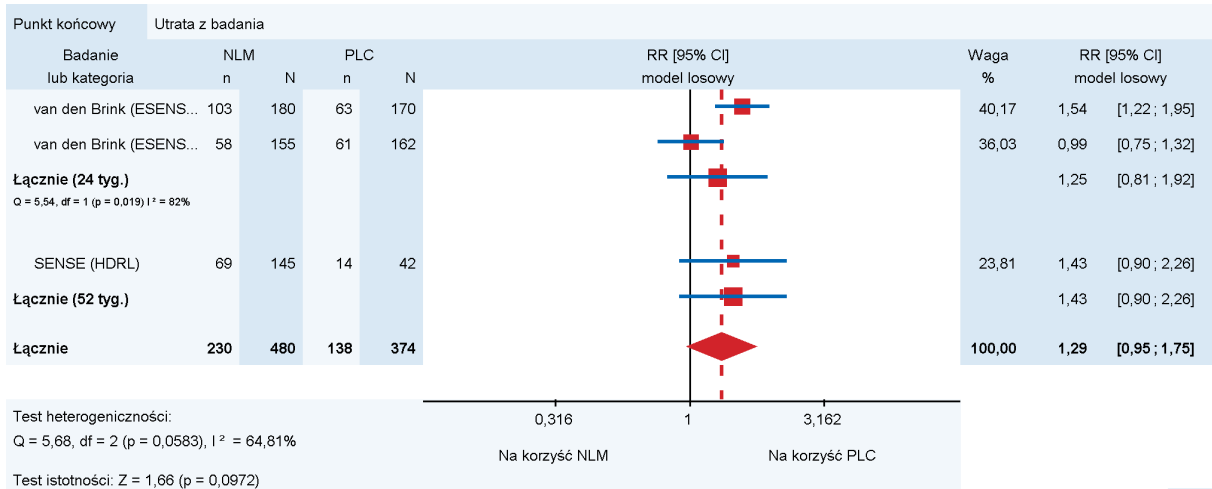


17.6.3.8. Utrata z badania

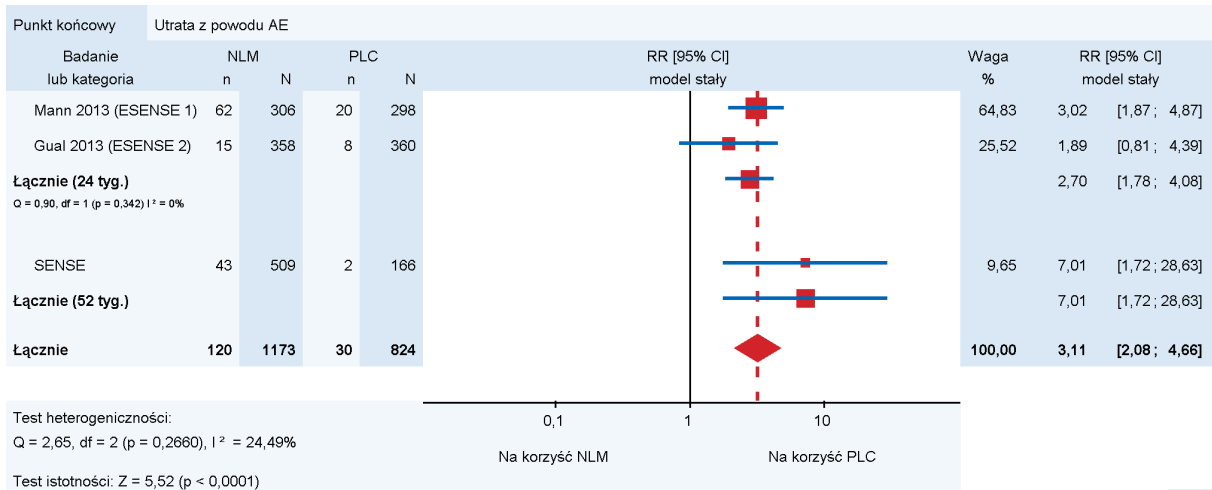
Wykres 33.
Utrata pacjentów z badania ogółem (po 24 i 52 tyg.) dla porównania NLM + IP vs PLC + IP

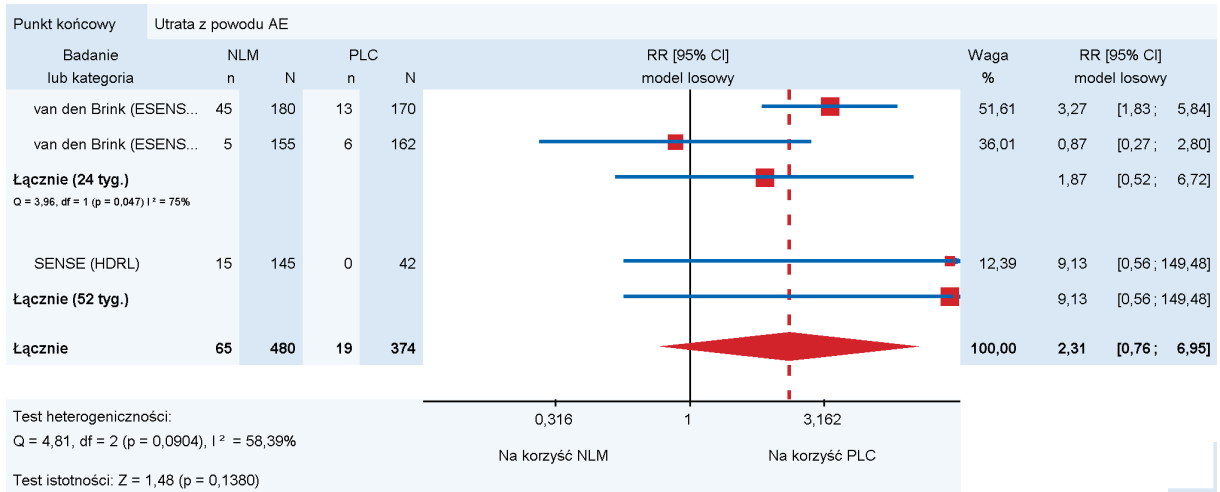
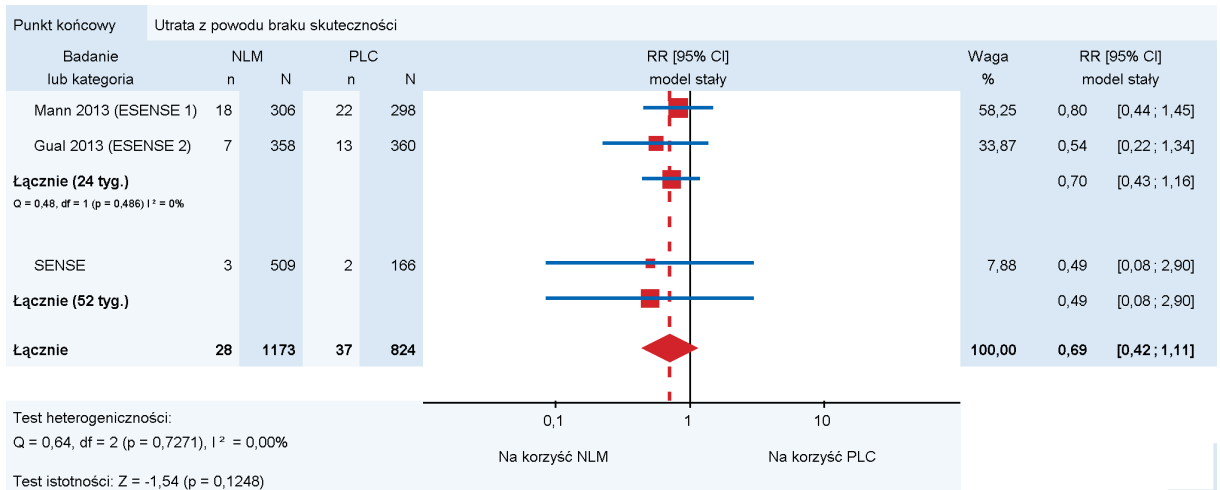


Wykres 34.
Utrata pacjentów z badania ogółem (po 24 i 52 tyg.) dla porównania NLM + IP vs PLC + IP w podgrupie pacjentów, z co najmniej wysokim DRL



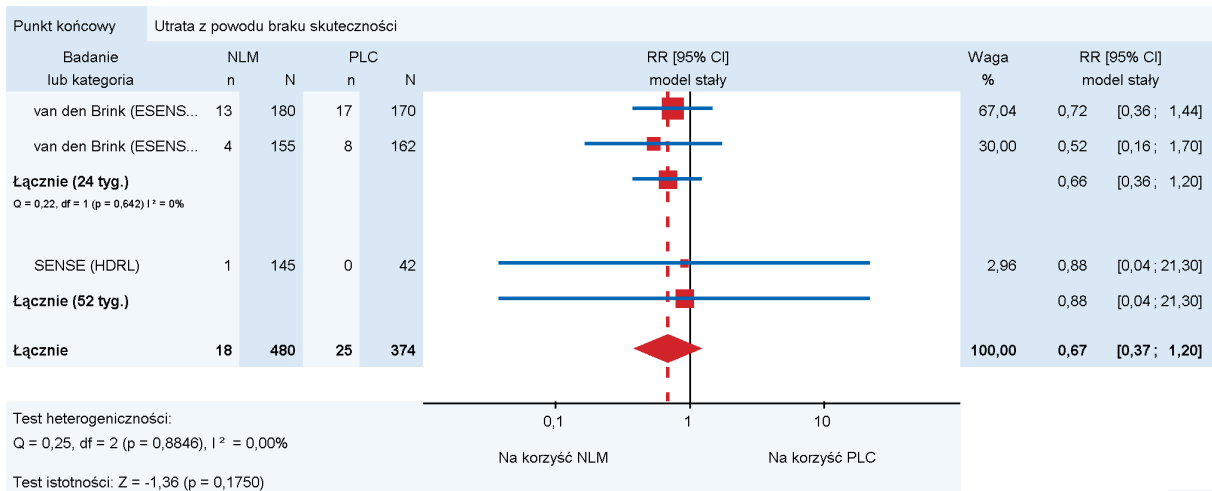
Wykres 35.
Utrata pacjentów z badania z powodu AE (po 24 i 52 tyg.) dla porównania NLM + IP vs PLC + IP



Wykres 36.**Utrata pacjentów z badania z powodu AE (po 24 i 52 tyg.) dla porównania NLM + IP vs PLC + IP w podgrupie pacjentów, z co najmniej wysokim DRL****Wykres 37.****Utrata pacjentów z badania z powodu braku skuteczności (po 24 i 52 tyg.) dla porównania NLM + IP vs PLC + IP**

Wykres 38.

Utrata pacjentów z badania z powodu braku skuteczności (po 24 i 52 tyg.) dla porównania NLM + IP vs PLC + IP w podgrupie pacjentów, z co najmniej wysokim DRL



17.7. Badania w toku

W wyniku przeszukania rejestrów <http://clinicaltrials.gov/> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu/> nie zidentyfikowano badań w toku oceniających badaną interwencję w populacji pacjentów uzależnionych od alkoholu.

17.8. Skale stosowane w badaniach klinicznych

Tabela 48.
Klasyfikacje i skale stosowane w badaniach włączonych do analizy

Skala	Informacje ogólne / oceniany obszar	Interpretacja wyniku
CGI-S (<i>Clinical Global Impression – Severity of Illness</i>) [89]	Skala służąca do oceny nasilenia choroby (objawów chorobowych). Skala od 0–7 pkt., gdzie: 0 – pacjent nieoceniony; 1 – pacjent zdrowy; 7 – pacjent najciężej chory	Im wyższy wynik, tym większe nasilenie choroby
CGI-I (<i>Clinical Global Impression – Global Improvement</i>) [89]	skala służąca do oceny poprawy bądź pogorszenia stanu zdrowia pacjenta w porównaniu ze stanem z okresu wyjściowego. Skala od 1–7, gdzie: 0 – pacjent nieoceniony; 1 – bardzo duża poprawa; 4 – brak zmian; 7 – bardzo duże pogorszenie.	Im wyższy wynik, tym większe pogorszenie stanu zdrowia pacjenta
SF-36 MCS (<i>Short Form Health Survey – Mental Component Score</i>) [90]	Kwestionariusz oceny jakości życia, subiektywna ocena stanu zdrowia pacjenta. Komponenta dotycząca zdrowia psychicznego dotyczy oceny czterech aspektów: witalność, zdrowie psychiczne, zdrowie emocjonalne, funkcjonowanie w społeczeństwie.	Im wyższy wyn k tym lepsza jakość życia
EQ-5D (<i>EuroQol-5 Dimension Self-Reported Questionnaire Score</i>) [91]	Kwestionariusz oceny jakości życia, dotyczący pięciu stanów zdrowia: mobilność, samodzielność, codzienna aktywność, ból / dyskomfort, niepokój / depresja. Każda z domen posiada 3 poziomy (brak problemów, pewne problemy, duże problemy), na podstawie których definiuje się 243 stany chorobowe. Wynik może być również przedstawiony na podstawie skali VAS (Visual Analogue Scale).	Na podstawie wyniku w skali VAS wyższy wynik oznacza lepszy stan zdrowia

Skala	Informacje ogólne / oceniany obszar	Interpretacja wyniku
DrInC-2R (<i>Drinker Inventory of Consequences</i>) [92]	Test oceniający konsekwencje picia a kohołu, składa się z 50 pytań, punktowanych w skali 0–3 pkt.	Niższy wynik oznacza zmniejszenie niekorzystnych skutków picia

17.9. Badania wykluczone z analizy

Tabela 49.
Badania wykluczone z analizy

L.p.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
1.	Anton 2004 [93]	Interwencja	Porównanie różnych dawek NLM przyjmowanych codziennie
2.	Arias 2008 [69]	Metodyka	Publikacja dodatkowa do badania Karhuvaara 2007, celem była ocena wpływu polimorfizmu genu kodującego receptory opioidowe na efekt terapeutyczny NLM
3.	Aubin 2013a [94]	Typ publikacji	Abstrakt do włączonej publikacji Gual 2013, brak dodatkowych wyników
4.	Aubin 2013b [95]	Typ publikacji	Abstrakt do włączonej publikacji Mann 2013, brak dodatkowych wyników
5.	Drobes 2004 [96]	Interwencja	Publikacja dodatkowa do wykluczonego badania Drobes 2003
6.	Drobes 2003 [97]	Interwencja	Porównanie: NLM w dawce 40 mg / dobę vs NTX w dawce 50 mg / dobę
7.	Drobes 2000 [98]	Interwencja	Porównanie: NLM vs NTX vs PLC; brak informacji o stosowanych dawkach
8.	Garbutt 1999 [99]	Metodyka	Przegląd systematyczny
9.	Gual 2013b [100]	Typ publikacji	Abstrakt do włączonego badania SENSE, brak dodatkowych wyników
10.	Gual 2012 [101]	Typ publikacji	Abstrakt do badania ESENSE 2, brak dodatkowych wyników
11.	Karhuvaara 2007 [68]	Interwencja	NLM stosowany w połączeniu z elementami IP, porównanie względem PLC w połączeniu z elementami IP, możliwość zmiany dawki NLM, pacjenci z umiarkowanym DRL (badanie opisane w Rozdz. 17.5)
12.	Mann 2013b [102]	Typ publikacji	Abstrakt do włączonego badania SENSE, brak dodatkowych wyników
13.	Mann 2013c [103]	Typ publikacji	Abstrakt
14.	Mann 2012a [104]	Typ publikacji	Abstrakt do włączonej publikacji Mann 2013, brak dodatkowych wyników
15.	Mann 2012b [105]	Typ publikacji	Abstrakt do włączonej publikacji Mann 2013, brak dodatkowych wyników
16.	Mann 2012c [106]	Typ publikacji	Abstrakt do włączonej publikacji Mann 2013, brak dodatkowych wyników
17.	Mann 2012d [107]	Typ publikacji	Abstrakt do włączonej publikacji Mann 2013, brak dodatkowych wyników
18.	Mason 1999 [108]	Interwencja	Porównanie różnych dawek NLM przyjmowanych codziennie
19.	Mason 1994 [109]	Interwencja	Porównanie różnych dawek NLM przyjmowanych codziennie

L.p.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
20.	National Institute for Health Research 2012 [110]	Typ publikacji	Podsumowanie informacji na temat NLM
21.	O'Malley 1995 [111]	Metodyka	Praca poglądowa
22.	Salvato 1994 [112]	Metodyka	Opis pojedynczego przypadku
23.	Sinclair 2013b [113]	Typ publikacji	Abstrakt do włączonych publikacji Mann 2013 i Gual 2013, brak dodatkowych wyników
24.	Sinclair 2013c [114]	Typ publikacji	Abstrakt do włączonych publikacji Mann 2013 i Gual 2013, brak dodatkowych wyników
25.	Swift 1999 [115]	Metodyka	Opracowanie wtórne
26.	Trial Watch 2011 [116]	Typ publikacji	Informacja prasowa na temat prowadzonych badań dla NLM
27.	van den Brink 2013g [117]	Typ publikacji	Abstrakt do włączonego badania Mann 2013, brak dodatkowych wyników
28.	van den Brink 2012b [118]	Typ publikacji	Abstrakt do włączonego badania SENSE, brak dodatkowych wyników
29.	van den Brink 2012c [119]	Typ publikacji	Abstrakt do włączonego badania SENSE, brak dodatkowych wyników

NTX – naltrekson