

Postęp w badaniach nad wykorzystaniem surowców roślinnych w terapii uzależnienia alkoholowego

P. MIKOŁAJCZAK^{1, 2}

¹Katedra i Zakład Farmakologii
Akademia Medyczna im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Rokietnicka 5a, 60-806 Poznań, Polska
²Instytut Roślin i Przetworów Zielarskich w Poznaniu
ul. Libelta 27, 61-707 Poznań, Polska

Streszczenie

W ostatnich latach wzrasta zainteresowanie farmakoterapią pozwalającą zwiększyć skuteczność leczenia uzależnienia alkoholowego. Pojawienie się możliwości wykorzystania środków pochodzenia roślinnego, które mają zdolność zmniejszania ilości wypijanego alkoholu, wydaje się obiecujące. Ostatnio duże zainteresowanie wzbudzają takie rośliny jak dziurawiec (*Hypericum perforatum* L.), ołownik łatkowaty — kudzu (*Pueraria lobata*), iboga (*Tabernanthe iboga*) czy szałwia czerwonokorzeniowa (*Salvia miltiorrhiza* Bunge.). Ekstrakt dziurawca ma zdolność hamowania picia alkoholu u zwierząt o genetycznie uwarunkowanej preferencji do picia alkoholu. Efekt ten jest niezależny od działania przeciwdepresyjnego dziurawca i jest prawdopodobnie wynikiem wpływu na zmiany aktywności układu dopaminergicznego. Podawanie wyciągu z korzenia kudzu może zmniejszać picie alkoholu z wolnego wyboru u gryzoni wykazujących preferencję do etanolu. Mechanizm działania kudzu zachodzi najprawdopodobniej w wątrobie i polega na hamowaniu metabolizmu serotoniny lub dopaminy w mitochondriach, chociaż dokładny mechanizm nie jest jeszcze poznany. Znane są efekty hamowania picia alkoholu u szczurów preferujących ibogainę (alkaloid indolowy z *Tabernanthe iboga*) oraz jej nietoksyczny analog — 18-metoksykoronardynę. Z kolei ekstrakt z korzenia szałwi czerwonokorzeniowej zmniejsza konsumpcję etanolu przez hamowanie wchłaniania alkoholu z przewodu pokarmowego lub hamowania objawów zespołu odstawienia alkoholowego u szczurów poprzez wpływ GABA_A u szczurów. Należy podkreślić, iż opublikowane badania kliniczne, pomimo wieloletniej historii stosowania tych roślin jako potencjalnych środków w leczeniu uzależnienia od alkoholu, są nieliczne, a ich wyniki niejednoznaczne.

Słowa kluczowe: kudzu, dziurawiec, iboga, wyciąg z szałwi czerwonokorzeniowej, picie alkoholu z wolnego wyboru przez zwierzęta, farmakoterapia alkoholizmu

Alkoholizm jest jednym z problemów współczesnej cywilizacji i przejawem generalnego wzrostu uzależnień obserwowanych w XX wieku i nadal. Wiadomo, że alkohol jest przyczyną bezpośrednią lub pośrednią 3,5% wszystkich zgonów i inwalidztwa na całym świecie (używanie innych substancji uzależniających około 0,6%). Uważa się, że w Polsce jest wg danych szacunkowych ok. 700 tys. uzależnionych od alkoholu [1]. Uzależnienie to, według WHO, winno być postrzegane jako „syndrom psycho-fizjo-społeczny”, w którym trudne lub niemożliwe jest oddzielenie aspektów psychicznych od fizycznych [2]. Istnieje jednak ogólnie akceptowany pogląd, że nadmierne picie alkoholu, jak i nadużywanie innych używek i leków, jest zjawiskiem, któremu można i należy zapobiegać, a powstające uzależnienie od alkoholu jest chorobą poddającą się leczeniu farmakologicznemu [3].

Długotrwałe intensywne picie alkoholu w większości prowadzi do zmian narządowych, wśród których często pojawiają się uszkodzenia różnych tkanek dających w ostatecznym rezultacie m.in. marskość wątroby, przewlekłe zapalenie trzustki czy miopatie.

Ponadto, oprócz tych obserwowanych zmian organicznych, długotrwałemu picciu alkoholu towarzyszy wzrost takich zjawisk jak np. zaburzenia psychiczne mające często podłoże neurologiczne, zniesienie lub osłabienie więzi społecznych, wypadki drogowe.

W ostatnich latach wzrasta zainteresowanie farmakoterapią dla zwiększenia skuteczności leczenia uzależnienia od alkoholu, wspomagając tym samym psycho- i socjoterapię pacjentów [4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11].

Generalnie, farmakoterapia alkoholizmu znajduje zastosowanie w leczeniu zespołu odstawienia, zwłaszcza jego ostrej fazy oraz w próbach kontrolowania picia alkoholu, a zwłaszcza w utrzymywaniu abstynencji.

Jednym z ważnych problemów w wypadku leczenia alkoholizmu jest odpowiedź na pytania: czy możliwe jest farmakologiczne kontrolowanie ilości wypijanego alkoholu oraz czy farmakoterapia może być pomocna w utrzymywaniu abstynencji. Prawdopodobnie trudności związane ze znalezieniem skutecznych leków, które pomogłyby pacjentom w utrzymywaniu abstynencji i/lub w ewentualnym kontrolowaniu ilości wypijanego alkoholu, związane są z wielokierunkowym działaniem etanolu oraz heterogennością uzależnienia alkoholowego.

Na gruncie neurobiologicznym uważa się m.in., że alkohol może wpływać na różne układy neuroprzebieżnikowe, a ponadto proporcje ilości wydzielanych neuroprzebieżników zależą od dawki etanolu. W badaniach doświadczalnych stwierdzono, że względny udział takich przebieżników jak dopamina, kwas γ -aminomasłowy (GABA), serotonina (5-HT) czy glutaminian (zwłaszcza oddziaływujący na receptory kwasu N-metylo-D-asparaginianowego — NMDA) w powstawaniu pozytywnych wzmocnień (poalkoholowa euforia) w przodomózgowiu zależy w znacznym stopniu od ilości obecnego etanolu, gdzie ilość wydzielanej dopaminy i GABA spadała na korzyść glutaminianu działającego poprzez receptory NMDA ze wzrostem dawki alkoholu podanego zwierzętom [12]. Co więcej, poziomy poszczególnych neuroprzebieżników mających udział w powstawaniu objawów związanych

z zespołem odstawienia etanolu (np. dysforia, ból, depresja, lęk, stres) są różne i wyrażają się zmniejszeniem wydzielania dopaminy, peptydów opioidowych, serotoniny czy GABA przy jednoczesnym wzroście ilości glutaminianu zaangażowanego w pobudzenie receptorów typu NMDA [12, 13].

Trudności ze znalezieniem odpowiednich środków farmakologicznych w leczeniu alkoholizmu mogą być więc związane ze zmiennością wydzielania neuroprzekazników (jak i też zmiennością ilości (gęstości) receptorów dla poszczególnych przekazników) i ich korelacji z poszczególnymi objawami działania alkoholu.

W leczeniu uzależnienia alkoholowego związanego z farmakologicznym kontrolowaniem ilości wypijanego alkoholu i/lub utrzymywaniem abstynencji stosuje się obecnie 2 strategie – awersyjną i nieawersyjną. Pierwsza z nich związana jest z tzw. leczeniem awersyjnym, wykorzystującym hamowanie metabolizmu alkoholu etylowego na etapie powstawania aldehydu octowego, a środkami, które wykazują takie właściwości, są disulfiram czy karbimid. Należy wspomnieć, że obecnie środki te są krytykowane ze względu na występowanie wielu efektów ubocznych, a skuteczność ich stosowania jest ciągle przedmiotem badań [14].

Z szerokiej gamy przebadanych potencjalnych leków o właściwościach zmniejszających picie alkoholu i wydłużających okres abstynencji poprzez nieawersyjne oddziaływanie obecnie tylko akamprozat i naltrekson są uważane za leki o udowodnionej skuteczności [7, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22].

Akamprozat jest lekiem, którego mechanizm działania jest nieustalony. Najczęściej uważa się, że w związku z faktem, iż u osób uzależnionych od alkoholu występuje zwiększona gęstość receptorów NMDA, łącznie ze wzrostem udziału tzw. miejsca poliaminowego w podjednostce NR2B tego receptora, akamprozat jako częściowy agonista tej podjednostki ma modulować aktywność receptora NMDA [23]. Należy jednak wspomnieć, że postulowane są także inne mechanizmy działania tego leku m.in. oddziaływanie na kanały wapniowe zależne od potencjału typu L, na receptor GABA (zwłaszcza GABA_B), na receptory metabotropowe dla glutaminianu (zwłaszcza mGluR5) oraz wpływ na poziomy tauryny czy dopaminy [23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33].

Działanie antyalkoholowe naltreksonu, kompetycyjnego antagonisty receptorów opioidowych, ma polegać na hamowaniu pozytywnych wzmocnień wywołanych przez alkohol [34, 35], dając w ten sposób wydłużenie czasu abstynencji [36], chociaż dokładny mechanizm powstawania tych zjawisk nie znalazł jak na razie zadawalającego wyjaśnienia [6, 25, 37, 38, 39].

Należy jednak podkreślić, iż oba te środki nie mogą być stosowane we wszystkich przypadkach. Jest to związane z niejednorodnością (heterogennością) etiopatogenezy uzależnienia alkoholowego [15, 40, 41, 42, 43], w której tak czynniki środowiskowe jak i predyspozycje genetyczne mogą odgrywać istotną rolę [9, 44, 45].

Trzeba również wspomnieć, że skuteczność (wyrażona w proc. utrzymywanej abstynencji) podawania wielomiesięcznego (9-12 miesięcy) akamprozatu (2 g/d) czy naltreksonu (50 mg/d) sięga 60% dla naltreksonu i ok. 30% dla akamprozatu [46]. Tak więc być może heterogenność alkoholizmu związanego z

udziałem różnych mechanizmów neuroprzekaźnikowych w danym momencie choroby jest przyczyną ograniczonej skuteczności stosowanej farmakoterapii tego uzależnienia.

Na tym tle pojawia się możliwość wykorzystania środków pochodzenia roślinnego, które mają zdolność zmniejszenia ilości wypijanego alkoholu, wydaje się obiecujące. W ostatnich latach duże zainteresowanie wzbudzają takie rośliny jak dziurawiec (*Hypericum perforatum* L.), ołownik łatkowaty (kudzu; *Pueraria lobata*), iboga (*Tabernanthe iboga*) czy szalwia czerwonokorzeniowa (*Salvia miltiorrhiza* Bge.) [47, 48, 49, 50].

Wyciąg z dziurawca, szczególnie dzięki aktywnym składnikom takim jak hiperforyna, ma zdolność hamowania picia alkoholu u zwierząt o genetycznie uwarunkowanej preferencji do picia alkoholu [51, 52]. Wiadomo, że ten wyciąg, po jednorazowym podaniu w dawko-zależny sposób (100-400 mg/kg, p.o.) zmniejszył picie 10% roztworu etanolu u szczurów preferujących typu HAD [51]. Podobne efekty otrzymano w badaniach nad wpływem wyciągu z dziurawca na spontaniczne picie etanolu z wolnego wyboru u szczurów preferujących typu cAA [53] oraz u szczurów typu msP [54, 55, 56, 57]. Efekt ten prawdopodobnie nie jest związany z przekaźnictwem 5-HT, ponieważ po zablokowaniu aktywności serotonergicznej przez podawanie neurotoksycznej substancji 5,7-dihydroksytryptaminy (icv, 150 μ g/szczura) szczurom typu sP, działanie wyciągu (250 mg/kg, p.o.) o zawartości 4% hiperforyny na odruch picia 10% alkoholu u tych zwierząt nie uległo zmianie w porównaniu do zwierząt kontrolnych o niezmienionej aktywności serotonergicznej [52]. Z kolei podawanie wyciągu o zawartości hiperforyny do 45% wywołuje hamowanie odruchu picia 10% etanolu u myszy C57BL/6J preferujących alkohol w dawce 125 razy mniejszej niż zwykle otrzymywanego wyciągu *Hypericum perforatum* [58]. Z tego względu oraz z uwagi na wykazanie dużego powinowactwa hiperforyny do receptorów typu dopaminergicznych typu D1 czy D5, a nie do receptorów 5-HT [59], mechanizm antyalkoholowego działania dziurawca może być inny niż serotonergiczny odpowiedzialny za znane działanie przeciwdepresyjne [48]. Mechanizm ten nie został jednak dotychczas jednoznacznie wyjaśniony. Ze względu na występujące podobieństwo niektórych składowych profilu farmakologicznego wyciągu z dziurawca oraz antagonistów receptorów opioidowych wykorzystywanych w leczeniu alkoholizmu, jak np. naltrekson czy nalokson, zwłaszcza wobec pojawienia się efektów synergistycznych po podaniu naltreksonu (0,5 mg/kg, p.o.) i wyciągu z dziurawca (7 mg/kg, p.o.), ostatnio spekuluje się o możliwym, choć raczej niebezpośrednim, opioidowym aspekcie mechanizmu antyalkoholowego działania *Hypericum perforatum* [55, 56, 57].

Innym surowcem roślinnym, który ma zdolność wpływania na ilość wypijanego alkoholu przez zwierzęta doświadczalne, jest ołownik łatkowaty (*Pueraria lobata*), a zwłaszcza wyciąg z jego korzenia (*Radix puerariae*), powszechnie zwany „kudzu”. Podawanie kudzu, zwłaszcza dzięki takim składnikom jak daidzyna, daidzeina oraz pueraryna, może zmniejszać picie alkoholu z wolnego wyboru tak u chomików jak i szczurów wykazujących preferencję do alkoholu [49, 60, 61, 62]. Stwier-

dzono bowiem, że dzięki podawaniu kudzu (1,5 g/kg, i.p.) przez 10 dni chomiki wypijają z wolnego wyboru o 50% mniej 15% alkoholu [63]. Również w naszych własnych badaniach zauważyliśmy, że u szczurów preferujących picie 10% etanolu z wolnego wyboru 21-dniowe podawanie kudzu (500 mg/kg, p.o.) zmniejszyło konsumpcję alkoholu o 82% (Mikołajczak et al.; dane nie publikowane).

Z badań Kuenga i wsp. wynikało, że prawdopodobnie za ten efekt odpowiedzialny jest jeden z izoflawonoidów występujących w tym surowcu, a mianowicie daidzyna, ponieważ chomiki otrzymujące ten związek (150 mg/kg, i.p.) przez 10 dni wykazywały podobne zachowanie związane z odruchem spontanicznego picia alkoholu [64]. Wydaje się, że daidzyna wykazuje powyższe działanie poprzez wpływ na hamowanie metabolizmu etanolu na etapie dehydrogenazy aldehydowej. Zauważono bowiem, że po podaniu jednorazowym tego izoflawonoidu (150 mg/kg, i.p.) i etanolu (1,3 g/kg, i.p.) stężenie aldehydu octowego jest kilka razy wyższe niż w grupie nie otrzymującej daidzyny [63]. Co więcej, prawdopodobnie to zwiększone stężenie aldehydu octowego uczestniczy w kompetycyjnym hamowaniu metabolizmu amin katecholowych w mitochondriach, tym samym zwiększając prawdopodobieństwo powstawania tzw. biogenych aldehydów i ich produktów kondensacji, takich jak salsolinol czy tetrahydropapawerolina [49]. Być może właśnie zwiększona ilość tych powstających związków odpowiada za efekt antyalkoholowy daidzyny, bowiem jak wynika z niektórych badań, istnieje związek między niską zawartością salsolinolu a silną preferencją alkoholową u szczurów typu P, co sprowadza się do poglądu (choć nie zawsze akceptowanego), że te zwierzęta prawdopodobnie piją więcej alkoholu w celu wyrównania fizjologicznych stężeń salsolinolu w jądrze półleżącym (nucleus accumbens) [49, 64].

Wydaje się, że za działanie antyalkoholowe kudzu odpowiedzialne są również inne składniki niż daidzyna. Porównując bowiem wpływ daidzyny podawanej w postaci czystej substancji oraz ekstraktu kudzu (w przeliczeniu na ilość zawartej w nim daidzyny) na hamowanie picia alkoholu przez chomiki stwierdzono, że dawka ekstraktu potrzebna do wywołania tego samego efektu była 10 razy mniejsza w porównaniu do czystej substancji, innymi słowy ekstrakt kudzu działał 10 razy silniej [65]. W dalszych badaniach wykazano, że również inny izoflawonoid występujący w korzeniu *Pueraria lobata* a mianowicie pueraryna (30-100 mg/kg, i.p.) ma również zdolność hamowania picia alkoholu z wolnego wyboru u szczurów typu P i FH nawet do 50% w stosunku do zwierząt kontrolnych [61, 66]. Oceniając wpływ pueraryny (50-150 mg/kg, i.p.) na objawy typu lękowego w zespole odstawienia alkoholowego u szczurów w teście socjalnej interakcji, że związek ten miał zdolność odwracania efektów prołękowych wywoływanych przez etanol, choć dokładny mechanizm tego zjawiska jak na razie nie jest jasny [50].

Interesująca jest też zdolność kudzu wpływania na ekspresję genów wczesnej odpowiedzi w hipokampie. W badaniach bowiem nad wpływem jednorazowego podania ekstraktu *Puerariae radix* (0,3–300 mg/kg, i.p.) u szczurów otrzymujących etanol (2 g/kg, i.p.) na ekspresję genu wczesnej odpowiedzi c-Fos w regionie CA2, CA3 i zakręcie zębatym (dentate gyrus) hipokampa zauważono, że kudzu w dawce

30–300 mg/kg odwracał efekty hamowania wywołanego przez etanol [67]. Tym samym można sądzić, że ekstrakt *Radix puerariae* nie tylko wykazuje działanie antyalkoholowe przez wpływ na odruch picia z wolnego wyboru u zwierząt czy działanie anksjolityczne, ale również przez znoszenie pewnych zmian wywołanych przez neurotoksyczne działanie alkoholu w hipokampie, regionie mózgu zaangażowanym m.in. w procesy pamięci i uczenia [67, 68]. Ostatnio wykazano, że to neuroprotektoryjne działanie pueraryna również wykazuje *in vitro* przeciwko indukowanej przez 1-metylo-4-fenilo-pirydynę (MPP+) śmierci apoptotycznej komórek PC12, poprzez hamowanie kaspazy-3, co może być użyte w hamowaniu rozwoju choroby Parkinsona [69].

Jednakże z uwagi na fakt, iż również stosunkowo niedawno ostatnio wykazano, że izoflawonoidy (daidzyna i pueraryna), które mają być odpowiedzialne za efekty antyalkoholowe kudzu (zmniejszanie ilości wypijanego alkoholu, zmniejszanie symptomów zespołu odstawienia, stymulowanie metabolizmu lipidów wątrobie i działanie antyoksydacyjne przeciwdziałające tym samym negatywnym skutkom alkoholu prowadzącym do stłuszczenia wątroby), mają działać na drodze mechanizmów obwodowych [70, 71], istota działania kudzu i interakcji jego składników z alkoholem nie jest jasna i wymaga dalszych badań.

Innym surowcem roślinnym, który może wpływać na ilość wypijanego alkoholu przez zwierzęta doświadczalne jest iboga (*Tabernanthe iboga*). Wiadomo, że ekstrakty z zewnętrznych części korzenia krzewu iboga mogą wywoływać pobudzenie, halucynacje czy stany zamroczeniowe [48, 72, 73]. Jednakże alkaloid ibogaina, pozyskiwany z tego surowca, chociaż nie pozbawiony powyższych wad, wykazuje interesujące właściwości wpływania na spontaniczny odruch picia alkoholu u szczurów. Stwierdzono bowiem, że w czasie subchronicznego dożołądkowego podawania ibogainy (60 mg/kg, p.o.) ilość spontanicznie wypijanego 10% alkoholu przez szczury typu FH była mniejsza o 40–50% w porównaniu do zwierząt kontrolnych [74]. Wydaje się, że efekt ten nie jest związany z wpływem ibogainy na metabolizm etanolu, ponieważ po jednorazowym dootrzewnowym podaniu omawianego alkaloidu (60 mg/kg, i.p.) i etanolu (2,5 g/kg, i.p.) poziomy alkoholu nie ulegały zmianie [74]. Podobne pozytywne efekty na hamowanie odruchu picia alkoholu u szczurów otrzymano po podawaniu domózgowym ibogainy (szczególnie do pola nakrywki brzusznej), które miałyby zachodzić poprzez wpływ na ekspresję czynnika neurotroficznego GDNF (*glial cell line-derived neurotrophic factor*) [75]. Ale mimo tych korzystnych właściwości, ze względu na często wspomniane uboczne działania ibogainy, jej ewentualne przyszłe stosowanie terapeutyczne wydaje się być ograniczone [73], stąd poszukiwanie w obrębie jej pochodnych, nie posiadających wielu negatywnych cech wyjściowego związku jest interesujące [76, 77, 78]. Pewne nadzieje budzi metabolit ibogainy – noribogaina (12-hydroksyibogamina), która jest przekształcana z wyjściowego alkaloidu poprzez reakcję O-demetylacji [79, 80]. Wiadomo bowiem, że oba związki, mając podobne właściwości stymulujące, które mogłyby być wykorzystane w leczeniu uzależnień, różnią się jednak ryzykiem powstawania objawów niepożądanych. Uważa się, że noribogaina jest bezpieczniejszym związkiem, nie

wywołując drgawkę u szczurów lub słabiej wpływając na wydzielanie kortyzolu [81]. Jednocześnie noribogaina silniej oddziałuje z układem serotonergicznym, jako inhibitor zwrotnego wychwytu tej monoaminy, co łącznie z osiaganiem stosunkowo wysokich stężeń przez noribogainę w mózgu szczura stanowi obiecujący profil jej działania farmakologicznego [79, 80].

Inna pochodną ibogainy jest jej analog — 18-metoksykoronarydyna. Substancja ta po jednorazowym podaniu w dawko-zależny sposób (5-40 mg/kg, i.p.) hamowała spontaniczny odruch picia alkoholu u szczurów typu P [76]. Precyzyjny mechanizm działania antyalkoholowego zarówno ibogainy, jak i jej analogów na razie nie jest znany, choć przypuszcza się, że za ten efekt odpowiedzialne jest zmniejszanie poziomów dopaminy (zwłaszcza w jądrze półleżącym) [81, 82, 83, 84, 85], endogennych opioidów [86, 87], wzrost stężenia serotoniny [80, 88], czy też wpływ na transmisję glutaminianergiczną poprzez receptor NMDA [72]. Według wyników ostatnich badań nie jest wykluczone, że działanie 18-metoksykoronarydyny i jej analogów jest związane z antagonistycznym wpływem na neuronalne receptory nikotynowe (zwłaszcza typu $\alpha 3\beta 4$) w układzie mezolimbicznym [77, 78, 89].

Właściwości hamowania spontanicznego picia alkoholu przez zwierzęta doświadczalne posiada również szalwia czerwonokorzeniowa (*Salvia miltiorrhiza* Bge.). Wiadomo bowiem, że ekstrakt z korzenia tej odmiany szalwii (200 mg/kg, p.o.), zawierający ok. 13% tanszidonu IIa, podawany szczurom preferującym picie alkoholu typu sP, zmniejsza konsumpcję etanolu o 40% [90]. Podobne efekty otrzymano po podawaniu jednorazowym jak i wielokrotnym standaryzowanego ekstraktu *Salvia miltiorrhiza* (występującego pod nazwą IDN5082) w dawce 25–100 mg/kg (p.o.) zawierającego 14,7% tanszidonu IIa u szczurów sP poddanych procedurze zespołu odstawienia [91, 92]. Mechanizm działania ekstraktu szalwi czerwonokorzeniowej jak dotąd nie jest znany. Sugerowano, iż u podstaw działania byłyby procesy związane z hamowaniem absorpcji alkoholu z przewodu pokarmowego [93], ponieważ po podaniu etanolu dożołądkowo [2 g/kg, p.o.] oraz ekstraktu *Salvia miltiorrhiza* (200 mg/kg, p.o.) zauważono około 50% obniżenie poziomów alkoholu etylowego we krwi w stosunku do odpowiedniej kontroli, podczas gdy nie stwierdzono wpływu tego ekstraktu na stężenie alkoholu we krwi szczurów po dootrzewnowym podaniu etanolu (1,5 g/kg, i.p.) [90]. Nie jest również wykluczone, że mechanizm ten ma charakter wpływu na OUN co wynika z obecności miltironu, jednego z tanszidonów wyodrębnionych z korzenia *Salvia miltiorrhiza*, jako słabego częściowego agonisty receptora GABA_A i jego zdolności hamowania objawów zespołu odstawienia alkoholowego u szczurów [94]. Udowodniono bowiem w badaniach *in vitro* z zastosowaniem kultur neuronów pochodzących z hipokampa, że w warunkach ekspozycji tych neuronów na alkohol i jego odstawienie miltiron (1 i 10 μ M) może zmniejszać zwiększoną przez taki układ doświadczalny ekspresję mRNA podjednostki α_4 GABA_A podobnie co do kierunku zmian jak diazepam (10 μ M [94]. Niemniej jednak wyjaśnienie jednoznaczne mechanizmu antyalkoholowego działania szalwi czerwonokorzeniowej wymaga dalszych badań *in vivo*.

Należy podkreślić, że dostępne wyniki badań klinicznych związane z kontrolowaniem picia alkoholu z zastosowaniem omawianych surowców roślinnych są bardzo nieliczne. Sprowadzają się one do korzystnych efektów podczas podawania preparatów dziurawca u alkoholików z chorobą wrzodową i chronicznym nieżytem żołądka [95]. Ponadto w badaniach klinicznych nad efektami działania kudzu, przeprowadzonych w sposób poprawny metodologicznie (randomizacja, podwójna ślepa próba) nie dowiedziono jednoznacznie jego korzystnego działania. I tak, w badaniach przeprowadzonych przez Shebecka i Rindone'a nie stwierdzono wpływu podawania ekstraktu kudzu (1,2 g, dwa razy dziennie przez okres 4 miesięcy) na zmniejszenie składowych związanych z psychologicznymi objawami uzależnienia, być może ze względu na małą liczbę pacjentów włączonych do programu badań [96]. Z kolei, na podstawie ostatnich dostępnych wyników badań klinicznych przeprowadzonych na 14 ochotnikach zaliczanych do grupy pacjentów tzw. pijących szkodliwie („heavy drinkers”), stosując wyciąg kudzu (500 mg kapsułki) zawierający 25% izoflawonoidów (w tym 19% pueraryny, 4% daidzyny oraz 2% daidzeiny), że po 7-dniowym podawaniu tego preparatu zauważono zmniejszenie ilości wypijanego alkoholu mniej więcej o 40% (w tym wypadku piwa) przez uczestników badania [97]. Istnieją również inne przykłady stosowania kudzu z korzystnym efektem, jednakże nie mające charakteru doniesień naukowych [48].

Podsumowując, należy stwierdzić, że omawiane surowce roślinne mają zdolność hamowania picia alkoholu w warunkach doświadczalnych, jednak postulowane mechanizmy odpowiedzialne za to działanie są bardzo różne. Wiadomo, że nie można bezpośrednio przenosić obserwacji uzyskanych w badaniach eksperymentalnych na zwierzętach do praktyki klinicznej, jednakże prowadzenie dalszych eksperymentów pozwoli lepiej zrozumieć właściwości omawianych roślin. Pytanie, czy obiecujące właściwości antyalkoholowe tych surowców roślinnych znajdą zastosowanie w praktyce klinicznej, pozostaje na razie bez odpowiedzi.

PIŚMIENNICTWO

1. www.parpa.pl/download/rozdziall_2002.pdf — Sprawozdanie Rządu Rzeczypospolitej Polskiej, 13.11.2003 — Ocena Realizacji „Ustawy o wychowaniu w trzeźwości i przeciwdziałaniu alkoholizmowi” oraz „Narodowego Programu Profilaktyki i Rozwiązywania Problemów Alkoholowych” w 2002.
2. Melibruda J. Psycho-bio-społeczny model uzależnienia od alkoholu. *Alkoholizm i Narkomania* 1997; 3:277–82.
3. Vetulani J. Uzależnienia lekowe na przełomie wieków. In Bijak M, Lasoń W, eds. *Neuropsychofarmakologia – Dziś i Jutro*. Kraków. Instytut Farmakologii PAN, 2000:263–332.
4. Kranzler HR. Pharmacotherapy of alcoholism: Gaps in knowledge and opportunities for research. *Alcohol Alcohol* 2000; 35:537–47.
5. Anton RF. Pharmacologic approaches to the management of alcoholism. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (Suppl. 20):11–7.
6. O’Leary G, Borrow J, Weiss RD. Opioid antagonists in the treatment of alcohol dependence. *Curr Psychiatry Rep* 2001; 3:484–8.
7. Rosenberg H, Meiville J, McLean PC. Acceptability and availability of pharmacological interventions for substance misuse by British NHS treatment services. *Addiction* 2002; 97:59–65.
8. Hammarberg A, Wennberg P, Beck O, Franck J. A comparison of two intensities of psychological intervention for alcohol dependent patients treated with acamprosate. *Alcohol Alcohol* 2004; 39:251–5.

9. Kenna GA, McGeary JE, Swift RM. Pharmacotherapy, pharmacogenomics, and the future of alcohol dependence treatment, part 1, part 2. *Am J Health Syst Pharm* 2004; 61:2272–8, 2380–8.
10. Pelc I, Hanak C, Baert I, Houtain C, Leheret P, Landron F, Verbanck P. Effect of community nurse follow-up when treating alcohol dependence with acamprosate. *Alcohol Alcohol* 2005; 40:302–7.
11. Verheul R, Leheret P, Geerlings PJ, Koeter MWJ, van der Brink W. Predictors of acamprosate efficacy: results from a pooled analysis of seven European trials including 1485 alcohol-dependent patients. *Psychopharmacology* 2005; 178:167–73.
12. Koob GF, Roberts AJ, Schulteis G, Parsons LH, Heyser CJ, Hyytia P, Merlo-Pich E, Weiss T. Neurocircuitry targets in ethanol reward and dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 1998; 22:3–9.
13. Addolorato G, Leggio L, Abenavoli L, Gasbarrini G. Neurobiochemical and clinical aspects of craving in alcohol addiction: a review. *Addict Behav* 2005; 30:1209–24.
14. Habrat B. Leki stosowane w leczeniu uzależnienia od alkoholu. *Alkoholizm i Narkomania* 2001; 14:137–49.
15. Lesch OM, Riegler A, Gutierrez K, Hertling I, Ramskogler K, Semler B, Zoghalmi A, Benda N, Walter H. The European acamprosate trials: Conclusions for research and therapy. *J Biomed Sci* 2001; 8:89–95.
16. Mason BJ. Treatment of alcohol-dependent outpatients with acamprosate: A clinical review. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: suppl. 20, 42–8.
17. Mason BJ. Acamprosate. *Recent Dev Alcohol* 2003; 16:203–15.
18. Oveman GP, Tetr CJ, Guthrie SK. Acamprosate for adjunctive treatment of alcohol dependence. *Ann Pharmacother* 2003; 37:1090–9.
19. Kiefer F, Wiedemann K. Combined therapy: what does acamprosate and naltrexone combination tell us? *Alcohol Alcohol* 2004; 39:542–7.
20. Kirtize-Topor P, Huas D, Rosenzweig C, Comte S, Paille F, Leheret P. (2004) A pragmatic trial of acamprosate in the treatment of alcohol dependence in primary care. *Alcohol Alcohol* 2004; 39:520–7.
21. Boothby LA, Doering PL. Acamprosate for the treatment of alcohol dependence. *Clin Ther* 2005; 27:695–714.
22. Rubio G, Ponce G, Jimenez R, Jimenez-Arriero MA, Hoenicka J, Palomo T. Clinical predictors of response to naltrexone in alcoholic patients: Who benefits most from treatment with naltrexone? *Alcohol Alcohol* 2005; 40:227–33.
23. Wu J-Y, Jin H, Schloss JV, Faiman MD, Ningaraj NS, Foss T, Chen W. Neurotoxic effect of acamprosate, N-acetyl-homotaurine, in cultured neurons. *J Biomed Sci* 2001; 8:96–103.
24. Dahchour A, De Witte Ph. Ethanol and amino acids in the central nervous system: assessment of the pharmacological actions of acamprosate. *Prog Neurobiol* 2000; 60:343–62.
25. Johnson BA, Ait-Daoud N. Neuropharmacological treatments for alcoholism: scientific basis and clinical findings. *Psychopharmacology* 2000; 149:327–44.
26. Harris BR, Prendergast MA, Gibson DA, Rogers DT, Blanchard JA, Holley RC, Fu MC, Hart SR, Pedigo NW, Littleton JM. Acamprosate inhibits the binding and neurotoxic effects of trans-ACPD, suggesting a novel site of action at metabotropic glutamate receptors. *Alcohol Clin Exp Res* 2002; 26:1779–93.
27. Olive MF. Interactions between taurine and ethanol in the central nervous system. *AminoAcids* 2002; 22:345–57.
28. Harris BR, Gibson DA, Prendergast MA, Blanchard JA, Holley RC, Hart SR, Scotland RL, Foster TC, Pedigo NW, Littleton JM. The neurotoxicity induced by ethanol withdrawal in mature organotypic hippocampal slices might involve cross-talk between metabotropic glutamate type 5 receptors and N-methyl-D-aspartate receptors. *Alcohol Clin Exp Res* 2003; 27:1724–35.
29. Cano-Cebrian MJ, Zornoza-Sabina T, Guerri C, Polache A, Granero L. Acamprosate blocks the increase in dopamine extracellular levels in nucleus accumbens evoked by chemical stimulation of the ventral hippocampus. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 2003; 368:324–7.
30. Nagy J, Horvath C, Farkas S, Kolok S, Szombathelyi Z. NR2B subunit selective NMDA antagonists inhibit neurotoxic effect of alcohol-withdrawal in primary cultures of rat cortical neurons. *Neurochem Int* 2004; 44:17–23.
31. Pierrefiche O, Daoust M, Naassila M. Biphasic effect of acamprosate on NMDA but not on GABA_A receptors in spontaneous rhythmic activity from the isolated neonatal rat respiratory network. *Neuropharmacology* 2004; 47:35–45.

32. Sepulveda J, Oliva P, Contreras E. Neurochemical changes of the extracellular concentrations of glutamate and aspartate in the nucleus accumbens of rats after chronic administration of morphine. *Eur J Pharmacol* 2004; 483:249–58.
33. Spanagel R, Pendyala G, Abarca C, Zghoul T, Sanchis-Segura C, Magnone MC, Lascorz J, Depner M, Holzberg D, Soyka M, Schreiber S, Matsuda F, Lathrop M, Schumann G, Albrecht U. The clock gene *Per2* influences the glutamatergic system and modulates alcohol consumption. *Nat Med* 2005; 11:35–42.
34. O'Malley SS, Jaffe AJ, Chang G, Schottenfeld RS, Meyer RE, Rounsaville B. Naltrexone and coping skills therapy for alcohol dependence: a controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:881–7.
35. Volpicelli JR, Alterman AI, Hayashida M, O'Brien CP. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:876–80.
36. Ziółkowski M, Rybakowski J. Znaczenie naltreksonu w leczeniu uzależnienia alkoholowego. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 1999; 3:10–7.
37. Sinclair JD. Evidence about the use of naltrexone and for different ways of using it in the treatment of alcoholism. *Alcohol Alcohol* 2001; 36:2–10.
38. Ghazland S, Chu K, Kieffer BL, Roberts A J. Lack of stimulant and anxiolytic-like effects of ethanol and accelerated development of ethanol dependence in mu-opioid receptor knockout mice. *Neuropharmacology* 2005; 49:493–501.
39. Lee YK, Park SW, Kim YK, Kim DJ, Jeong J, Myrick H, Kim YH. Effects of naltrexone on the ethanol-induced changes in the rat central dopaminergic system. *Alcohol Alcohol* 2005; 40:297–301.
40. Cloninger CR. Neurogenetic adaptive mechanisms in alcoholism. *Science* 1987; 236:410–6.
41. Cloninger CR, Sigvardsson S, Gilligan SB, von-Knorrning AL, Reich T, Bohman M. Genetic heterogeneity and the classification of alcoholism. *Adv Alcohol Substance Abuse* 1988; 7:3–16.
42. Windle M, Scheit DM. Alcoholic subtypes: are two sufficient? *Addiction* 2004; 99:1508–19.
43. Cardoso JMN, Barbosa A, Ismail F, Pombo S. Neter Alcoholic Typology (NAT). *Alcohol Alcohol* 2006; 41:133–9.
44. Dodd PR, Foley PF, Buckley ST, Eckert AL, Innes DJ. Genes and gene expression in the brain of the alcoholic. *Addict Behav* 2004; 29:1295–309.
45. Worst TJ, Vrana KE. Alcohol and gene expression in the central nervous system. *Alcohol Alcohol* 2005; 40:63–75.
46. Rubio G, Jimenez-Arriero MA, Ponce G, Palomo T. Naltrexone versus acamprosate: one year follow-up of alcohol dependence treatment. *Alcohol Alcohol* 2001; 36:419–25.
47. Carai MAM, Agabio R, Bombardelli E, Bourov J, Gessa GL, Lobina C, Morazzoni P, Pani M, Reali R, Vacca G, Colombo G. Potential use of medicinal plants in the treatment of alcoholism. *Fitoterapia* 2000; 71: Suppl. 1, S38–S42.
48. Rezvani AH, Overstreet DH, Perfumi M, Massi M. Plant derivatives in the treatment of alcohol dependency. *Pharmacol Biochem Behav* 2003; 75:593–606.
49. Keung WM. Anti-dipsotropic isoflavones: the potential therapeutic agents for alcohol dependence. *Med Res Rev* 2003; 23:669–96.
50. Overstreet DH, Keung WM, Rezvani AH, Massi-And M, Lee DY. Herbal remedies for alcoholism promises and possible pitfalls. *Alcohol Clin Exp Res* 2003; 27:177–85.
51. Rezvani AH, Overstreet DH, Yang Y, Clark E. Attenuation of alcohol intake by extract of *Hypericum perforatum* (St. John's Wort) in two different strains of rats. *Alcohol Alcohol* 1999; 34:699–705.
52. Panocka I, Perfumi M, Angeletti S, Ciccocioppo R, Massi M. Effects of *Hypericum perforatum* extract on ethanol intake and behavioral despair: a search for the neurochemical systems involved. *Pharmacol Biochem Behav* 2000; 66:105–11.
53. De Vry J, Maurel S, Schreiber R, de Beun R, Jentsch KR. Comparison of hypericum extracts with imipramine and fluoxetine in animal models of depression and alcoholism. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999; 9:461–8.
54. Perfumi M, Ciccocioppo R, Angeletti S, Cucculelli M, Massi M. Effect of *Hypericum perforatum* extract on alcohol intake in Marchigian Sardinian alcohol-preferring rats. *Alcohol Alcohol* 1999; 34:690–8.
55. Perfumi M, Santoni M, Cippitelli A, Ciccocioppo R, Foldi R, Massi M. *Hypericum perforatum* CO₂ extract and opioid receptor antagonists act synergistically to reduce ethanol intake in alcohol-preferring rats. *Alcohol Clin Exp Res* 2003; 27:1554–62.

56. Perfumi M, Mattioli L, Forti L, Massi M, Ciccocioppo R. Effect of *Hypericum perforatum* CO₂ extract on the motivational properties of ethanol alcohol-preferring rats. *Alcohol Alcohol* 2005; 40:291–6.
57. Perfumi M, Mattioli L, Cuccuelli M, Massi M. Reduction of ethanol intake by chronic treatment with *Hypericum perforatum*, alone or combined with naltrexone in rats. *J Psychopharmacol* 2005; 19:448–54.
58. Wright CW, Gott M, Grayson B, Hanna M, Smith AG, Sunter A, Neull JC. Correlation of hyperforin content of *Hypericum perforatum* (St John's Wort) extracts with their effects on alcohol drinking in C57BL/6J mice: a preliminary study. *J Psychopharmacol* 2003; 17:403–8.
59. Butterweck V, Nahrstedt A, Evans J, Hufeisen S, Rauser L, Savage J, Popadak B, Ernberger P, Roth BL. *In vitro* receptor screening of pure constituents of St. John's wort reveals novel interactions with a number of GPCRs. *Psychopharmacology* 2002; 162:193–202.
60. Keung WM, Lazo O, Kunze L, Vallee BL. Daidzin suppresses alcohol consumption by Syrian golden hamsters without blocking acetaldehyde metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92:8990–3.
61. Overstreet DH, Lee Y-W, Rezvani AH, Pei Y-H, Criswell HE, Janowsky DS. Suppression of alcohol intake after administration of the Chinese herbal medicine, NPI-028, and its derivatives. *Alcohol Clin Exp Res* 1996; 20:221–7.
62. Overstreet DH, Lee DYW, Chen YT, Rezvani AH. The Chinese herbal medicine NPI-028 suppresses alcohol intake in alcohol-preferring rats and monkeys without taste aversion. *Perfusion* 1998; 11:381–90.
63. Keung WM, Vallee BL. Daidzin and daidzein suppress free-choice ethanol intake by Syrian golden hamsters. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90:10008–12.
64. McBride W, Li T-K, Deitrich R, Zimarkin S, Smith BR, Rodd-Henricks ZA. Involvement of acetaldehyde in alcohol addiction. *Alcohol Clin Exp Res* 2002; 26:114–9.
65. Keung WM, Lazo O, Kunze L, Vallee BL. Potentiation of the bioavailability by an extract of *Radix puerariae*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 95:4284–8.
66. Lin RC, Guthrie S, Xie C-Y, Mai K, Lee DY, Lumeng L, Li T-K. Isoflavonoid compounds extracted from *Pueraria lobata* suppress alcohol preference in a pharmacogenetic rat model of alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 1996; 20:659–63.
67. Jang M-H, Shin M-C, Lee T-H, Bahn G-H, Shin H-S, Lim S, Kim E-H, Kim C-J. Effect of *Puerariae radix* on c-fos expression in hippocampus of alcohol-intoxicated juvenile rats. *Biol Pharm Bull* 2003; 26:37–40.
68. Bliss TVP, Collingridge GL. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 1993; 361:31–9.
69. Bo J, Ming BY, Gang LZ, Lei C, Jia AL. Protection by puerarin against MPP⁺-induced neurotoxicity in PC12 cells mediated by inhibiting mitochondrial dysfunction and caspase-3-like activation. *Neurosci Res* 2005; 53:183–8.
70. Benlhabib E, Baker JI, Keyler DE, Singh AK. Kudzu root extract suppresses voluntary intake and alcohol withdrawal symptoms in P rats receiving free access to water and alcohol. *J Med Food* 2004; 7:168–79.
71. Lee JS. Supplementation of *Pueraria radix* water extract on changes of antioxidant enzymes and lipid profile in ethanol-treated rats. *Clin Chim Acta* 2004; 347:121–8.
72. Popik P, Leyer RT, Skolnick P. 100 years of ibogaine: neurochemical and pharmacological actions of a putative antiaddictive drug. *Pharmacol Rev* 1995; 47:235–53.
73. Vastag B. Ibogaine therapy: A 'Vast uncontrolled experiment'. *Science* 2005; 308:345–6.
74. Rezvani AH, Overstreet DH, Lee Y-W. Attenuation of alcohol intake by ibogaine in three strains of alcohol-preferring rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1995; 52:615–20.
75. He DY, McGough NN, Ravindranathan A, Jeanblanc J, Logrip ML, Phamluong K, Janak PH, Ron D. Glial cell line-derived neurotrophic factor mediates the desirable actions of the anti-addiction drug ibogaine against alcohol consumption. *J Neurosci* 2005; 25:619–28.
76. Rezvani AH, Overstreet DH, Ying Y, Banarage UK, Kuehne ME, Maisonneuve IM, Glick SD. Attenuation of alcohol consumption by a novel non-toxic ibogaine analog (18-methoxycoronaridine) in alcohol-preferring rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1997; 58:615–19.
77. Maisonneuve IM, Glick SD. Anti-addictive actions of an iboga alkaloid congener: a novel mechanism for a novel treatment. *Pharmacol Biochem Behav* 2003; 75:607–18.
78. Pace CJ, Glick SD, Maisonneuve IM, He LW, Jokiel PA, Kuehne M, Fleck MW. Novel *iboga* alkaloid congeners block nicotinic receptors and reduce drug self-administration. *Eur J Pharmacol* 2004; 492:159–67.
79. Zubaran C, Shoaib M, Stolerman IP, Pablo J, Mash DC. Noribogaine generalization to the ibogaine stimulus: correlation with noribogaine concentration in rat brain. *Neuropsychopharmacology* 1999; 21:119–26.

80. Baumann MH, Rithman RB, Pablo JP, Mash DC. *In vivo* neurobiological effects of ibogaine and its O-desmethyl metabolite, 12-hydroxyibogamine (noribogaine). *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 297:531–9.
81. Solviter RS, Drust EG, Damoano RP, Conner JD. A common mechanism for lysergic acid, indolealkylamine and phenethylamine hallucinogens: serotonergic mediation of behavioral effects in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1980; 214:231–8.
82. Maisonneuve IM, Keller RW, Glick SD. Interaction between ibogaine, a potential anti-addictive agent and morphine: an *in-vivo* microdialysis study. *Eur J Pharmacol* 1991; 199:35–42.
83. Glick SD, Rossman K, Wang S, Dong N, Keller RW. Local effects of ibogaine on extracellular levels of dopamine and its metabolites in nucleus accumbens and striatum: interaction with d-amphetamine. *Brain Res* 1993; 628:201–8.
84. Glick SD, Kuehne ME, Maisonneuve IM, Banarage UK, Molinari HH. 18-methoxycoronaridine, a novel non-toxic iboga alkaloid congener: effects on morphine and cocaine self administration and on mesolimbic dopamine release in rats. *Brain Res* 1996; 719:29–35.
85. Glick SD, Maisonneuve IS. Mechanisms of antiaddictive actions of ibogaine. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 844:214–26.
86. Deechar CD, Teitler M, Soderlund DM, Bornmann WG, Kuehne ME, Glick SD. Mechanism of action of ibogaine and harmaline congeners based on radioligand binding studies. *Brain Res* 1992; 571:242–7.
87. Reid M, Hsu K, Broderick P, Berger SP. Evidence that ibogaine inhibits dopamine release via a kappa receptor mechanism. *Abstracts. Soc Neurosci* 1994; 20:1676.
88. Broderick P, Phelan FT, Berger SP. Ibogaine alters cocaine-induced biogenic amine and psychostimulant dysfunction but not [³H]GBR-1234 binding to the dopamine transporter protein. *NIDA Res Monogr* 1992; 119:285.
89. Taraschenko OD, Pamchal V, Maisonneuve IM, Glick SD. Is antagonism of alpha3beta4 nicotinic receptors a strategy to reduce morphine dependence? *Eur J Pharmacol* 2005; 513:207–18.
90. Colombo G, Agabio R, Libina C, Reali R, Morazzoni P, Bombardelli E, Gessa GL. *Salvia miltiorrhiza* extract inhibits alcohol absorption, preference and discrimination in sP rats. *Alcohol* 1999; 18:65–70.
91. Brunetti G, Serra S, Vacca G, Lobina C, Morazzoni P, Bombardelli E, Colombo G, Gessa GL, Carai MAM. IDN 5982, a standardized extract of *Salvia miltiorrhiza*, delays acquisition of alcohol drinking behavior in rats. *J Ethnopharmacol* 2003; 85:93–7.
92. Serra S, Vacca G, Tumatis S, Carrucciu A, Morazzoni P, Bombardelli E, Colombo G, Gessa GL, Carai MAM. Anti-relapse properties of IDN 5982, a standardized extract of *Salvia miltiorrhiza*, in alcohol-preferring rats. *J Ethnopharmacol* 2003; 88:249–52.
93. Vacca G, Colombo G, Brunetti G, Melis S, Molinari D, Serra S, Seghizzi R, Morazzoni P, Bombardelli E, Gessa GL, Carai MSA. Reducing effect of *Salvia miltiorrhiza* extracts on alcohol intake: influence of vehicle. *Phytother Res* 2003; 17:537–41.
94. Mostallino MC., Mascia MP., Pisu MG., Busonero F, Talani G, Biggio G. Inhibition by miltirone of up-regulation of GABA_A receptor α_4 subunit mRNA by ethanol withdrawal in hippocampal neurons. *Eur J Pharmacol* 2004; 494:83–90.
95. Krylov AA, Ibatov AN. Experience with hypericum herbal infusion in complex treatment of patients with alcoholism in association with ulcer disease and chronic gastritis. *Lik Sprava* 1993; 29:115–29.
96. Shebeck J, Rindone JP. A pilot study exploring the effect of kudzu root on the drinking habits of patients with chronic alcoholism. *J Altern Complement Med* 2000; 6:45–8.
97. Lukas SE, Penetar D, Berko J, Vicens L, Palmer C, Mallya G, Macklin EA, Lee DYW. An extract of the Chinese herbal root kudzu reduces alcohol drinking by heavy drinkers in a naturalistic setting. *Alcohol Clin Exp Res* 2005; 29:756–62.

PROGRESS IN STUDIES ON MEDICINAL HERBS USE IN TREATMENT OF ALCOHOL DEPENDENCE

P. MIKOŁAJCZAK^{1,2}

¹Department of Pharmacology, Poznań University of Medical Sciences
Rokietnicka 5a, 60-806 Poznań, Poland

²Research Institute of Medicinal Plants in Poznań
Libelta 27, 61-707 Poznań, Poland

Summary

In recent years there has been increasing concern for the use of pharmacotherapy to improve effectiveness of alcoholism treatment. Therefore, findings in the field of medicinal herbs shown to be effective in reducing alcohol intake have raised interest. Recently, such medicinal plants as extracts of St. John's wort (*Hypericum perforatum* L.), kudzu (*Pueraria lobata*), iboga (*Tabernanthe iboga*) or roots of *Salvia miltiorrhiza* Bunge have drawn attention as potential antialcoholic agents. The extract of the common plant *Hypericum perforatum* L. may suppress voluntary alcohol intake in different strains of genetically selected alcohol-preferring animals. It has been shown that the effect of the extract is independent from its antidepressant-like activity and is related to its potential to affect the dopaminergic system. Use of kudzu, particularly its extracts from *Pueraria radix*, is effective in reducing alcohol intake in ethanol-preferring strains of rodents. The mechanism of kudzu action is not fully understood, although it was proposed that the liver mitochondrial monoaminooxidase : aldehyde dehydrogenase 2 pathway is involved in the activity of *Pueraria lobata* leading to decreased serotonin and/or dopamine metabolism. It is also known that ibogaine (one of the indole alkaloids from *Tabernanthe iboga*) and its nontoxic analog (18-methoxycoronardine) may reduce alcohol intake in ethanol preferring rats. *Salvia miltiorrhiza* extract has been demonstrated to decrease voluntary ethanol intake by lowering alcohol absorption from gastrointestinal tract and to minimize the withdrawal symptoms via GABA_A in rats. It should be stressed that published clinical studies on treatment with the plants discussed above have for a long time been scarce and the results are often equivocal.

Key words: kudzu, St. John's wort, iboga, *Salvia miltiorrhiza* extract, animal voluntary ethanol intake, pharmacotherapy for alcohol dependence