

Alkol Kullanım Bozukluğunda Farmakolojik Tedavi Seçenekleri*

Cüneyt Evren¹, Müge Bozkurt²

¹Doç. Dr., ²Psikiyatrist, Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Alkol ve Madde Araştırma Tedavi ve Eğitim Merkezi (AMATEM), İstanbul - Türkiye

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Doç. Dr. Cüneyt Evren, Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Alkol ve Madde Araştırma Tedavi ve Eğitim Merkezi (AMATEM), İstanbul, Türkiye

Telefon / Phone: +90-212-409-1515/2111, Faks / Fax: +90-212-409-1590, Elektronik posta adresi / E-mail address: cuneytevren@yahoo.com

*Alkol Kullanım Bozukluğunda Tedavi Kılavuzu Çalışma Grubu tarafından hazırlanan Alkol Kullanım Bozukluğunda Tedavi Kılavuzu'nun bir bölümünün kısaltılmış halidir.



ALKOL KULLANIM BOZUKLUĞUNDA FARMAKOLOJİK TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Alkol kullanım bozukluğu (AKB) ve alkolle ilişkili diğer sağlık problemleri tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) her yıl 3.3 milyon kişinin zararlı alkol kullanımına bağlı olarak yaşamını yitirdiğini ve tüm ölümlerin %5.9'unun alkol tüketimine bağlı olduğunu bildirmiştir (1). 2010 yılında, alkolle ilişkili maliyetlerin ekonomik yükü 155.8 milyar Euro olarak tahmin edilmektedir ve bunun %60'ı alkol bağımlılığı ile ilişkilendirilmektedir (2).

AKB'da yoksunluk dönemi sona erip ayıklık sağlandıktan sonra ana hedef aşermeyi azaltmak, depreşmeyi önleyerek ayıklığı sürdürmektir (3). Tedavi sürecinde özellikle ciddi AKB olan bütün hastalar farmakolojik tedavi açısından değerlendirilmelidir. AKB'nun tedavisinde dünyada ve ülkemizde onaylı ilaçlar disülfiram, akamprosot, naltrekson ve nalmefendir. Uzun salınımlı naltreksonun henüz Türkiye'de kullanım onayı bulunmamaktadır. Avrupa ve Türkiye'de onaylı olan nalmefen, Türkiye'de yakın zamanda (Kasım 2014) AKB'da alınan alkol miktarını azaltmak için onay almıştır (4-6). Bazı Avrupa ülkelerinde ise baklofen ve sodyum oksibatın onayı bulunmaktadır (7,8). Bu yazıda günümüzde

linik pratikte kullanılmakta olan farmakolojik tedavilerle ilgili çalışmalardan elde edilen bilgiler derlenmiş, bu farmakolojik tedaviler Tablo 1'de özetlenmiştir. Ancak farmakolojik tedaviler ile ilgili araştırma sonuçları değerlendirilirken hemen hepsinde tedavilerin

Tablo 1: Alkol kullanım bozukluğu (AKB) tedavisinde kullanılan ilaçlar

Türkiye'de AKB'da onay almış ilaçlar

- ▲ Disülfiram
- ▲ Naltrekson
- ▲ Akamprosot
- ▲ Nalmefen

Avrupa'da bazı ülkelerde onay almış ilaçlar

- ▲ Baklofen (Fransa'da geçici kullanım önerisi)
- ▲ Sodyum oksibat (Avusturya, İtalya ve Fransa)

AKB için araştırma aşamasındaki ilaçlar

- ▲ Antikonvülzanlar
- ▲ Vareniklin
- ▲ Ondansetron
- ▲ Dopamin reseptör antagonistleri
- ▲ Selektif serotonin geri alım inhibitörleri
- ▲ Memantin
- ▲ Kudzu
- ▲ CB1 reseptör antagonistleri
- ▲ CRF1 antagonistleri
- ▲ Finasterid, mifepriston
- ▲ Prazosin
- ▲ Metadoksin
- ▲ Grelin antagonistleri

psikososyal destekle birlikte kullanıldığı göz önünde bulundurulmalı ve öncelikle hastalara tedavi süresince kendilerine uygun bir psikososyal destek programı içerisinde yer almaları önerilmelidir.

ALKOL KULLANIM BOZUKLUĞUNDA ONAY ALMIŞ TEDAVİLER

Akamprosot

Akamprosot, Türkiye Sağlık Bakanlığı tarafından 2003'te, FDA tarafından 2004 yılında onaylanan bir sentetik glutamat N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonistidir (9). Akamprosot Nucleus Accumbens'te (NAc) oluşan ekstraselüler dopamin artışını engeller (10) ve alkol yoksunluğundaki nörotoksisteye karşı koruyucu rol oynar (11).

Akamprosotla ilgili pek çok sistematik gözden geçirme ve meta-analizin ortak sonucu akamprosotun arındırma sonrasında depresmeyi önlemede yararlı olduğudur (12-17). Bu çalışmalar arasında "National Institute for Health and Clinical Excellence" (NICE) (18) rölatif risk (RR) değerini 0.83 (%95 güvenlik aralığı [GA]=0.77-0.88), Rösner ve arkadaşları ise (12) 0.86 (%95 GA=0.81-0.91) olarak bildirmiştir. Ek bir hasta daha tedavi edebilmek için tedavi başlanması gereken hasta sayısı ise 9-11 olarak hesaplanmıştır (12,13). Yan etki nedeniyle tedaviyi bırakma oranı akamprosot kullananlarda plaseboya göre daha fazla olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (18).

Bir meta-analiz sonucuna göre cinsiyet, başlangıç yaşı, aile öyküsü, anksiyete varlığı, aşerme ve bağımlılık şiddetinden bağımsız olarak akamprosot AKB olan her hasta için etkin bir tedavidir (19). Ancak akamprosata cevapta bazı genetik ve kişisel özelliklerin rol oynadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Örneğin akamprosata verilen yanıtta N-metil-D-aspartat (NMDA) mGluR5 reseptörlerindeki varyasyonların rol oynadığı düşünülmektedir (20). Ayrıca GATA4 (GATA bağlanma proteini 4) geni tarafından kodlanan intronik tek nükleotid polimorfizmi (Single nucleotide polymorphism, SNP) rs13273672 akamprosot kullananlarda depresmeyle ilişkiliyken (21), bunun yanında SNP ile ayıklık süresinin araştırıldığı bir çalışmada

GRIN2B rs2058878 en kuvvetli şekilde olmak üzere, rs2300272 ve rs2058878'in ayıklık süresi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (22).

Akamprosotun gama aminobütirik asit (GABA) ve glutamat sistemlerindeki düzensizlikle ilişkili olan rahatlama aşermesi yaşayan kişilerde daha faydalı olduğu bildirilmektedir (11,23). Yakın zamanda yapılan bir araştırma tedavi başlangıcında yüksek serum glutamat seviyesi olan kişilerde akamprosotun daha etkili olduğunu göstermiştir (24). Ayrıca Lesch tip I ve tip II alkol bağımlıları akamprosattan tip III ve tip IV'ten daha fazla fayda görmektedir (25). Akamprosotun özellikle Lesch tip I alkol bağımlılarında yarar sağlayacağı, aşermenin ise akamprosata yanıtla ilişkili olmadığı öne sürülmüştür (26).

Akamprosot tedavi hedefi tam ayıklık olan hastalarda tedavi hedefi tam ayıklık olmadan içmeyi azaltma olan kişilerden daha faydalıdır (17,27). İlaç etkileşimi çok az olduğu için başka hastalıklar nedeniyle ilaç kullanması gereken kişilerde ayrıca opioid analjezik tedavisi alan hastalar için uygundur (28). Böbreklerden değişmeden atıldığı için hepatotoksiste riski yoktur ancak ciddi düzeyde böbrek yetmezliği olanlarda (kreatinin klirensi<30ml/dk) kullanılmamalıdır (29). Kompanse sirozu olan kişilerde ise kullanılabilir (30).

Akamprosot 333mg'lık tabletler şeklindedir. Oral biyoyararlanımı düşük olduğu için yüksek dozda kullanılmak gerekmektedir (60kg altındaki kişilerde 1332mg, 60kg üstündekilerde 1998mg) (9,31). En sık görülen yan etkisi gastrointestinal yan etkilerdir. Daha az sıklıkta bildirilenler ise karın ağrısı, döküntü, kaşıntı, pareteziler, libido değişiklikleri, konfüzyon ve intihar düşüncesidir (27,32). Tedaviye 3 ile 12 ay arasında değişen sürelerde devam edebileceği bildirilmekle (18,27,33,34) beraber en uygun strateji tedavi süresinin yan etkiler, depresme öyküsü, sosyal ve ailesel özellikler göz önünde bulundurularak doktor ve hasta tarafından belirlenmesidir.

Naltrekson

Naltrekson spesifik olmayan opioid reseptör antagonistidir. Özellikle μ opioid reseptörlerini bloke ederek alkol kullanımı sonrasında ortaya çıkan dopamin artışının azalmasını sağlar ve alkolün ödüllendirici

etkisini azaltır (18,35). Alkol kullanımı sonrasında salgılanan endorfinlerin dopaminerjik etkisini bloke ederek alkolün uyarıcı ve pozitif pekiştirici etkisini azaltır. Ayrıca alkolün sedatif etkisini artırır ve alkol aşermesini azaltır (36).

Naltrekson 1994 yılında alkol bağımlılığında kullanılmak üzere onay almıştır (28). AKB'daki etkinliği kanıt düzeyi A olarak kabul edilmektedir (31). Naltrekson AKB'da depreşme oranını azaltır ve ayıklık süresini uzatır. Meta-analizler plaseboya göre rölatif risk oranını %36 azalttığını göstermiştir. Ek bir hasta daha tedavi edebilmek için tedavi başlanması gereken hasta sayısı ortalama 7'dir ve bu da orta düzeyde bir etki büyüklüğünü işaret etmektedir (27). Naltreksonun ayrıca aşermeyi ve depreşme oluştuğunda içme sıklığını azalttığı gösterilmiştir. Depreşme şiddetini ve oranını azaltmakta ayıklığı sürdürmekten daha etkili gibi durmaktadır (27). Bir meta-analizinde kısa dönem tedavi sürecinde (12-16 hafta) psikoterapi ile birlikte uygulanan 50mg naltreksonun ayıklığı sürdürmede yüksek derecede klinik yarar sağladığı ve plaseboya benzer bir güvenlik profili olduğu ortaya konmuştur (37).

On dokuz çalışmanın meta-analizinde tam ayıklık naltrekson kullanan grupta daha yüksek oranda saptansa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (14). Ancak naltrekson kullananlarda depreşmeye kadar geçen süre daha uzun, içilen gün sayısı, gün başına içilen içki sayısı, tedavi boyunca toplam tüketilen alkol miktarı, gama-glutamyl transferaz (GGT) ve aspartat aminotransferaz (AST) düzeyleri ise daha düşük saptanmıştır (14).

Naltrekson hedefi ayıklığı sağlamaktan çok ağır içiciliğe depreşmeyi ve yüksek düzeyde alkol alımını önlemek olan kişilerde daha faydalıdır (17,27). Ayrıca naltreksonun tedavi sırasında yüksek düzeyde aşerme yaşayanlarda (38-41), ailede AKB öyküsü olanlarda (41-43) ve ağır içiciliği olanlarda daha faydalı olduğu gösterilmiştir (44). Ayrıca μ opioid reseptöründeki polimorfizmin naltrekson tedavisine cevabı etkilediği düşünülmektedir (45). Eğer kişi "G" aleli taşıyorsa μ -opioid reseptöründeki SNP'nin (rs179919 or A118G) naltreksona daha iyi cevapla ilişkili olduğu bildirilmiştir (46).

Naltreksonun daha çok dopamin ve opioid sistemiyle ilişkili olan "ödül aşermesi" yaşayan hastalarda faydalı olduğu düşünülmektedir (23). Babor'un

tipolojisine göre naltrekson A tipi alkol bağımlılarında (daha az ciddi, geç başlangıçlı, aile hikayesi olmayan, daha az psikiyatrik komorbiditesi olanlar) B grubu bağımlılara göre daha başarılıdır (47). Tedavi başlangıcındaki depresyon varlığının ve Lesch tip III ile tip IV bağımlıların naltreksona daha iyi yanıt verdiği bildirilmiştir (26). Cloninger'in tipolojisine göre ise erken başlangıçlı, alkolle ilişkili daha ciddi problemleri olan ve komorbid psikopatolojisi bulunan tip 2 alkol bağımlıları, tip 1 bağımlılara göre naltreksondan daha fazla fayda görmektedir (48).

Komorbid opioid kullanım bozukluğu ve AKB olan hastalar için her iki maddeye karşı da aşermeyi azaltacağından naltrekson avantajlı bir tedavi seçeneğidir. Ancak opioid kullanmaya devam eden ya da opioid analjezik tedaviye ihtiyacı olan hastalar için uygun değildir (28). Ayrıca akut hepatiti, karaciğer yetmezliği ya da naltreksona karşı aşırı duyarlılık öyküsü olan hastalarda kullanılmamalıdır (29).

Naltrekson tedavisine başlamadan önce yoksunluk bulgularının gerilemesi için hastanın son içkisinin üzerinden 3 ile 7 gün geçmiş olması önerilmektedir (27). Tedavi için önerilen doz 50mg/gündür (18). Naltrekson genelde iyi tolere edilmekle birlikte hastaların %10'unda kusma, baş ağrısı, sersemlik, halsizlik, sinirlilik, uykusuzluk ve anksiyete görülebilir (27). Daha nadir olarak göğüs ağrısı, kas ve eklem ağrısı, iştah kaybı, konstipasyon, döküntü, uykusuzluk, artmış susuzluk hissi, depresyon, gecikmiş ejakülasyon görülebilir (29,49). Yüksek dozlarda (300mg/gün) hepatotoksisite bildirilmekle birlikte önerilen 50mg/gün dozunda nadirdir (50). İlaça ortalama 3-6 ay kadar devam edilmesi önerilmektedir ancak tedavi süresine hastayla birlikte karar verilmesi en uygundur (18,34).

İntramuskuler Naltrekson

İlaç uyumunu ve biyoyararlanımı arttırmak için intramuskuler (İM) naltrekson 2006 yılında FDA onayı almıştır, ancak bu formun Türkiye'de onayı yoktur. FDA onayı almış olan İM form 380mg'dır ve ayda bir uygulanması önerilir (28). Açık bir kohort çalışmasında İM naltreksonun birinci basamak tedavide ayıklığı sürdürmede faydalı olduğu görülmüştür (51). Ayrıca İM

naltrekson kullanan hastaların oral naltrekson, akamprosata ve disülfiram kullanan hastalara göre tedavide kalma oranlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır (52). İM naltreksonun ağır içicilik riskini azaltmadığı ancak toplam ayık gün sayısını arttırdığı ve 12 hafta boyunca ayık kalan hasta sayısının 2 kat fazla olduğu saptanmıştır (53). İM formun yan etki profili enjeksiyona bağlı reaksiyonlar dışında oral forma benzer gibi görünmektedir (54).

Naltrekson ve Akamprosata Kombinasyonu

Altmış dört çalışmanın meta-analizinde akamprosata'nın ayıklığı sağlamada, naltreksonun ise ağır içiciliği ve aşermeyi azaltmada daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır (17). Farklı hedef nörotransmitterleri ve etki mekanizmaları olan bu iki ilacın bir arada kullanımından hastalara daha fazla klinik yarar sağlayabileceği düşünülebilir. Kiefer ve arkadaşlarının (55) randomize çift kör ve plasebo kontrollü çalışmasında bu iki ilacın birlikteliğinin tek başına akamprosata tedavisine göre depreşmeyi önlemede daha iyi sonuçlar verirken tek başına naltrekson tedavisine göre istatistiksel üstünlüğü olmadığı saptanmıştır (55). Bu nedenle eğer akamprosata istenilen etki görülmemişse tedaviye naltrekson eklenebileceği belirtilmektedir (33). İki ilacın kombinasyonu güvenlidir ve en sık görülen yan etki ishal ve bulantıdır (33,56).

Her ne kadar akamprosata ve nalmefen kombinasyonunun güvenliği ve etkinliği konusunda halen yapılmış bir çalışma olmamakla beraber, naltreksona benzemesi ve karaciğer üzerine olumsuz etki bildirilmemesi nedeniyle nalmefenin akamprosata ek olarak "gerektiğinde" ya da "düzenli" kullanılabilirliğini düşündürmektedir.

Disülfiram

Disülfiram, alkol metabolizmasının ikinci basamağında yer alan ve asetaldehit asetata çeviren aldehit dehidrojenaz enzimini bloke eder. Bu da alkol alınması durumunda asetaldehit birikimine ve bulantı, kusma, sersemlik, yüz kızarması, baş ağrısı, ishal, nefes darlığı, düzensiz kalp ritmi gibi belirtilere yol açar. Bu durum alkol alımı sonrasında bu olumsuz sonuçlarla

karşılaşacağını bilen kişi için caydırıcı olur. Disülfiram özellikle gözlem (süpervizyon) altında kullanıldığında etkin olmaktadır (57,58).

Disülfiramın alkol alımı ile birlikte ortaya çıkacak yan etkileri hayati olabileceği için yapılan çalışmaların çoğu açık yani hastaların ve hekimin hangi ilacın kullanıldığını bildiği çalışmalardır. Bu durum disülfiramla ilgili verilerin güvenilirliğini azaltmaktadır (18).

Disülfiramın naltrekson, akamprosata ve topiramata göre depreşmeye kadar geçen gün sayısını arttırdığını bildiren çalışmalar vardır (59-61). Ayrıca 12 hafta boyunca kullanılan disülfiramın naltrekson ve akamprosata göre ilk alkol alımına kadar geçen zamanı daha fazla uzatırken, ağır içilen gün sayısını da daha çok azalttığı ortaya konmuştur (62). NICE'in meta-analizinde (18) disülfiramın alkol kullanımına depreşme için plasebodan farklı olmadığı bildirilse de Brewer ve arkadaşları (63) gözlem altında alınan disülfiramın, gözlem altında alınmayan disülfiram ve disülfiram olmayan kontrol grubuna göre tedavide kalmayı arttırdığı ve içmeyi azalttığını bildirmiştir. Başka bir sistematik gözden geçirmede de disülfiramın kısa dönemde ayıklığı sürdürmede, depreşmeye kadar geçen sürede ve içilen gün sayısında plasebodan daha etkili olduğu bildirilmiştir (64).

Güvenlik derecesi daha düşük olduğundan disülfiramın ikinci basamak bir tedavi olarak kabul edilmesi gerektiği (31,65) ve naltrekson ya da akamprosata birlikte kullanılabilirliği bildirilmektedir (31). Akamprosata birlikte günlük olarak gözlem altında kullanılan disülfiramın tek başına akamprosata göre daha etkili olduğu bildirilmiştir (66). Naltrekson ve disülfiram kombinasyonu komorbid psikiyatrik hastalığı olan hastalarda araştırılmış ancak bu ilaç kombinasyonunun naltrekson ve disülfiramın tek başına kullanımına göre herhangi bir üstünlüğü olmadığı saptanmıştır (67-69).

Disülfiram, muhakeme bozukluğu, yüksek düzeyde dürtüsellik ve özkıyım riski olan kişiler için ya da ciddi kardiyak, karaciğer ve solunum problemi olan hastalar için uygun bir seçenek değildir (27). Disülfiramın metabolitlerinden biri dopamini norepinefrine çeviren dopamin beta hidroksilazı da bloke ettiğinden psikotik bozukluğu olan hastalarda bulguları alevlendirebilir (28,70).

Disülfiram 500mg'lık tablet şeklindedir ve önerilen doz günde 250-500mg'dır (27). Disülfiramın alkol alımı kesildikten en az 24 saat sonra başlanması önerilir (18). Özellikle benzodiazepinler, izoniazid, rifampin, metronidazol, varfarin, oral hipoglisemikler, fenitoin, teofilin, trisiklik antidepressanlar ve desipramin gibi 40'tan fazla ilaçla etkileşimi olduğu göz önünde bulundurulmalıdır (29,71). Hafif yan etkileri sersemlik hissi, baş ağrısı, yorgunluk, akneiform döküntüler, impotans ve tat algısında bozulmadır (29,72). Daha ender görülen daha ciddi yan etkileri ise sarılık, hepatit, periferik nöropati, psikoz, konfüzyon, optik nörit, ve kan diskrazileridir (27,28). Disülfiram tedavisi süresince kardiyak ve hepatik yan etkiler yakından izlenmelidir (29). İlaça ortalama 3-6 ay kadar devam edilmesi önerilmektedir ancak tedavi süresine kişisel özellikler göz önünde bulundurularak hastayla birlikte karar verilmesi en uygunudur (18,27,34).

Nalmefen

Nalmefen, "içme risk düzeyi" yüksek olan ancak fiziksel yoksunluk belirtileri bulunmayan ve acil yoksunluk tedavisi gerektirmeyen alkol bağımlısı yetişkin hastalarda alkol tüketimini azaltmak için kullanılmaktadır. Nalmefenle ilgili ayrıntılı bilgiler bu yazının "Ağır içiciliği azaltma (zarar azaltma)" bölümünde yer almaktadır.

AVRUPA BİRLİĞİ ÜLKELERİNDE ONAY ALMIŞ DİĞER TEDAVİLER

Sodyum Oksibat

Gama-hidroksibütirik asitin (GHB) bir formu olan sodyum oksibat Avusturya, İtalya ve Fransa gibi bazı ülkelerde alkol yoksunluğu ve AKB'da kullanım onayı almıştır (73). Sodyum oksibatın alkol gibi davrandığı, aşermeyi ve yoksunluk bulgularını azalttığı düşünülmektedir (74). Ancak hastaların %30-40'ı GHB tedavisine yanıt vermemektedir (75). Bu nedenle GHB ve disülfiram kombinasyonunun kullanıldığı bir çalışmada kombinasyon tedavisinin tek başına GHB tedavisine göre tedavide kalınan gün sayısını ve ayık geçen gün sayısını arttırdığı bildirilmiştir (76). Ancak özellikle

psikiyatrik komorbiditesi ve ek madde kullanımı olan hastalarda sodyum oksibat aşermesi ve sodyum oksibatın kötüye kullanımı görülmektedir (77). Riskler göz önünde bulundurulduğunda AKB'da bu tedavinin birinci basamakta yaygın olarak kullanılması önerilmezken (78), doz önerisine uyum sağlayabilecek hastalarda dikkatli bir izleme kullanılabileceği belirtilmektedir (79).

Baklofen

Baklofen spastisite tedavisinde onay almış bir GABA-B reseptör agonistidir (80) ve anksiyete giderici etkisi vardır (81). Baklofen Fransa'da alkol kullanımını azaltmada ve ayıklığı sağlamada geçici olarak onay almıştır (8).

Ayıklığı sürdürmede, aşermeyi azaltmada (82,83), ayıklığı sürdüremeyenlerde alkol miktarını ve anksiyeteyi azaltmada etkili gibi görünmektedir (82). Plasebo kontrollü çift kör bir çalışmada 30mg ve 60mg baklofen ile plasebo alan her üç grupta alkol tüketimi düşmüş ancak gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (84). Garbutt ve arkadaşlarının (85) plasebo kontrollü çalışmasında da baklofenin aşerme, ayıklık ya da alkol miktarı üzerinde olumlu bir etkisi gözlenmezken, anksiyete puanlarında azalma gözlenmiştir. Baklofenin daha ciddi bağımlılığı olan hasta popülasyonunda daha etkili olduğu, Garbutt ve arkadaşlarının (85) çalışmasına daha hafif düzeydeki hastaların dahil edilmiş olmasının olumsuz sonuçlarla ilişkili olabileceği bildirilmiştir (81). Baklofenin etkinliği ile ilgili sonuçlar karmaşık olsa da AKB olanlarda hatta sirozu olanlarda bile baklofen kullanımı güvenilir gibi görünmektedir (78,83).

ENDİKASYONU OLMAYAN ANCAK ÇALIŞMALARDA OLUMLU BULGULAR SAPTANAN TEDAVİLER

AKB'da kullanım onayları olmasa da bazı farmakolojik tedaviler klinik uygulamada kullanılmaktadır. Bu tedavilerle ilgili çalışmalar arttıkça, elimizdeki veriler de çoğalacak, etkinliğe yönelik değerlendirmeler daha net yapılabilecektir.

Antikonvülzanlar

Bir AMPA-glutamat antagonisti olan **topiramatin** mezolimbik kortikal alandaki dopamin aktivitesini bloke ederek alkolün ödüllendirici etkisini azalttığı düşünülmektedir (86). Yedi randomize kontrollü çalışmanın sistematik gözden geçirmesinde topiramatin en büyük etkisinin ayıklık üzerine olduğu, bunu ağır içiciliği azaltmanın izlediği ancak aşerme üzerine etkisinin olmadığı saptanmıştır (87). Çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada topiramatin ağır içicilerde içme günlerinde tüketilen alkol miktarını ve bireylerin içme sırasında aşermesini azalttığı ancak içme dönemleri dışındaki aşermeye etkili olmadığı gözlenmiştir (88). Ancak topiramatin AKB'da etkinliğinin anlamlı bulunmadığı çalışmalar da mevcuttur (89). Topiramatin AKB'da FDA onayı yoktur ancak Ulusal Alkol Bağımlılığı ve Alkolizm Enstitüsü (National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, NIAAA) güçlü kanıtlardan yola çıkarak topiramatin kullanımını desteklemektedir (50).

Gabapentin eksitatuvar Ca kanallarını inhibe eden ve inhibitör GABA-B reseptörlerini uyaran bir antikonvülzandır (90). Sistematik bir gözden geçirmede gabapentinin ağır içiciliği azalttığı ancak ayıklık, aşerme ve GGT üzerinde etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır (91). Bu gözden geçirmede yer almayan 12 haftalık plasebo kontrollü başka bir çalışmada ise gabapentinin ayıklık oranını arttırdığı ve ağır içiciliği azalttığı bildirilmiştir (92). Aynı çalışmada 1800mg/gün gabapentinin aşerme, uykusuzluk ve disfori üzerindeki olumlu etkisinin 900mg/güne göre daha iyi olduğu, AKB'da özellikle 1800mg/gün gabapentinin bir tedavi seçeneği olabileceği vurgulanmıştır (92).

Karbamazepinin içilen günlerdeki alkol miktarını azalttığı ve ayık alkol bağımlılarında ilk alkol alımına kadar geçen süreyi uzattığı bildirilmiştir (93,94). **Valproat** ile yürütülen çalışmalar da ağır içiciliğe depresmeyi önleyebileceğini ve ayıklığı destekleyebileceğini öngörmektedir (95,96). Ayrıca bipolar duygudurum bozukluğu ve AKB olan hastalar lityumla birlikte valproat kullandıklarında içki içilen günlerdeki alkol miktarında azalma olduğu görülmüştür (97). Soyka ve arkadaşları (31) bu

çalışmaları değerlendirmişler ve karbamazepin için kanıt düzeyinin C, valproat için D olarak kabul edilmesini önermişlerdir. **Okskarbamazepinin** özellikle 1500-1800mg/gün gibi yüksek dozlarda ayıklığı sürdürmede etkin olduğu bildirilmiştir (98). Antikonvülzanların kompulsif aşerme yaşayan kişilerde ayrıca topiramatin ödül aşermesi, gabapentinin ise rahatlama aşermesi yaşayan kişilerde daha faydalı olabileceği düşünülmektedir (99).

Vareniklin

Vareniklin nikotin kullanım bozukluğu tedavisinde FDA onayı almış bir ilaçtır (100). Alkolün negatif etkilerini arttırıp ödüllendirici etkilerini azaltarak alkol kullanım miktarını azaltma potansiyeli olduğu (101) ve aşermeyi azalttığı (102) bildirilmiştir. Sistematik bir gözden geçirmede vareniklinin tedavi üzerinde orta derecede etki büyüklüğü olduğu saptanmıştır (103). Dört çalışmada (100,104-106) vareniklinle alkol tüketiminde azalma görülürken, birinde sadece sigara kullanan grupta alkol kullanımının azaldığı bildirilmiştir (107). Bu çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda vareniklinin ilk alkol alımını engellemekten çok ilk alkol alındıktan sonraki kümülatif alkol alımını azalttığı düşünülmektedir (100,102,104-106).

Ondansetron

Ondansetron bulantı tedavisinde kullanılan seçici bir 5-HT₃ reseptör antagonistidir. Ondansetronla ilgili çalışmalar erken başlangıçlı AKB olan kişilerde içilen alkol miktarını azalttığını ve remisyonu uzattığını göstermiştir (108). Ayrıca serotonin taşıyıcı genin başlatıcı bölgesindeki polimorfizmin ondansetrona cevapta etkili olduğu ve uzun LL aleline sahip olan kişilerde ondansetronun alkol kullanım miktarını azalttığı gösterilmiştir (109). Başka bir deneysel çalışmada da ondansetronun LL 5-HTTLPR genotipine sahip kadınlarda alkol tüketimini azaltabilirken SS/SL 5-HTTLPR genotipine sahip olanlarda etkisiz olduğu bildirilmiştir (110). Ondansetronun ödül aşermesi yaşayan kişilerde daha faydalı olacağı öne sürülmüştür (99).

Dopamin Reseptör Antagonistleri

Dopamin D2 reseptör antagonisti olan **haloperidolün** alkol aşermesini, kullanılan alkol miktarını ve dürtüselliliği azalttığı bildirilmişse de (111) yan etkiler nedeniyle AKB tedavisinde klasik antipsikotiklerin kullanımı kısıtlıdır (112).

Aripiprazolün çift kör karşılaştırmalı bir çalışmada aşermeyi azalttığı bildirilmiştir (113). Ayrıca depresme oranı ve ayık kalınan gün sayısı açısından naltrekson kadar etkili bulunurken, naltrekson aşermeyi aripiprazolden daha fazla azaltmıştır (114). Randomize kontrollü başka bir çalışmada ise ayık geçirilen gün sayısı, ağır içilen günlerin oranı ve ilk içkiye kadar geçen süre açısından aripiprazol plasebodan farklı bulunmasa da içilen gün başına düşen alkol miktarını ve çalışmanın sonunda alkol bağımlılığının şiddetini plasebodan daha fazla azalttığı saptanmıştır (115). On dört gün boyunca kullanılan aripiprazolün de alkolle ilişkili uyarılar karşısında sağ ventral striatumdaki cevabı azalttığı gösterilmiştir (116).

AKB olan ve uyku problemi için **ketiapin** kullanan kişilerin kullanmayanlara göre ayıklık süresi daha uzun olmaktadır (117). Komorbid duygudurum bozukluğu ve şizofrenisi olan AKB hastalarında da aşermeyi, toplam kullanılan alkol miktarını ve psikiyatrik semptom şiddetini azaltmıştır (118). Ayrıca Babor tip B alkol bağımlılığı olan kişilerde aşermeyi azalttığı gösterilmiştir (119). Ketiapinin uzun salınımlı formu ise aşermeyi azaltma ya da ağır içiciliği önlemede etkisiz bulunmuştur (120).

Randomize kontrollü bir çalışma tek doz **olanzapinin** alkolle ilişkili uyarılardan sonra içme isteğini ve kontrol kaybını azalttığını ortaya koymuştur (121). Ayrıca 12 hafta boyunca kullanılan 5mg olanzapinin aşermeyi azalttığı, 2.5mg olanzapinin ise alkol içilen gün sayısını azaltıp, alkol içimi üzerindeki kontrolü artırdığı saptanmıştır (122). Yedi veya daha fazla sayıda DRD4 tekrar aleli açısından homozigot veya heterozigot olan kişilerde olanzapinin alkol kullanımını ve aşermeyi azaltmış daha kısa aleli olan kişilerde ise olanzapinin ise fayda sağlamamıştır (123).

Sonuç olarak dopamin reseptör antagonistleri ile ilgili veriler tam olarak tutarlı olmasa da özellikle AKB ve komorbid psikiyatrik hastalığı olan kişilerde fayda sağlayabileceği kabul edilmektedir (112).

Selektif Serotonin Gerialım İnhibitörleri

Selektif serotonin gerialım inhibitörleri (SSGİ) depresyon ve anksiyete ile ilişkili belirtileri azaltmak için AKB olan hastalarda sıklıkla kullanılmaktadır. İlk çalışmalar bir SSGİ olan **fluoksetinin** aşermeyi ve ağır içiciliği azalttığını ortaya koysa da (124) sonraki plasebo kontrollü bir çalışma fluoksetinin depresyonu olmayan kişilerde içme üzerine etkisi olmadığını göstermiştir (125). Başka bir çalışma ise fluoksetinin aşermeyi azalttığını ancak içme üzerine etkisi olmadığını ortaya koymuştur (126). **Sertralinin** Babor B tipi alkol bağımlılığında yarar sağladığı gösterilmiştir (125,127). Ayrıca deneysel bir çalışmada sertralin SS/SL 5-HTTLPR genotipine sahip kadınlarda alkol tüketimini azaltırken LL 5-HTTLPR genotipine sahip olanlarda yarar sağlamamıştır (110). Randomize kontrollü bir çalışmada ise **fluvoksamin** alkolle ilişkili tedavi hedefleri göz önünde bulundurulduğunda etkisiz bulunmuştur (128).

SSGİ'nin obsesif aşerme yaşayan kişilerde daha faydalı olacağı öne sürülmüştür (99). Ancak genel olarak AKB'nda SSGİ ilk basamakta önerilmemekte, ek bir depresyon ya da anksiyete bozukluğu varsa kullanılabilirliği belirtilmektedir (71).

Kudzu

Kudzu etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber aldehit dehidrojenaz ya da monoaminoksidadasetaldehid yolları üzerinden etki ettiği düşünülen ve bitkisel Çin tıbbında kullanılan bir bitkidir (129). Alkol kullanımından sonra kan alkol seviyesinde hızlı bir düşüşe, santral sinir sistemine daha fazla alkolün ulaşmasına ve ilk içkiden alkolle ilişkili ödüllenenin artmasına neden olmaktadır (130). Çift kör, plasebo kontrollü 4 haftalık bir çalışmada kudzu ağır içicilerde kullanılan alkol miktarını azaltmıştır (131). Ayrıca 7 günlük kudzu kullanımından sonra laboratuvar ortamında tüketilen alkol miktarının düştüğünü gösteren çalışmalar vardır (132,133).

Diğer Tedaviler

CRF antagonistleri ve nöropeptid Y'yi etkileyen ilaçlar AKB tedavisinde araştırmaların devam ettiği

ajanlardır (78). Özellikle CRF 1 antagonistlerinin anksiyöz alkolikler üzerinde olumlu etkileri olabileceği öne sürülmektedir (134). Steroid salınımını inhibe eden **finasterid** ve progesteron antagonisti **mifepriston** hayvan modellerinde alkol tüketimini azaltmıştır (135). Ayrıca finasterid kullanan kişilerde alkol tüketiminin azaldığı (136), mifepristonun da kısa dönemde kullanılan alkol miktarının azalttığı görülmüştür (137).

Alfa-1 adrenerjik antagonist olan **prazosinin** AKB'da strese maruziyet sonrası kullanılan alkol miktarını ve anksiyeteyi azalttığı bildirilirken (138) başka bir çalışma da aşermeyi azalttığını göstermiştir (139). Özellikle posttravmatik stres bozukluğu komorbiditesi varlığında prazosinin etkili olabileceği düşünülmektedir (140,141).

Metadoksin (pirodoksol L-2-pirplidon-5-karboksilat) etanolün ve asetaldehidin üriner atılımını hızlandırmakta (142) ve alkole bağlı karaciğer hasarında görülen bazı biyolojik belirleyicilerde düşüşü sağlamaktadır (143). Metadoksin kullananlarda kontrollere göre tedavide kalma ve ayıklık sürelerinin daha uzun olduğu saptanmıştır (144).

Hayvan modellerinde **CB1 reseptör antagonistleri** alkolün ödüllendirici etkisini ve alkol kullanım miktarını azaltmıştır (145). Ancak insanlarla yapılan çalışmalardan genelde olumsuz sonuçlar elde edilmiştir (146,147). AKB'da görülen hiperglutamaterjik durum göz önünde bulundurularak NMDA reseptör antagonisti olan **memantin** faydalı olabileceği düşünülmüş (50) fakat plasebo kontrollü çalışmalarda memantin fayda sağlamamıştır (148-150). Bazal grelin seviyeleri ile alkol aşermesinin korele olduğunu gösteren çalışmalardan (151) yola çıkarak **grelın antagonistlerinin** AKB'nun tedavisinde kullanımı ile ilgili araştırmalar sürdürülmektedir (50).

AĞIR İÇİCİLİĞİ AZALTMA (ZARAR AZALTMA)

Zarar azaltma stratejisinin mantığı tüketilen alkol miktarındaki ufak bir düşüşün bile alkolün getirdiği yükü azaltacağı (152) ve hastanın kendi seçeceği tedavi hedefi ile tedavi sonucunun daha iyi olacağı öngörülerine dayanmaktadır (153). Alkol kötüye kullanımı ya da bağımlılığı olan kişilerin %78.1'inin hiç tedaviye

başvurmadığı bildirilmiştir (154,155). Hastaların tedavi başvurusundan kaçınmalarının nedenlerinden bir tanesi alkol kullanım miktarını azaltma konusunda istekli iken tam ayıklık konusunda gönülsüz olmalarıdır (156). Zarar azaltmanın tedavi hedefi olarak seçilmesi sorumlu ve daha az şekilde alkol alımının benimsenmesini sağlayabileceği gibi tam ayıklığa giden yolda bir basamak da oluşturabilir (157).

Zarar azaltma stratejilerinin hedeflerinden biri ağır içiciliğin azaltılmasıdır. DSÖ tüm dünya genelinde ağır içicilik oranını %16, ülkemizde ise %0.2 olarak bildirmektedir (158). Ancak ağır içicilik kavramı söz konusu olduğunda ölçütler çalışmalara göre farklılık göstermektedir. Ulusal Alkol Bağımlılığı ve Alkolizm Enstitüsü (National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, NIAAA) kadınlar için tek seferde 4 standart içkiden erkekler için 5 standart içkiden fazla alkol almayı ağır içicilik olarak tanımlar (159). DSÖ ise erkekler için günde 60gr'dan fazla (7.5 standart içki), kadınlar için 40gr'dan fazla (5 standart içkiden fazla) etanol alınmasının ağır içicilik olarak kabul edilmesi gerektiğini bildirmiştir (160). Hastalık Kontrol ve Koruma Merkezleri (Centers for Disease Control and Prevention) erkekler için haftada 14 standart içkiden, kadınlarda 7 standart içkiden fazla tüketilmesini ağır içicilik olarak tanımlanırken (161), Madde Kullanımı ve Ruh Sağlığı Hizmetleri İdaresi (Substance Abuse And Mental Health Services, SAMSHA) (28) son 30 gün içerisinde 5 ya da daha fazla günde tek seferde 5 veya daha fazla içki içilmesi ağır içicilik olarak tanımlamaktadır.

Nalmefen

Nalmefen alkol kullanımını azaltma için ruhsat almış ilk ilaçtır (162). Avrupa Birliği'nde AKB'da onay almıştır ancak Amerika Birleşik Devletleri'nde henüz onayı yoktur (50). Türkiye'de ise 2014 Kasım ayında AKB'nda kullanım için ruhsat almıştır.

Nalmefen de naltrekson gibi bir opioid reseptör antagonistedir. Naltreksondan farklı olarak kappa-opioid reseptöründe kısmi agonistik özelliği vardır, doz bağımlı hepatotoksitesitesi naltreksona göre daha düşüktür (50) ve biyoyararlanımı daha yüksektir (163).

Nalmefenle ilgili yapılan çift kör plasebo kontrollü iki çalışmada nalmefenin ağır içiciliği azalttığı ve ağır içiciliğe depresmeyi önlediği ortaya konmuştur (164,165). Başka bir çift kör plasebo kontrollü çalışmada da nalmefenin ağır içiciliği azaltma konusunda etkili ve güvenli olduğu buna ek olarak karaciğer enzimlerinde de düşüş sağladığı bildirilmiştir (166). Motivasyonel terapi ile birlikte uygulanan nalmefenin plaseboya göre üstünlüğünün saptanmadığı bir çalışma olsa da bunun nedeninin araştırmadaki katılımcıların ayık dönemde olmaları, 3 ayrı doz şeması (5mg, 20mg ve 40mg) uygulanması ve bu gruplardaki kişi sayısının az olması ayrıca izlem süresinin kısa olması ve hızlı doz titrasyonu nedeniyle yan etkilerdeki artış olabileceği vurgulanmıştır (167).

Yakın zamanda yapılan 3 randomize kontrollü çalışmada (ESENSE 1, ESENSE 2, SENSE) hastalara kendilerini risk altında hissettikleri zamanlarda yani "gerektiğinde" nalmefen kullanmaları önerilmiş ve bu tedavi stratejisi "BRENDA" psikososyal destek programı ile birlikte uygulanmıştır. Bu çalışmaların sonucunda nalmefen ağır içilen gün sayısını ve toplam içilen alkol miktarını azaltmış ayrıca karaciğer enzim düzeylerinde iyileşme sağlamıştır (168-170). Bu çalışmalardan ikisinin (168,169) yapılan post-hoc analizinde nalmefenin 6. ayda kullanılan alkol miktarını ve alkol içilen gün sayısını azalttığı (171) ve tedavi başlangıcında alkol alımını azaltmamış olan hastalardaki etkinin genel grubun tümünden daha fazla olduğu görülmüştür (171). Ayrıca nalmefenin tedavi arayışında olmayan alkol bağımlılarında ilk alkol alımından sonra yaşanan aşermeyi azalttığı bildirilmiştir (35).

Nalmefen 18mg'lık tablet şeklindedir. Yapılan çalışmalarda güvenli bulunmuş ve iyi tolere edilmiştir (164,166,168,169,171,172). Düzenli ve aralıklı nalmafen kullanımının tolerasyon ve güvenlik açısından farkı yoktur (173). En sık yan etkileri bulantı, yorgunluk, baş ağrısı, uykusuzluk ve akşamdan kalma hissi olup (167,168) çoğu yan etki tedavi başlangıcında ortaya çıkar ve geçicidir (173). Nalmefen tedavisine ne kadar süre devam edilmesi gerektiği ile ilgili bir öneri bulunmamaktadır. 1 yıllık SENSE çalışmasının (170) sonunda nalmefenin tüketilen alkol miktarında ve ağır içilen gün sayısında azalma sağlamış olması bize nalmefenin en azından 1 yıla kadar

etkin olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda nalmafenin AKB'nda alkolün getirdiği yükü azaltmak ve tedavi açığını kapatmak için yarar sağlayacağı düşünülmektedir. Nalmefen alkol bağımlılığı olan ve yüksek riskli şekilde alkol kullanan ancak fiziksel yoksunluk bulgusu olmayan ve acil yoksunluk tedavisine ihtiyaç duymayan hastalarda sürekli psikososyal destekle birlikte alkol kullanımını azaltmak için kullanılabilecek etkin bir tedavi stratejisi olarak görünmektedir (174). Ayrıca nalmefenle birlikte uygulanan psikososyal desteğin maliyet-etkinlik analizinde nalmafenin avantajlı ve uygun bir tedavi olduğu ve toplum sağlığı açısından olumlu sonuçlar sağladığı vurgulanmıştır (175).

Alkol kullanımını azaltma için onay almış tek farmakolojik tedavi nalmefendir. Dolayısı ile tedavi hedefi ağır içiciliği azaltmak ise kullanılması gereken ilaç nalmefendir. Bununla beraber zarar azaltma stratejisinin önemi göz önünde bulundurularak daha önce yapılan çalışmalarda AKB'da onayı olan ya da olmayan diğer ilaç tedavilerinin ağır içicilik üzerine etkinliği araştırılmıştır. Söz konusu bu ilaç tedavilerinin ağır içiciliği azaltma üzerindeki etkileri ile ilgili veriler aşağıda derlenmiştir. Ancak bu tedavilerin zarar azaltma stratejisindeki etkinliğini değerlendirebilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Naltrekson

Naltrekson ağır içiciliği azaltma ve kontrollü içme konusunda ayıklığı sürdürmekten daha fazla etkilidir (33). Yapılan bir meta-analizinde naltreksonla %38 daha az oranda ağır içiciliğe depresme olduğu bildirilmiştir (14). Elli randomize kontrollü çalışmaya dayanarak naltreksonun ağır içicilik riskini (RR=0.83; %95 GA=0.76-0.90), içilen gün sayısını (ortalama fark [OF]=-3.89; %95 GA=-5.75--2.04) ve kullanılan alkol miktarını (OF=-10.83; %95 GA=-19.69--1.97) azalttığı bildirilmiştir (176). AKB'da ağır içiciliği azaltmada naltreksonun etki büyüklüğü orta düzeydedir (0.15-0.20) (85). Ağır içiciliğe depresme söz konusu olduğunda naltreksonun olumlu yönde önemli bir etkisi olduğu ayrıca içilen gündeki içki sayısı ve ağır içiciliğin olduğu

günlerin azalttığı saptanmıştır (18). Hastaların yoğun aşırme yaşadıkları durumda “gerektiğinde” naltrekson kullanmaları da azalmış alkol alımını sürdürmede etkili bulunmuştur (177-179).

Uzun salınımlı naltreksonla da ağır içilen gün sayısında 6 ay içinde azalma olmuştur (4). Düşük yoğunluklu psikoterapi ile birlikte uygulanan 380mg İM naltreksonun plaseboya göre ağır içicilikte %25 oranında azalma sağladığı, 190mg kullanıldığında ise anlamlı bir fark saptanmadığı bildirilmiştir (54).

Akamprosot

Akamprosot esas olarak ayıklığı sürdürmede etkiyken yapılan bazı meta-analizler hastalarda ağır içiciliği de azalttığını ortaya koymuştur (18,180,181). Yakın zamanda 122 randomize kontrollü çalışma ve 1 kohort çalışması ile yapılan meta-analizin sonucunda da ilginç bir biçimde ağır içiciliği önlemede akamprosot ile naltrekson arasında fark saptanmamıştır (182).

Diğer Tedaviler

Baklofenin alkolün pozitif ödüllendirici etkisini azaltarak kişilerin daha düşük dozda alkol kullanmalarını sağlayabileceği öne sürülmektedir (183). Baklofenin ayıklığı sağlamada ve ayıklığı sağlayamayanlarda kullanılan alkol miktarını azaltmada etkili olduğunu gösteren küçük ölçekli bir çalışma mevcuttur (82).

Antikonvülzanlar da ağır içicilikte ve ağır içilen gün sayısında azalmaktadır (91). Plasebo kontrollü bir çalışmada (184) ve yapılan meta-analizlerde **topiramatin** ağır içiciliği azalttığı görülmüştür (87,182). Ayrıca glutamat kainate reseptörünün GluK1 alt ünitesini kodlayan rs2832407 C alelinin homozigot olduğu ağır içicilerin topiramata daha iyi cevap verdiği bildirilmiştir (185). **Gabapentin** ayıklık oranını arttırmakta ve ağır içiciliği azaltmaktadır (92). Gabapentin ve naltrekson kombinasyonu sadece naltreksonun karşılaştırıldığı bir çalışmada iki ilaç kombinasyonunu kullananlarda sadece naltrekson kullananlara ve plaseboya göre ağır içiciliğe kadar geçen sürenin daha uzun, ağır içilen gün sayısının ve içilen günlerdeki içki miktarının daha az olduğu, ayrıca gabapentinin uyku üzerinde olumlu etkisi olduğu bildirilmiştir (186). Küçük ölçekli bir çalışmada da **aripiprazolün** ağır içilen gün sayısını plaseboya göre anlamlı olarak azalttığı görülmüştür (116).

Kronik gidişi ve getirdiği yük göz önünde bulundurulduğunda AKB tedavisi oldukça önem arz etmektedir. Depreşmeyi önlemeye yönelik ilaç tedavileri kimi hastalarda fayda sağlarken kimilerinde yetersiz olmaktadır. Bu nedenle bir yandan yarar sağlayacak yeni tedavilerin ilgili çalışmalar devam ederken bir yandan da tedavinin kişiselleştirilmesi gündeme gelmekte, hangi ilacın hangi özellikteki hastalarda daha fazla yarar sağlayacağı anlaşılmaya çalışılmaktadır. Bu konudaki araştırmalar arttıkça hastalara kanıta dayalı daha yararlı tedaviler sunulabilecektir.

KAYNAKLAR

1. WHO, World Health Organisation. Global Status Report on Alcohol and Health 2014. http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/msb_gsr_2014_1.pdf?ua=1 Erişim: 23.11.15.
2. Rehm J, Shield KD. Alcohol consumption, alcohol dependence and attributable burden of disease in Europe. Centre for Addiction and Mental Health. 2012.
3. Crowley P. Long-term drug treatment of patients with alcohol dependence. Australian Prescriber 2015; 38:41-43.
4. Mann K. Pharmacotherapy of alcohol dependence: a review of the clinical data. CNS Drugs 2004; 18:485-504. [CrossRef]
5. Niciu MJ, Arias AJ. Targeted opioid receptor antagonists in the treatment of alcohol use disorders. CNS Drugs 2013; 27:777-787. [CrossRef]
6. Evren C. Nalmefene for Reduced-Risk Drinking: it is not Only Fancy Term For Harm Reduction. Dusunen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences 2014; 27:275-280.
7. Mirijello A, Caputo F, Vassallo G, Rolland B, Tarli C, Gasbarrini A, Addolorato G. GABAB Agonists for the Treatment of Alcohol Use Disorder. Curr Pharm Des 2015; 21: 3367-72. [CrossRef]
8. Reynaud M. Baclofen SAGA: From myths to evidence. ECNP Berlin, 21 October 2014. http://www.ecnp.eu/presentationpdfs/7/S_23_04.pdf

9. Evren C. Alcohol craving, glutamate and acamprosate. *Dusunen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences* 2012; 25:189-197.
10. Cano-Cebrian MJ, Zornoza-Sabina T, Guerri C, Polache A, Granero L. Acamprosate blocks the increase of dopamine extracellular levels in nucleus accumbens evoked by chemical stimulation of the ventral hippocampus. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2003; 368:324-327. **[CrossRef]**
11. Mann K, Kiefer F, Spanagel R, Littleton J. Acamprosate: recent findings and future research directions. *Alcohol Clin Exp Res* 2008; 32:1105-1110. **[CrossRef]**
12. Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Lehert P, Vecchi S, Soyka M. Acamprosate for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 9:CD004332. **[CrossRef]**
13. Slattery J, Chick J, Cochrane M, Craig J, Godfrey C, Kohli H. Prevention of relapse in alcohol dependence. *Health Technology Assessment Report 3*. Glasgow: Health Technology Board for Scotland. 2003.
14. Bouza C, Angeles M, Mu-oz A, Amate JM. Efficacy and safety of naltrexone and acamprosate in the treatment of alcohol dependence: a systematic review. *Addiction* 2004; 99:811-828. **[CrossRef]**
15. Kranzler HR, Van Kirk J. Efficacy of naltrexone and acamprosate for alcoholism treatment: a meta-analysis. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25:1335-1341. **[CrossRef]**
16. Mann K, Lehert P, Morgan MY. The efficacy of acamprosate in the maintenance of abstinence in alcohol-dependent individuals: results of a meta-analysis. *Alcohol Clin Exp Res* 2004; 28: 51-63. **[CrossRef]**
17. Maisel NC, Blodgett JC, Wilbourne PL, Humphreys K, Finney JW. Meta-analysis of naltrexone and acamprosate for treating alcohol use disorders: when are these medications most helpful? *Addiction* 2013; 108:275-293. **[CrossRef]**
18. NICE, National Institute for Health and Clinical Excellence. Alcohol dependence and harmful alcohol use. NICE clinical guideline 115. London: National Institute for Health and Clinical Excellence. 2011
19. Verheul R, Lehert P, Geerlings PJ, Koeter MW, van den Brink W. Predictors of acamprosate efficacy: results from a pooled analysis of seven European trials including 1485 alcohol-dependent patients. *Psychopharmacology* 2005; 178:167-173. **[CrossRef]**
20. Blednov YA, Harris RA. Metabotropic glutamate receptor 5 (mGluR5) regulation of ethanol sedation, dependence and consumption: relationship to acamprosate actions. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2008; 11:775-793. **[CrossRef]**
21. Kiefer F, Witt SH, Frank J, Richter A, Treutlein J, Lemenager T, Nöthen MM, Cichon S, Batra A, Berner M, Wodarz N, Zimmermann US, Spanagel R, Wiedemann K, Smolka MN, Heinz A, Rietschel M, Mann K. Involvement of the atrial natriuretic peptide transcription factor GATA4 in alcohol dependence, relapse risk and treatment response to acamprosate. *Pharmacogenomics J* 2011; 11:368-374. **[CrossRef]**
22. Karpyak VM, Biernacka JM, Geske JR, Jenkins GD, Cunningham JM, Rüegg J, Kononenko O, Leontovich AA, Abulseoud OA, Hall-Flavin DK, Loukianova LL, Schneekloth TD, Skime MK, Frank J, Nöthen MM, Rietschel M, Kiefer F, Mann KF, Weinshilboum RM, Frye MA, Choi DS. Genetic markers associated with abstinence length in alcohol-dependent subjects treated with acamprosate. *Transl Psychiatry* 2014; 4:e462. **[CrossRef]**
23. Verheul R, van den Brink W, Geerlings P. A three-pathway psychobiological model of craving for alcohol. *Alcohol Alcohol* 1999; 34:197-222. **[CrossRef]**
24. Nam HW, Karpyak VM, Hinton DJ, Geske JR, Ho AM, Prieto ML, Biernacka JM, Frye MA, Weinshilboum RM, Choi DS. Elevated baseline serum glutamate as a pharmacometabolomic biomarker for acamprosate treatment outcome in alcohol-dependent subjects. *Transl Psychiatry* 2015; 5:e621. **[CrossRef]**
25. Lesch OM, Walter H. Subtypes of alcoholism and their role in therapy. *Alcohol Alcohol Suppl* 1996; 31:63-67. **[CrossRef]**
26. Kiefer F, Helwig H, Tarnaske T, Otte C, Jahn H, Wiedemann K. Pharmacological relapse prevention of alcoholism: clinical predictors of outcome. *Eur Addict Res* 2005; 11:83-91. **[CrossRef]**
27. AGDHA, Australian Government Department of Health and Ageing. Guidelines for the treatment of alcohol problems. http://www.drugsandalcohol.ie/20201/1/Gudelines_for_treatment_of_alcohol_problems.pdf. Erişim: Eylül 3, 2015.
28. SAMSHA, Substance Abuse and Mental Health Services Administration and National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. Medication for the Treatment of Alcohol Use Disorder: A Brief Guide. HHS Publication No. (SMA) 15-4907. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2015.
29. SAMSHA, Substance Abuse and Mental Health Service Administration. Incorporating Alcohol Pharmacotherapies Into Medical Practice. Treatment Improvement Protocol 49. HHS Publication No. (SMA) 12-4389. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration; 2009.
30. Borro P, Leone S, Testino G. Liver disease and hepatocellular carcinoma in alcoholics: the role of anticraving therapy. *Curr Drug Targets* 2015 (Baskıda).

31. Soyka M, Kranzler HR, Berglund M, Gorelick D, Hesselbrock V, Johnson BA, Möller HJ; WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Substance Use Disorders. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for biological treatment of substance use and related disorders, Part 1: Alcoholism. *World J Biol Psychiatry* 2008; 9:6-23. **[CrossRef]**
32. Witkiewitz K, Saville K, Hamreus K. Acamprostate for treatment of alcohol dependence: mechanisms, efficacy, and clinical utility. *Ther Clin Risk Manag* 2012; 8:45-53. **[CrossRef]**
33. Multidisciplinary Guideline Development GGZ [Dutch Mental Health Association]. Multidisciplinary Guideline, Alcohol Use Disorders. Trimbo Institute. 2009.
34. Lingford-Hughes AR, Welch S, Peters L, Nutt DJ. With Expert Reviewersgroup. BAP updated guidelines: evidence-based guidelines for the pharmacological management of substance abuse, harmful use, addiction and comorbidity: recommendations from BAP *J Psychopharmacology* 2012; 26: 899-952. **[CrossRef]**
35. Drobos DJ, Anton RF, Thomas SE, Voronin K. Effects of naltrexone and nalmefene on subjective response to alcohol among non-treatment-seeking alcoholics and social drinkers. *Alcohol Clin Exp Res* 2004; 28:1362-1370. **[CrossRef]**
36. Johnson BA. Update on neuropharmacological treatments for alcoholism: scientific basis and clinical findings. *Biochem Pharmacol* 2008; 75:34-56. **[CrossRef]**
37. Jarosz J, Miernik K, Wąchal M, Walczak J, Kruppl G. Naltrexone (50 mg) plus psychotherapy in alcohol-dependent patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2013;39:144-160. **[CrossRef]**
38. Jaffe AJ, Rounsaville B, Chang G, Schottenfeld RS, Meyer RE, O'Malley SS. Naltrexone, relapse prevention, and supportive therapy with alcoholics: an analysis of patient treatment matching. *J Consult Clin Psychol* 1996; 64:1044-1053. **[CrossRef]**
39. 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; 49:881-887. **[CrossRef]**
40. Volpicelli JR, Clay KL, Watson NT, O'Brien CP. Naltrexone in the treatment of alcoholism: predicting response to naltrexone. *J Clin Psychiatry* 1995; 56(Suppl.7):39-44.
41. Monterosso JR, Flannery BA, Pettinati HM, Oslin DW, Rukstalis M, O'Brien CP, Volpicelli JR. Predicting treatment response to naltrexone: the influence of craving and family history. *Am J Addict* 2001; 10:258-268. **[CrossRef]**
42. Rubio G, Ponce G, Rodriguez-Jiménez R, Jiménez-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; 40:227-233. **[CrossRef]**
43. Krishnan-Sarin S, Krystal JH, Shi J, Pittman B, O'Malley SS. Family history of alcoholism influences naltrexone-induced reduction in alcohol drinking. *Biol Psychiatry* 2007; 62:694-697. **[CrossRef]**
44. Davidson D, Wirtz PW, Gulliver SB, Longabaugh R. Naltrexone's suppressant effects on drinking are limited to the first 3 months of treatment. *Psychopharmacology (Berl)* 2007; 194:1-10. **[CrossRef]**
45. Anton RF, Oroszi G, O'Malley S, Couper D, Swift R, Pettinati H, Goldman D. An evaluation of mu-opioid receptor (OPRM1) as a predictor of naltrexone response in the treatment of alcohol dependence: results from the Combined Pharmacotherapies and Behavioral Interventions for Alcohol Dependence (COMBINE) study. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65:135-144. **[CrossRef]**
46. Berrettini W. Opioid pharmacogenetics of alcohol addiction. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013; 3. **[CrossRef]**
47. Bogenschutz MP, Scott Tonigan J, Pettinati HM. Effects of alcoholism typology on response to naltrexone in the COMBINE study. *Alcohol Clin Exp Res* 2009; 33:10-18. **[CrossRef]**
48. Kiefer F, Jiménez-Arriero MA, Klein O, Diehl A, Rubio G. Cloninger's typology and treatment outcome in alcohol-dependent subjects during pharmacotherapy with naltrexone. *Addict Biol* 2008; 13:124-129. **[CrossRef]**
49. Fishman MJ, Mee-Lee D, Shulman GD, Kolodner G, Wilford BB, eds. ASAM Patient Placement Criteria: Supplement on Pharmacotherapies for Alcohol Use Disorders. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins; 2010.
50. Swift RM, Aston ER. Pharmacotherapy for alcohol use disorder: current and emerging therapies. *Harv Rev Psychiatry* 2015; 23:122-133. **[CrossRef]**
51. Lee JD, Grossman E, Huben L, Manseau M, McNeely J, Rotrosen J, Stevens D, Gourevitch MN. Extended-release naltrexone plus medical management alcohol treatment in primary care: findings at 15 months. *J Subst Abuse Treat* 2012; 43:458-462. **[CrossRef]**
52. Bryson WC, McConnell J, Korthuis PT, McCarty D. Extended-release naltrexone for alcohol dependence: persistence and healthcare costs and utilization. *Am J Manag Care* 2011; 17(Suppl.8):222-234.
53. Kranzler HR, Wesson DR, Billot L. Naltrexone depot for treatment of alcohol dependence: a multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Alcohol Clin Exp Res* 2004; 28:1051-9. **[CrossRef]**

54. Garbutt JC, Kranzler HR, O'Malley SS, Gastfriend DR, Pettinati HM, Silverman BL, Loewy JW, Ehrich EW, Vivitrex Study Group. Efficacy and tolerability of long-acting injectable naltrexone for alcohol dependence: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293:1617-1625. **[CrossRef]**
55. Kiefer F, Jahn H, Tarnaske T, Helwig H, Briken P, Holzbach R, Kämpf P, Stracke R, Baehr M, Naber D, Wiedemann K. Comparing and combining naltrexone and acamprosate in relapse prevention of alcoholism: a double-blind, placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60:92-99. **[CrossRef]**
56. Kiefer F, Wiedeman K. Combined therapy: what does acamprosate and naltrexone combination tell us? *Alcohol Alcohol* 2004; 39:542-547. **[CrossRef]**
57. Krampe H, Ehrenreich H. Supervised disulfiram as adjunct to psychotherapy in alcoholism treatment. *Curr Pharm Des* 2010; 16:2076-2090. **[CrossRef]**
58. Caputo F, Vignoli T, Grignaschi A, Cibir M, Addolorato G, Bernardi M. Pharmacological management of alcohol dependence: from mono-therapy to pharmacogenetics and beyond. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014; 24:181-191. **[CrossRef]**
59. De Sousa A, De Sousa A. A one-year pragmatic trial of naltrexone vs disulfiram in the treatment of alcohol dependence. *Alcohol Alcohol* 2004; 39:528-531. **[CrossRef]**
60. de Sousa A, de Sousa A. An open randomized study comparing disulfiram and acamprosate in the treatment of alcohol dependence. *Alcohol Alcohol* 2005; 40:545-548. **[CrossRef]**
61. De Sousa AA, De Sousa J, Kapoor H. An open randomized trial comparing disulfiram and topiramate in the treatment of alcohol dependence. *J Subst Abuse Treat* 2008; 34:460-463. **[CrossRef]**
62. Laaksonen E, Koski-Jännes A, Salaspuro M, Ahtinen H, Alho H. A randomized, multicentre, open-label, comparative trial of disulfiram, naltrexone and acamprosate in the treatment of alcohol dependence. *Alcohol Alcohol* 2008; 43:53-61. **[CrossRef]**
63. Brewer C, Meyers RJ, Johnsen J. Does disulfiram help to prevent relapse in alcohol abuse? *CNS Drugs* 2000; 14:329-341. **[CrossRef]**
64. Jørgensen CH, Pedersen B, Tønnesen H. The efficacy of disulfiram for the treatment of alcohol use disorder. *Alcohol Clin Exp Res* 2011; 35:1749-1758. **[CrossRef]**
65. European Federation of addiction Societies (EUFAS). Good Practise Recommendation. Alcohol misuse: screening, diagnosis and treatment According to the "Clinical practice recommendations" method, 2015.
66. Besson J, Aeby F, Kasas A, Lehert P, Potgieter A. Combined efficacy of acamprosate and disulfiram in the treatment of alcoholism: a controlled study. *Alcohol Clin Exp Res* 1998; 22:573-579. **[CrossRef]**
67. Petrakis IL, Poling J, Levinson C, Nich C, Carroll K, Rounsaville B; VA New England VISN I MIRECC Study Group. Naltrexone and disulfiram in patients with alcohol dependence and comorbid psychiatric disorders. *Biol Psychiatry* 2005; 57:1128-1137. **[CrossRef]**
68. Petrakis IL, Nich C, Ralevski E. Psychotic spectrum disorders and alcohol abuse: a review of pharmacotherapeutic strategies and a report on the effectiveness of naltrexone and disulfiram. *Schizophr Bull* 2006; 32:644-654. **[CrossRef]**
69. Petrakis IL, Poling J, Levinson C, Nich C, Carroll K, Ralevski E, Rounsaville B. Naltrexone and disulfiram in patients with alcohol dependence and comorbid post-traumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2006; 60:777-783. **[CrossRef]**
70. Chick J. Safety issues concerning the use of disulfiram in treating alcohol dependence. *Drug Saf* 1999; 20:427-435. **[CrossRef]**
71. National Board of Health, Danish Center for Evaluation and Health Technology Assessment. Treatment of alcohol dependence – a Health Technology Assessment Copenhagen: National Board of Health, Danish Center for Evaluation and Health Technology Assessment, 2006; 8(2).
72. Antabuse (disulfiram) prescription drug label. U.S. National Library of Medicine Web site. <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=f0ca0e1f-9641-48d5-9367-e5d1069e8680>. Published August 2014. Erişim Eylül 2, 2015.
73. Keating GM. Sodium oxybate: a review of its use in alcohol withdrawal syndrome and in the maintenance of abstinence in alcohol dependence. *Clin Drug Investig* 2014; 34:63-80. **[CrossRef]**
74. Addolorato G, Castelli E, Stefanini GF, Casella G, Caputo F, Marsigli L, Bernardi M, Gasbarrini G. An open multicentric study evaluating 4-hydroxybutyric acid sodium salt in the medium-term treatment of 179 alcohol dependent subjects. *Alcohol Alcohol* 1996; 31:341-345. **[CrossRef]**
75. Addolorato G, Cibir M, Caputo F, Capristo E, Gessa GL, Stefanini GF, Gasbarrini G. Gamma-hydroxybutyric acid in the treatment of alcoholism: dosage fractioning utility in non-responder alcoholic patients. *Drug Alcohol Depend* 1998; 53:7-10. **[CrossRef]**
76. Maremmani AG, Pani PP, Rovai L, Pacini M, Dell'Osso L, Maremmani I. Long-term γ -hydroxybutyric acid (GHB) and disulfiram combination therapy in GHB treatment-resistant chronic alcoholics. *Int J Environ Res Public Health* 2011; 8:2816-2827. **[CrossRef]**

77. Skala K, Caputo F, Mirijello A, Vassallo G, Antonelli M, Ferrulli A, Walter H, Lesch O, Addolorato G. Sodium oxybate in the treatment of alcohol dependence: from the alcohol withdrawal syndrome to the alcohol relapse prevention. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 15:245-257. [\[CrossRef\]](#)
78. Addolorato G, Caputo F, Capristo E, Stefanini GF, Gasbarrini G. Gamma-hydroxybutyric acid efficacy, potential abuse, and dependence in the treatment of alcohol addiction. *Alcohol* 2000; 20:217-222. [\[CrossRef\]](#)
79. Soyka M, Lieb M. Recent developments in pharmacotherapy of alcoholism. *Pharmacopsychiatry* 2015; 48:123-135. [\[CrossRef\]](#)
80. Brennan JL, Leung JG, Gagliardi JP, Rivelli SK, Muzyk AJ. Clinical effectiveness of baclofen for the treatment of alcohol dependence: a review. *Clin Pharmacol* 2013; 5:99-107.
81. Addolorato G, Leggio L. Safety and efficacy of baclofen in the treatment of alcohol-dependent patients. *Curr Pharm Des* 2010; 16:2113-2117. [\[CrossRef\]](#)
82. Addolorato G, Caputo F, Capristo E, Domenicali M, Bernardi M, Janiri L, Agabio R, Colombo G, Gessa GL, Gasbarrini G. Baclofen efficacy in reducing alcohol craving and intake: a preliminary double-blind randomized controlled study. *Alcohol* 2002; 37:504-508. [\[CrossRef\]](#)
83. Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Vonghia L, Mirijello A, Abenavoli L, D'Angelo C, Caputo F, Zambon A, Haber PS, Gasbarrini G. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study. *Lancet* 2007; 370:1915-1922. [\[CrossRef\]](#)
84. Morley KC, Baillie A, Leung S, Addolorato G, Leggio L, Haber PS. Baclofen for the treatment of alcohol dependence and possible role of comorbid anxiety. *Alcohol* 2014; Sep 21. (Basimda)
85. Garbutt JC, Kampov-Polevoy AB, Gallop R, Kalka-Juhl L, Flannery BA. Efficacy and safety of baclofen for alcohol dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Alcohol Clin Exp Res* 2010; 34:1849-1857. [\[CrossRef\]](#)
86. Johnson BA, Ait-Daoud N, Akhtar FZ, Ma JZ. Oral topiramate reduces the consequences of drinking and improves the quality of life of alcohol-dependent individuals: a randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61:905-912. [\[CrossRef\]](#)
87. Blodgett JC, Del Re AC, Maisel NC, Finney JW. A meta-analysis of topiramate's effects for individuals with alcohol use disorders. *Alcohol Clin Exp Res* 2014; 38:1481-1488. [\[CrossRef\]](#)
88. Miranda R Jr, MacKillop J, Treloar H, Blanchard A, Tidey JW, Swift RM, Chun T, Rohsenow DJ, Monti PM. Biobehavioral mechanisms of topiramate's effects on alcohol use: an investigation pairing laboratory and ecological momentary assessments. *Addict Biol* 2014. [\[CrossRef\]](#)
89. Likhitsathian S, Uttawichai K, Booncharoen H, Wittayanookulluk A, Angkurawaranon C, Srisurapanont M. Topiramate treatment for alcoholic outpatients recently receiving residential treatment programs: a 12-week, randomized, placebo-controlled trial. *Drug Alcohol Depend* 2013; 133:440-446. [\[CrossRef\]](#)
90. Myrick H, Malcolm R, Randall PK, Boyle E, Anton RF, Becker HC, Randall CL. A double-blind trial of gabapentin versus lorazepam in the treatment of alcohol withdrawal. *Alcohol Clin Exp Res* 2009; 33:1582-1588. [\[CrossRef\]](#)
91. Pani PP, Trogu E, Pacini M, Maremmi I. Anticonvulsants for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2:CD008544. [\[CrossRef\]](#)
92. Mason BJ, Quello S, Goodell V, Shadan F, Kyle M, Begovic A. Gabapentin treatment for alcohol dependence: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2014; 174:70-77. [\[CrossRef\]](#)
93. Mueller TI, Stout RL, Rudden S, Brown RA, Gordon A, Solomon DA, Recupero PR. A double-blind, placebo-controlled pilot study of carbamazepine for the treatment of alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 1997; 21:86-92. [\[CrossRef\]](#)
94. Malcolm R, Myrick H, Roberts J, Wang W, Anton RF, Ballenger JC. The effects of carbamazepine and lorazepam on single versus multiple previous alcohol withdrawals in an outpatient randomized trial. *J Gen Intern Med* 2002; 17:349-355. [\[CrossRef\]](#)
95. Brady KT, Myrick H, Henderson S, Coffey SF. The use of divalproex in alcohol relapse prevention: a pilot study. *Drug Alcohol Depend* 2002; 67:323-330. [\[CrossRef\]](#)
96. Longo LP, Campbell T, Hubatch S. Divalproex sodium (Depakote) for alcohol withdrawal and relapse prevention. *J Addict Dis* 2002; 21:55-64. [\[CrossRef\]](#)
97. Salloum IM, Cornelius JR, Daley DC, Kirisci L, Himmelhoch JM, Thase ME. Efficacy of valproate maintenance in patients with bipolar disorder and alcoholism: a double-blind placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62:37-45. [\[CrossRef\]](#)
98. Martinotti G, Di Nicola M, Romanelli R, Andreoli S, Pozzi G, Moroni N, Janiri L. High and low dosage oxcarbazepine versus naltrexone for the prevention of relapse in alcohol-dependent patients. *Hum Psychopharmacol* 2007; 22:149-156. [\[CrossRef\]](#)
99. Martinotti G, Di Nicola M, Tedeschi D, Callea A, Di Giannantonio M, Janiri L; Craving Study Group. Craving Typology Questionnaire (CTQ): a scale for alcohol craving in normal controls and alcoholics. *Compr Psychiatry*. 2013; 54:925-932. [\[CrossRef\]](#)
100. Fucito LM, Toll BA, Wu R, Romano DM, Tek E, O'Malley SS. A preliminary investigation of varenicline for heavy drinking smokers. *Psychopharmacology (Berl)* 2011; 215:655-663. [\[CrossRef\]](#)

101. Childs E, Roche DJ, King AC, de Wit H. Varenicline potentiates alcohol-induced negative subjective responses and offsets impaired eye movements. *Alcohol Clin Exp Res* 2012; 36:906-914. **[CrossRef]**
102. Meszaros ZS, Abdul-Malak Y, Dimmock JA, Wang D, Ajagbe TO, Batki SL. Varenicline treatment of concurrent alcohol and nicotine dependence in schizophrenia: a randomized, placebo-controlled pilot trial. *J Clin Psychopharmacol* 2013; 33:243-247. **[CrossRef]**
103. Erwin BL, Slaton RM. Varenicline in the treatment of alcohol use disorders. *Ann Pharmacother* 2014; 48:1445-1455. **[CrossRef]**
104. Mitchell JM, Teague CH, Kayser AS, Bartlett SE, Fields HL. Varenicline decreases alcohol consumption in heavy-drinking smokers. *Psychopharmacology (Berl)* 2012; 223:299-306. **[CrossRef]**
105. Litten RZ, Ryan ML, Fertig JB, Falk DE, Johnson B, Dunn KE, Green AI, Pettinati HM, Ciraulo DA, Sarid-Segal O, Kampman K, Brunette MF, Strain EC, Tiouririne NA, Ransom J, Scott C, Stout R; NCIG (National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism Clinical Investigations Group) Study Group. A double-blind, placebo-controlled trial assessing the efficacy of varenicline tartrate for alcohol dependence. *J Addict Med* 2013; 7:277-286. **[CrossRef]**
106. McKee SA, Harrison EL, O'Malley SS, Krishnan-Sarin S, Shi J, Tetrault JM, Picciotto MR, Petrakis IL, Estevez N, Balchunas E. Varenicline reduces alcohol self-administration in heavy-drinking smokers. *Biol Psychiatry* 2009; 66:185-190. **[CrossRef]**
107. Plebani JG, Lynch KG, Rennert L, Pettinati HM, O'Brien CP, Kampman KM. Results from a pilot clinical trial of varenicline for the treatment of alcohol dependence. *Drug Alcohol Depend* 2013; 133:754-758. **[CrossRef]**
108. Johnson BA, Roache JD, Javors MA, DiClemente CC, Cloninger CR, Prihoda TJ, Bordnick PS, Ait-Daoud N, Hensler J. Ondansetron for reduction of drinking among biologically predisposed alcoholic patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284:963-971. **[CrossRef]**
109. Johnson BA, Seneviratne C, Wang XQ, Ait-Daoud N, Li MD. Determination of genotype combinations that can predict the outcome of the treatment of alcohol dependence using the 5-HT(3) antagonist ondansetron. *Am J Psychiatry* 2013; 170:1020-1031. **[CrossRef]**
110. Kenna GA, Zywiak WH, Swift RM, McGeary JE, Clifford JS, Shoaff JR, Fricchione S, Brickley M, Beaucage K, Haass-Koffler CL, Leggio L. Ondansetron and sertraline may interact with 5-HTTLPR and DRD4 polymorphisms to reduce drinking in non-treatment seeking alcohol-dependent women: exploratory findings. *Alcohol* 2014; 48:515-522. **[CrossRef]**
111. Modell JG, Mountz JM, Glaser FB, Lee JY. Effect of haloperidol on measures of craving and impaired control in alcoholic subjects. *Alcohol Clin Exp Res* 1993; 17:234-240. **[CrossRef]**
112. Haass-Koffler CL, Leggio L, Kenna GA. Pharmacological approaches to reducing craving in patients with alcohol use disorders. *CNS Drugs* 2014; 28:343-360. **[CrossRef]**
113. Martinotti G, Di Nicola M, Janiri L. Efficacy and safety of aripiprazole in alcohol dependence. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2007; 33:393-401. **[CrossRef]**
114. Martinotti G, Di Nicola M, Di Giannantonio M, Janiri L. Aripiprazole in the treatment of patients with alcohol dependence: a double-blind, comparison trial vs. naltrexone. *J Psychopharmacol* 2009; 23:123-129. **[CrossRef]**
115. Anton RF, Kranzler H, Breder C, Marcus RN, Carson WH, Han J. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of aripiprazole for the treatment of alcohol dependence. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28:5-12. **[CrossRef]**
116. Myrick H, Li X, Randall PK, Henderson S, Voronin K, Anton RF. The effect of aripiprazole on cue-induced brain activation and drinking parameters in alcoholics. *J Clin Psychopharmacol* 2010; 30:365-372. **[CrossRef]**
117. Monnelly EP, Ciraulo DA, Knapp C, LoCastro J, Sepulveda I. Quetiapine for treatment of alcohol dependence. *J Clin Psychopharmacol*. 2004; 24:532-535. **[CrossRef]**
118. Martinotti G, Andreoli S, Di Nicola M, Di Giannantonio M, Sarchiapone M, Janiri L. Quetiapine decreases alcohol consumption, craving, and psychiatric symptoms in dually diagnosed alcoholics. *Hum Psychopharmacol* 2008; 23:417-424. **[CrossRef]**
119. Kampman KM, Pettinati HM, Lynch KG, Whittingham T, Macfadden W, Dackis C, Tirado C, Oslin DW, Sparkman T, O'Brien CP. A double-blind, placebo-controlled pilot trial of quetiapine for the treatment of type A and Type B alcoholism. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27:344-351. **[CrossRef]**
120. Litten RZ, Fertig JB, Falk DE, Ryan ML, Mattson ME, Collins JF, Murtaugh C, Ciraulo D, Green AI, Johnson B, Pettinati H, Swift R, Afshar M, Brunette MF, Tiouririne NA, Kampman K, Stout R; NCIG 001 Study Group. A double-blind, placebo-controlled trial to assess the efficacy of quetiapine fumarate XR in very heavy-drinking alcohol-dependent patients. *Alcohol Clin Exp Res* 2012; 36:406-416. **[CrossRef]**
121. Hutchison KE, Swift R, Rohsenow DJ, Monti PM, Davidson D, Almeida A. Olanzapine reduces urge to drink after drinking cues and a priming dose of alcohol. *Psychopharmacology (Berl)* 2001; 155:27-34. **[CrossRef]**

122. Littlewood RA, Claus ED, Arenella P, Bogenschutz M, Karoly H, Ewing SW, Bryan AD, Hutchison KE. Dose specific effects of olanzapine in the treatment of alcohol dependence. *Psychopharmacology (Berl)* 2015; 232:1261-1268. **[CrossRef]**
123. Hutchison KE, Ray L, Sandman E, Rutter MC, Peters A, Davidson D, Swift R. The effect of olanzapine on craving and alcohol consumption. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31:1310-1317.
124. Naranjo CA, Bremner KE. Clinical pharmacology of serotonin-altering medications for decreasing alcohol consumption. *Alcohol Alcohol Suppl* 1993; 2:221-229.
125. Kranzler HR, Feinn R, Armeli S, Tennen H. Comparison of alcoholism subtypes as moderators of the response to sertraline treatment. *Alcohol Clin Exp Res* 2012; 36:509-516. **[CrossRef]**
126. Kabel DI, Petty F. A placebo-controlled, double-blind study of fluoxetine in severe alcohol dependence: adjunctive pharmacotherapy during and after inpatient treatment. *Alcohol Clin Exp Res* 1996; 20:780-784. **[CrossRef]**
127. Pettinati HM, Volpicelli JR, Kranzler HR, Luck G, Rukstalis MR, Cnaan A. Sertraline treatment for alcohol dependence: interactive effects of medication and alcoholic subtype. *Alcohol Clin Exp Res* 2000; 24:1041-1049. **[CrossRef]**
128. Chick J, Aschauer H, Hornik K, Investigators' Group. Efficacy of fluvoxamine in preventing relapse in alcohol dependence: a one-year, double-blind, placebo controlled multicentre study with analysis by typology. *Drug Alcohol Depend* 2004; 74:61-70. **[CrossRef]**
129. Keung WM. Anti-dipsotropic isoflavones: the potential therapeutic agents for alcohol dependence. *Med Res Rev* 2003; 23: 669-696. **[CrossRef]**
130. Penetar DM, Maclean RR, McNeil JF, Lukas SE. Kudzu extract treatment does not increase the intoxicating effects of acute alcohol in human volunteers. *Alcohol Clin Exp Res* 2011; 35:726-734. **[CrossRef]**
131. Lukas SE, Penetar D, Su Z, Geaghan T, Maywalt M, Tracy M, Rodolico J, Palmer C, Ma Z, Lee DY. A standardized kudzu extract (NPI-031) reduces alcohol consumption in non-treatment-seeking male heavy drinkers. *Psychopharmacology (Berl)* 2013; 226:65-73. **[CrossRef]**
132. Lukas SE, Penetar D, Berko J, Vicens L, Palmer C, Mallya G, Macklin EA, Lee DY. An extract of the Chinese herbal root kudzu reduces alcohol drinking by heavy drinkers in a naturalistic setting. *Alcohol Clin Exp Res* 2005; 29:756-762. **[CrossRef]**
133. Penetar DM, Toto LH, Farmer SL, Lee DY, Ma Z, Liu Y, Lukas SE. The isoflavone puerarin reduces alcohol intake in heavy drinkers: a pilot study. *Drug Alcohol Depend* 2012; 126:251-6. **[CrossRef]**
134. Zorrilla EP, Heilig M, de Wit H, Shaham Y. Behavioral, biological, and chemical perspectives on targeting CRF(1) receptor antagonists to treat alcoholism. *Drug Alcohol Depend* 2013; 128:175-186. **[CrossRef]**
135. Simms JA, Haass-Koffler CL, Bito-Onon J, Li R, Bartlett SE. Mifepristone in the central nucleus of the amygdala reduces yohimbine stress-induced reinstatement of ethanol-seeking. *Neuropsychopharmacology* 2012; 37:906-918. **[CrossRef]**
136. Irwig MS. Decreased alcohol consumption among former male users of finasteride with persistent sexual side effects: a preliminary report. *Alcohol Clin Exp Res* 2013; 37:1823-1826. **[CrossRef]**
137. Vendruscolo LF, Estey D, Goodell V, Macshane LG, Logrip ML, Schlosburg JE, McGinn MA, Zamora-Martinez ER, Belanoff JK, Hunt HJ, Sanna PP, George O, Koob GF, Edwards S, Mason BJ. Glucocorticoid receptor antagonism decreases alcohol seeking in alcohol-dependent individuals. *J Clin Invest* 2015; 125:3193-3197. **[CrossRef]**
138. Simpson TL, Saxon AJ, Meredith CW, Malte CA, McBride B, Ferguson LC, Gross CA, Hart KL, Raskind M. A pilot trial of the alpha-1 adrenergic antagonist, prazosin, for alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 2009; 33:255-263. **[CrossRef]**
139. Fox HC, Anderson GM, Tuit K, Hansen J, Kimmerling A, Siedlarz KM, Morgan PT, Sinha R. Prazosin effects on stress- and cue-induced craving and stress response in alcohol-dependent individuals: preliminary findings. *Alcohol Clin Exp Res* 2012; 36:351-360. **[CrossRef]**
140. Simpson TL, Malte CA, Dietel B, Tell D, Pocock I, Lyons R, Varon D, Raskind M, Saxon AJ. A pilot trial of prazosin, an alpha-1 adrenergic antagonist, for comorbid alcohol dependence and posttraumatic stress disorder. *Alcohol Clin Exp Res* 2015; 39:808-817. **[CrossRef]**
141. Sofuoglu M, Rosenheck R, Petrakis I. Pharmacological treatment of comorbid PTSD and substance use disorder: recent progress. *Addict Behav* 2014; 39:428-433. **[CrossRef]**
142. Pellegrini-Giampietro DE, Moroni F, Pistelli A, Palmerani B, Zom AM, Peruzzi S, Caramelli L, Botti P, Valenza T, Antonini M. Pyrrolidone carboxylic acid in acute and chronic alcoholism. Preclinical and clinical studies. *Recenti Prog Med* 1989; 80:160-164.
143. Leggio L, Kenna GA, Ferrulli A, Zywiak WH, Caputo F, Swift RM, Addolorato G. Preliminary findings on the use of metadoxine for the treatment of alcohol dependence and alcoholic liver disease. *Hum Psychopharmacol* 2011; 26:554-559. **[CrossRef]**
144. Guerrini I, Gentili C, Nelli G, Guazzelli M. A follow up study on the efficacy of metadoxine in the treatment of alcohol dependence. *Subst Abuse Treat Prev Policy* 2006; 1:35. **[CrossRef]**

145. Maccioni P, Colombo G, Carai MA. Blockade of the cannabinoid CB1 receptor and alcohol dependence: preclinical evidence and preliminary clinical data. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2010; 9:55-59. **[CrossRef]**
146. Soyka M, Koller G, Schmidt P, Lesch OM, Leweke M, Fehr C, Gann H, Mann KF; ACTOL Study Investigators. Cannabinoid receptor 1 blocker rimonabant (SR 141716) for treatment of alcohol dependence: results from a placebo-controlled, double-blind trial. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28:317-324. **[CrossRef]**
147. George DT, Herion DW, Jones CL, Phillips MJ, Hersh J, Hill D, Heilig M, Ramchandani VA, Geyer C, Spero DE, Singley ED, O'Malley SS, Bishai R, Rawlings RR, Kunos G. Rimonabant (SR141716) has no effect on alcohol self-administration or endocrine measures in nontreatment-seeking heavy alcohol drinkers. *Psychopharmacology (Berl)* 2010; 208:37-44. **[CrossRef]**
148. Evans SM, Levin FR, Brooks DJ, Garawi F. A pilot doubleblind treatment trial of memantine for alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 2007; 31:775-782. **[CrossRef]**
149. Muhonen LH, Lönnqvist J, Juva K, Alho H. Double-blind, randomized comparison of memantine and escitalopram for the treatment of major depressive disorder comorbid with alcohol dependence. *J Clin Psychiatry* 2008; 69:392-399. **[CrossRef]**
150. Krishnan-Sarin S, O'Malley SS, Franco N, Cavallo DA, Morean M, Shi J, Pittman B, Krystal JH. N-methyl-D-aspartate receptor antagonism has differential effects on alcohol craving and drinking in heavy drinkers. *Alcohol Clin Exp Res* 2015; 39:300-307. **[CrossRef]**
151. Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Nesci A, Miceli A, Malandrino N, Capristo E, Canestrelli B, Monteleone P, Kenna GA, Swift RM, Addolorato G. Ghrelin system in alcohol-dependent subjects: role of plasma ghrelin levels in alcohol drinking and craving. *Addict Biol* 2012; 17:452-464. **[CrossRef]**
152. Rehm J, Mathers C, Popova S, Thavorncharoensap M, Teerawattananon Y, Patra J. Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders. *Lancet* 2009; 373:2223-2233. **[CrossRef]**
153. Adamson SJ, Heather N, Morton V, Raistrick D, UKATT Research Team. Initial preference for drinking goal in the treatment of alcohol problems: II. Treatment outcomes. *Alcohol* 2010; 45:136-142. **[CrossRef]**
154. Kohn R, Saxena S, Levav I, Saraceno B. The treatment gap in mental health care. *Bull World Health Organ* 2004; 82:858-866.
155. Dawson DA, Grant BF, Stinson FS, Chou PS, Huang B, Ruan WJ. Recovery from DSM-IV alcohol dependence: United States, 2001–2002. *Addiction* 2005; 100:281-292. **[CrossRef]**
156. Luquiens A, Reynaud M, Aubin HJ. Is controlled drinking an acceptable goal in the treatment of alcohol dependence? A survey of French alcohol specialists. *Alcohol* 2011; 46:586-591. **[CrossRef]**
157. Gastfriend DR, Garbutt JC, Pettinati HM, Forman RF. Reduction in heavy drinking as a treatment outcome in alcohol dependence. *J Subst Abuse Treat* 2007; 33:71-80. **[CrossRef]**
158. WHO. Alcohol Consumption: Levels And Patterns, Turkey, 2014. http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/profiles/tur.pdf?ua=1
159. NIAAA, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. Helping Patients Who Drink Too Much: A Clinician's Guide, Updated 2005 Edition. (NIH Publication No. 07-3769.) Bethesda, MD: National Institutes of Health; 2007.
160. NICE, National Institute for Health and Clinical Excellence. Nalmefene for reducing alcohol consumption in people with alcohol dependence. NICE technology appraisal guidance 325. Published: 26 November 2014. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta325/resources/nalmefene-for-reducing-alcohol-consumption-in-people-with-alcohol-dependence-82602488589253>. Erişim: Eylül 3, 2015.
161. CDC, Centers for Disease Control and Prevention. Alcohol use and your health. <http://www.cdc.gov/alcohol/pdfs/alcoholyourhealth.pdf> Erişim: Eylül 3, 2015.
162. Luquiens A, Aubin HJ. Patient preferences and perspectives regarding reducing alcohol consumption: role of nalmefene. *Patient Prefer Adherence* 2014; 8:1347-1352.
163. Osborn MD, Lowery JJ, Skorput AG, Giuvelis D, Bilsky EJ. In vivo characterization of the opioid antagonist nalmefene in mice. *Life Sci* 2010; 86: 624-630. **[CrossRef]**
164. Mason BJ, Ritvo EC, Morgan RO, Salvato FR, Goldberg G, Welch B, Mantero-Atienza E. A double-blind, placebo-controlled pilot study to evaluate the efficacy and safety of oral nalmefene HCl for alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 1994;18:1162-1167. **[CrossRef]**
165. Mason BJ, Salvato FR, Williams LD, Ritvo EC, Cutler RB. A double-blind, placebo-controlled study of oral nalmefene for alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56:719-724. **[CrossRef]**
166. Karhuvaara S, Simojoki K, Virta A, Rosberg M, Löyttyniemi E, Nurminen T, Kallio A, Mäkelä R. Targeted nalmefene with simple medical management in the treatment of heavy drinkers: a randomized double-blind placebo-controlled multicenter study. *Alcohol Clin Exp Res* 2007; 31:1179-1187. **[CrossRef]**

167. Anton RF, Pettinati H, Zweben A, Kranzler HR, Johnson B, Bohn MJ, McCaul ME, Anthenelli R, Salloum I, Galloway G, Garbutt J, Swift R, Gastfriend D, Kallio A, Karhuvaara S. A multi-site dose ranging study of nalmefene in the treatment of alcohol dependence. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24:421-428. **[CrossRef]**
168. Mann K, Bladström A, Torup L, Gual A, van den Brink W. Extending the treatment options in alcohol dependence: a randomized controlled study of as-needed nalmefene. *Biol Psychiatry* 2013; 73:706-713. **[CrossRef]**
169. Gual A, He Y, Torup L, van den Brink W, Mann K; ESENSE 2 Study Group. A randomised, double-blind, placebo-controlled, efficacy study of nalmefene, as-needed use, in patients with alcohol dependence. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013; 23:1432-1442. **[CrossRef]**
170. van den Brink W, Sørensen P, Torup L, Mann K, Gual A; SENSE Study Group. Long-term efficacy, tolerability and safety of nalmefene as-needed in patients with alcohol dependence: a 1-year, randomised controlled study. *J Psychopharmacol*. 2014; 28:733-744. **[CrossRef]**
171. van den Brink W, Aubin HJ, Bladström A, Torup L, Gual A, Mann K. 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 Alcohol* 2013; 48:570-578. **[CrossRef]**
172. Ingman K, Hagelberg N, Aalto S, Någren K, Juhakoski A, Karhuvaara S, Kallio A, Oikonen V, Hietala J, Scheinin H. Prolonged central mu-opioid receptor occupancy after single and repeated nalmefene dosing. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30:2245-2253. **[CrossRef]**
173. van den Brink W, Strang J, Gual A, Sørensen P, Jensen TJ, Mann K. Safety and tolerability of as-needed nalmefene in the treatment of alcohol dependence: results from the Phase III clinical programme. *Expert Opin Drug Saf* 2015; 14:495-504. **[CrossRef]**
174. Stevenson M, Pandor A, Stevens JW, Rawdin A, Rice P, Thompson J, Morgan MY. Nalmefene for reducing alcohol consumption in people with alcohol dependence: an evidence review group perspective of a NICE single technology appraisal. *Pharmacoeconomics* 2015; 33:833-47. **[CrossRef]**
175. Laramée P, Brodtkorb TH, Rahhali N, Knight C, Barbosa C, François C, Toumi M, Daepfen JB, Rehm J. The cost-effectiveness and public health benefit of nalmefene added to psychosocial support for the reduction of alcohol consumption in alcohol-dependent patients with high/very high drinking risk levels: a Markov model. *BMJ Open* 2014; 4:e005376.
176. Rosner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Vecchi S, Srisurapanont M, Soyka M. Opioid antagonists for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (12):CD001867. **[CrossRef]**
177. Heinala P, Alho H, Kiianmaa K, Lonnqvist J, Kuoppasalmi K, Sinclair JD. Targeted use of naltrexone without prior detoxification in the treatment of alcohol dependence: a factorial double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21:287-292. **[CrossRef]**
178. Kranzler HR, Tennen H, Penta C, Bohn MJ. Targeted naltrexone treatment of early problem drinkers. *Addict Behav* 1997; 22:431-436. **[CrossRef]**
179. Kranzler HR, Tennen H, Armeli S, Chan G, Covault J, Arias A, Oncken C. Targeted naltrexone for problem drinkers. *J Clin Psychopharmacol* 2009; 29:350-357. **[CrossRef]**
180. Chick J, Leher P, Landron F; Plinius Maior Society. Does acamprosate improve reduction of drinking as well as aiding abstinence? *J Psychopharmacol* 2003; 17:397-402. **[CrossRef]**
181. Mason BJ, Leher P. Acamprosate for alcohol dependence: a sex-specific meta-analysis based on individual patient data. *Alcohol Clin Exp Res* 2012; 36:497-508. **[CrossRef]**
182. Jonas DE, Amick HR, Feltner C, Bobashev G, Thomas K, Wines R, Kim MM, Shanahan E, Gass CE, Rowe CJ, Garbutt JC. Pharmacotherapy for adults with alcohol use disorders in outpatient settings: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2014; 311:1889-1900. **[CrossRef]**
183. Flannery BA, Garbutt JC, Cody MW, Renn W, Grace K, Osborne M, Crosby K, Morreale M, Trivette A. Baclofen for alcohol dependence: a preliminary open-label study. *Alcohol Clin Exp Res* 2004; 28:1517-1523. **[CrossRef]**
184. Johnson BA, Rosenthal N, Capece JA, Wiegand F, Mao L, Beyers K, McKay A, Ait-Daoud N, Anton RF, Ciraulo DA, Kranzler HR, Mann K, O'Malley SS, Swift RM; Topiramate for Alcoholism Advisory Board; Topiramate for Alcoholism Study Group. Topiramate for treating alcohol dependence: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298:1641-1651. **[CrossRef]**
185. Kranzler HR, Covault J, Feinn R, Armeli S, Tennen H, Arias AJ, Gelernter J, Pond T, Oncken C, Kampman KM. Topiramate treatment for heavy drinkers: moderation by a GRIK1 polymorphism. *Am J Psychiatry* 2014; 171:445-452. **[CrossRef]**
186. Anton RF, Myrick H, Wright TM, Latham PK, Baros AM, Waid LR, Randall PK. Gabapentin combined with naltrexone for the treatment of alcohol dependence. *Am J Psychiatry* 2011; 168:709-717. **[CrossRef]**