

Farmakoterapeutické možnosti léčby závislosti na alkoholu

Lukáš Láznicka

Lékárna U Divadla, Opava

Alkoholová závislost je progresivní chronické onemocnění. Terapie alkoholizmu má několik stadií. V prvním stadiu léčíme abstinenční syndrom, eventuálně delirium. Následně se snažíme o podporu abstinence kombinací farmakoterapie a psychoterapie. Klinickými studiemi byl prokázán efekt disulfiramu, acamprosatu, naltrexonu a látek ovlivňujících serotoninergní systém a jejich kombinací.

Klíčová slova: alkoholová závislost, disulfiram, naltrexon, acamprosat.

Pharmacotherapy of alcohol dependence

Alcohol dependence is a progressive chronic disorder. Treating alcoholism involves several stages. The initial stage deals with acute withdraw or delirium. Later stages attempt to maintain abstinence combine both pharmacotherapy and psychotherapy. In clinical trials has been shown the effect of disulfiram, acamprosat, naltrexon and serotonergic agents and their combinations.

Key words: alcohol dependence, disulfiram, naltrexon, acamprosat.

Prakt. lékáren. 2011; 7(6): 262–264

Úvod

Závislost na alkoholu je chronické relabující onemocnění s MKN kódem diagnózy F10. Výsledky nových průzkumů ukazují, že je v ČR zhruba 550 tisíc lidí závislých na alkoholu. Rizikovým nebo škodlivým způsobem pije alkohol 25 % mužů a 10 % žen, což je 4x více, než se doposud předpokládalo (1). Alarmující je i velmi rozšířené pití dětí do 18 let. Se spotřebou více jak 10 litrů 100% alkoholu na osobu jsme na předních místech mezi státy, které jsou schopny vést statistiky o spotřebě alkoholu. Alkohol musíme považovat za tvrdou, silně návykovou drogu. Její nebezpečnost spočívá v tom, že je všude, je legální a patří ke společenským rituálům.

Léčba závislosti na alkoholu

Léčba závislosti na alkoholu má několik stadií. V počátečním stadiu řešíme příznaky abstinenčního syndromu nebo deliria tremens. Následně se snažíme o udržení remise a vytvoření podmínek pro dlouhodobou abstinenci (resocializace). Tradičně se používá hlavně kombinace různých druhů psychoterapie (včetně např. setkání anonymních alkoholiků) a farmakologická léčba.

Léčba abstinenčního syndromu a deliria je podobná ve spektru používaných léčiv, liší se však hierarchie volby a dávkování. Nejčastěji se používají benzodiazepiny (diazepam dávkovaný dle vážnosti stavu a dalších komorbidit) a clometiazol (Heminevrin). Neuroleptika (tiaprid, haloperidol) a karbamazepin by měly být použity jako adjuvantní terapie převážně do kombinace, nikoliv v monoterapii. Nedoporučuje se kombinovat clometiazol a benzodiazepiny

kvůli aditivnímu působení na útlum dechového centra (2). Důležitá je rovněž úprava homeostázy, dostatečná hydratace a léčba somatických komplikací (epileptické paroxysmy, arytmie, hepatorenální selhání, aspirace s následnou bronchopneumonií).

Pro farmakologickou podporu abstinence používáme několik způsobů léčby. Prvním byla tzv. **averzní terapie**, od které se však opustilo, protože je zatížena velkým výskytem nežádoucích účinků. Po požití alkoholu byl pacientovi podán **apomorfin** nebo emetin k vyvolání silného zvracení. Snahou bylo vytvořit reflex tak, aby pacient začal zvracet hned po požití alkoholu, aniž by dostal apomorfin nebo emetin.

Další metodou je **senzitivace**. Jedná se o používání látek, které v kombinaci s alkoholem vyvolají nepříjemné reakce a fungují jako psychologická bariéra. Podle nejznámějšího přípravku se tato reakce nazývá **antabusová**. **Disulfiram** (Antabus) je používán v léčbě od roku 1948. Původně byl používán k léčbě střevních infekcí. Vyvolá ireverzibilní inhibici jaterního enzymu aldehyd-dehydrogenázy (ALDH). To vede ke zvýšené koncentraci acetaldehydu (meziprodukt v metabolismu etanolu), který způsobuje kolísání krevního tlaku, tachykardie, zrudnutí obličeje, nauzeu, zvracení, kolaps. Při masivní reakci může dojít k bezvědomí a útlumu dechového centra. Disulfiram inhibuje i beta-hydroxylázu dopaminu a může proto zvýšit koncentrace dopaminu a snížit koncentrace noradrenalinu v mozku. Před zahájením léčby je nutné interní vyšetření včetně EKG. Při léčbě závislosti by měl klient dostávat disulfiram z rukou zdravotníka. Supervidované podávání je prokazatelně účinné, podávání bez

dohledu nikoliv (4). Vzhledem k tomu, že disulfiram se z těla odbourává poměrně pomalu, stačí jej podávat pouze 2x týdně (biologický poločas je asi 6 dnů) v dávce 700–1 400 mg. Od provádění alkohol-disulfiramové reakce, kdy klient po podání 2–3 dávek disulfiramu dostane v ordinaci malé množství alkoholu, se upustilo. Nevýhodou disulfiramu je řada kontraindikací (srdeční selhání, psychózy, těžší poškození jater a ledvin, těhotenství). Interaguje s psychofarmaky, antikoagulanty (zvýšení účinku), kontraindikované je současné podávání metronidazolu. Efektivita roste při kombinaci s dalšími postupy a farmaky. Dle údajů výrobce Antabusu je možné bezpečné požití alkoholu (bez rizika reakce) nejdříve po 2 týdnech od podání poslední dávky léku.

Schéma 1. Metabolismus alkoholu

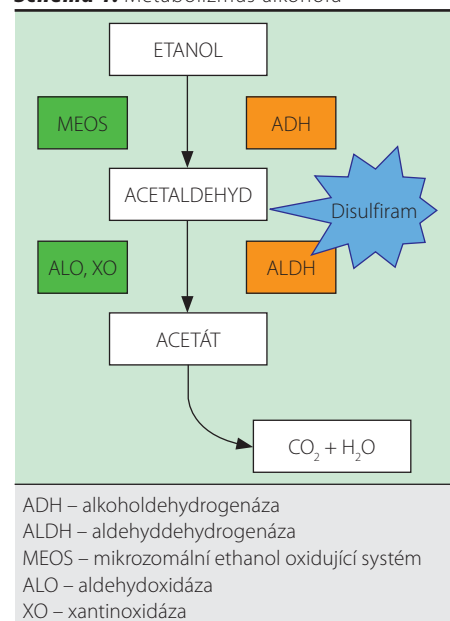
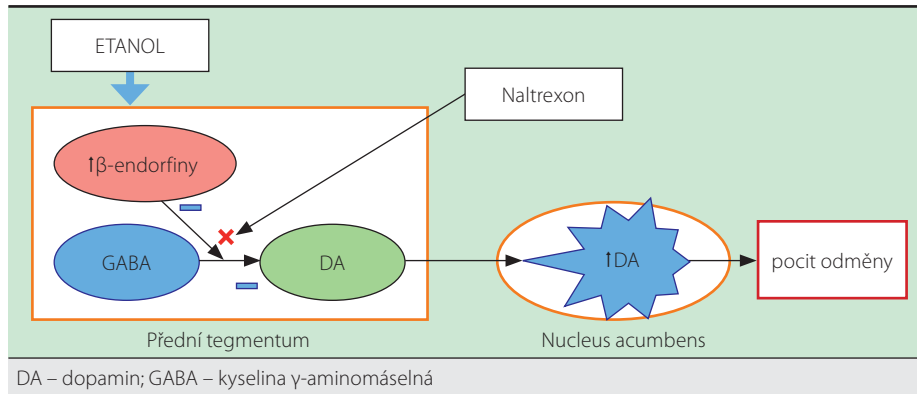


Schéma 2. Mechanismus účinku naltrexonu

Další látkou, která mírní bažení po alkoholu je **acamprosát** (Campral). Má strukturu podobnou neuromediátorům taurinu nebo GABA (kyselina γ-aminomáselná). Působí agoniisticky na GABA receptory a inhibuje aktivitu excitační aminokyseliny glutamátu. Obnovuje tak homeostázu porušenou při abstinenci po chronickém abúzu alkoholu, kdy dojde k dysbalanci mezi excitačním a inhibičním neurotransmiterovým systémem s převahou excitační komponenty. To vede k abstinenci projevům a později k žádostivosti, bažení (cravingu) po alkoholu. Mechanismus účinku acamprosátu v systému vzájemného působení aminokyselin však není dosud spolehlivě vysvětlen. Acamprosát neovlivňuje výrazně kardiovaskulární, respirační ani gastrointestinální systém, což umožňuje jeho podávání i osobám, u kterých je činnost uvedených systémů porušena následkem chronického abúzu alkoholu. Kontraindikací je pouze renální insuficience. Příjem alkoholu neovlivňuje farmakokinetiku acamprosátu, nedochází k negativnímu antabusovému efektu. Současné podávání acamprosátu spolu s disulfiramem je možné a zvyšuje celkovou efektivitu protialkoholní léčby. Pacienti s hmotností do 60 kg užívají 4 tablety, nad 60 kg hmotnosti 6 tablet rozděleně ve 3 dávkách. Tablety se užívají alespoň půl hodiny před jídlem. Doporučená doba léčby je 1 rok (5). Podle Nešpora, et al. lze tento lék podávat jak pravidelně, tak podle potřeby, kdy lze nástup účinku urychlit sublinguálním podáním rozkousané tablety. Normální dávkování vytváří dostatečnou hladinu po celých 24 hodin, z klinické praxe však vyplývá, že epizody cravingu netrvají více jak 10 minut. Proto by bylo vhodné mít k dispozici preparát s rychlým nástupem účinku k zvládnutí akutní epizody, rozkousaná tableta acamprosátu je nepříjemné chuti. Výhodou je však podstatně levnější léčba (6).

Naltrexon (Naltrexone AOP) je kompetitivním antagonistou opiátových μ-receptorů, který blokuje účinky endogenních (β-endorfinů) i exogenních opioidů. Jeho působení je podobné naloxonu, od kterého se však liší. Naloxon se používá v nálehavých případech předávkování, zatímco naltrexon v dlouhodobějším horizontu pro celkovou léčbu závislosti (pomalejší nástup účinku, dlouhodobější působení). Po požití alkoholu dojde ke zvýšení koncentrace β-endorfinů, které inhibují GABA-neurony, což vede k aktivaci (desinhibici) dopaminových neuronů. Následné uvolnění dopaminu vede ke vzniku pocitu odměny po užití alkoholu. Větší uvolnění β-endorfinů, a tím i vyšší účinnost naltrexonu, je popisována u osob s rodinným výskytem alkoholizmu. Výhodou oproti acamprosátu je vyšší účinnost a podávání jednou denně. Podávání naltrexonu je kontraindikováno při těžší poruše jater, ledvin a u nedetoxikovaných nemocných závislých na opiátech, u kterých může vyvolat těžký abstinenci syndrom. Dávkuje se 50–100 mg p. o. jednou denně, možné je i podání třikrát týdně ve vyšší dávce. Nejkratší doporučená délka léčby jsou 3 měsíce, horní hranice délky podávání nebyla stanovena. Naltrexon je vhodný pro nemocné, kteří porušili abstinenci a chtějí v ní pokračovat, nebo pro nemocné, kde je cílem terapie spíše kontrola konzumace alkoholu než plná abstinence, na rozdíl od acamprosátu. Kombinace naltrexonu s disulfiramem nemá výraznější aditivní efekt a nedoporučuje se pro zvýšené riziko hepatotoxicity. Kombinace naltrexonu s acamprosátem je sice bezpečná a dobře tolerovaná, není však účinnější než naltrexon v monoterapii (3, 7).

V roce 2006 byl FDA v USA schválen k použití přípravek Vivitrol, dlouhodobě působící naltrexon ve formě intramuskulární injekce aplikované 1krát za měsíc. Vhodný je zejména k léčbě non-adherentních pacientů (8).

Ani jeden ze tří zmíněných léků není hrazen ze zdravotního pojištění, pro mnohé se tak může stát cena limitujícím faktorem pro jejich použití.

Předpokládá se, že i serotonin hraje roli v konzumaci alkoholu, proto se pro potlačení cravingu podávají léčiva ovlivňující serotoninergní systém (SSRI, buspiron, ondansetron, trazodon). Výsledky výzkumů jsou však nejednoznačné a nepodporují jejich použití jako léčiv první volby. Mají však místo v terapii komorbidit, jak bude zmíněno níže (8). K nadějným, dosud v této indikaci neschváleným, anticravingovým přípravkům patří topiramát, kdy se předpokládá potenciace GABAergní neurotransmise a antagonizace aktivity glutamátu. Jeho použití je podloženo výsledky randomizovaných, kontrolovaných studií (9). Zkouší se také podávání gabapentinu v kombinaci s naltrexonem (10). Uvažuje se i o anticravingovém účinku quetiapinu a jiných atypických antipsychotik zvláště u pacientů s další psychopatií (11). Efekt dříve podávaného litia nebyl klinickými studiemi prokázán (3).

K léčbě alkoholizmu se používá celá řada dalších pomocných léčiv k terapii nespavosti (Z-hypnotika, levopromazin), deprese (SSRI, trazodon, bupropion), psychotických poruch (tiaprid, risperidon), kardiovaskulárního systému, hepatopatie. Musíme věnovat pozornost volbě a užívání psychofarmak kvůli velkému nebezpečí rozvoje dalších závislostí (benzodiazepiny přísně krátkodobě) a jejich bezpečnosti v případě kombinace s alkoholem. Mnohdy je nutná úprava malnutrice. Alkoholikům chybí hlavně vápník, draslík, sodík, zinek, vitamin C a vitaminy skupiny B (alkohol působí jako anti-vitamin thiaminu).

Závěr

Mnoho studií prováděných s výše popsanými léčivy přineslo řadu rozporupných výsledků. Všechna tato data ukazují, že alkoholová závislost je heterogenní onemocnění a současná používaná léčiva jsou vhodná pouze pro určité typy alkoholiků, což je potřeba přesně definovat (12). Dosavadní farmakoterapie alkoholizmu léčivy však není dostatečně účinná, proto by bylo vhodné rozšíření současné palety léčiv o nová antialkoholika s odlišnými mechanismy účinku.

Literatura

1. Sovinová H, Csémy L. The Czech Audit: Internal consistency, latent structure and identification of risky alcohol consumption. *Cent Eur J Public Health* 2010; 18(3): 127–131.
2. Mayo-Smith MF. Pharmacological Management of Alcohol Withdrawal: A Meta-analysis and Evidence-Based Prac-

tice Guideline. JAMA 1997; 278(2): 144–151. dostupný http://med.brown.edu/DPHB/training/psychiatry_general/html/courses/C-L/tx_withdrawal.pdf.

3. Garbutt JC, West SL, Carey TS, Lohr KN, Crews FT. Pharmacological treatment of alcohol dependence: a review of the evidence. JAMA 1999; 281(14): 1318–1325. dostupný z <http://jama.ama-assn.org/content/281/14/1318.full.pdf>.

4. De Sousa A. An open randomized study of comparing disulfiram and acamprosat in the treatment of dependence. Alcohol and Alcoholism 2004; 40(6): 545–548. dostupné z <http://alcal.oxfordjournals.org/content/40/6/545.full>.

5. Švestka J. Nová psychofarmaka: Acamprosat – anticravinogové (antidipsotropní) antialkoholikum. Psychiatrie 1999; 1999(4): 259–263.

6. Nešpor K, Matanelli O, Randák D, Mráček E. Sublinguální užití acamprosátu jako krizové intervence ke zvládnutí baženi. Čes a slov Psychiat 2001; 8: 411–413.

7. Švestka J. Naltrexon v léčbě závislosti na alkoholu. Psychiatrie 2005; 8(2): 109–116.

8. Krina HP. Pharmacologic Management of Alcohol Dependence. US Pharm 2009; 34(11): 1–4. dostupné z <http://www.uspharmacist.com/content/d/feature/c/16522/>.

9. Johnson BA, Rosenthal N, Capece JA, et al. Topiramate for treating alcohol dependence: a randomized controlled trial. JAMA 2007; 298: 1641–1651.

10. 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(7): 709–717.

11. Kampman KM, et al. A double-blind, placebo-controlled pilot trial of quetiapine for the treatment of Type A and Type B alcoholism. J Clin Psychopharmacol 2007; 27(4): 344–351.

12. Kogoj D, Lesch OM, Blüml V, Riegler A, Vyssoki B, Schlaff G, Walter H. Lesch Alcoholism Typology Medical Treatment

and Research. Archives of Psychiatry and Psychotherapy 2010; 4: 37–48.

Článek přijat redakcí 18. 10. 2011

Článek přijat k publikaci 8. 11. 2011

Mgr. Lukáš Lázníčka

Lékárna U Divadla Opava

Horní náměstí 35, 746 01 Opava

laz@volny.cz
