

Psychofarmakoterapia uzależnienia od alkoholu



dr n. med. **ŁUKASZ SZCZYGIĘŁ**
I Oddział Wewnętrzny ZOZ w Knurowie
Ordynator: dr n. med. Tomasz Reginek

Streszczenie:

Ilość osób uzależnionych od alkoholu w Polsce szacuje się na 2 proc. populacji. Granica pomiędzy pić towarzyskim a chorobowym jest płynna i zależna od uwarunkowań osobniczych. Choroba alkoholowa jest nieuleczalna, można jedynie powstrzymać jej rozwój. Psychoterapia jest niezbędną składową leczenia alkoholizmu. Alkohol zmniejsza aktywność układu GABA-ergicznego i zwiększa aktywność receptorów glutaminergicznych, dlatego też w skojarzonej terapii choroby alkoholowej udało się skutecznie zastosować leki odwracające to działanie.

Słowa kluczowe:

uzależnienie od alkoholu, disulfiram, topiram, naltrekson, psychoterapia

Summary:

The amount of people addicted to nicotine in Poland is assessed as 2 proc. of population. The border between casual drinking and sick drinking is fluent and depends on personal predispositions. Alcohol dependence is incurable – one can only inhibit its progress. Psychotherapy is the essential part of alcoholism treatment. Alcohol diminishes the activity of GABA-ergic system and increases the activity of glutaminergic receptors. New drugs for alcoholism treatment invert that mechanism and they are very effective when combined with psychotherapy.

Key words:

alcohol dependence, disulphiram, topiramate, naltrexone, psychotherapy

Początek alkoholizmu jest trudny do uchwycenia. Granica pomiędzy pić towarzyskim a chorobowym jest bardzo płynna. Zależy to od wielu czynników i każdy człowiek inaczej reaguje na alkohol. Są więc osoby, które przez wiele lat nie odczuwają fizycznie skutków picia, a degradacja organizmu jest czasem znikoma.

Uzależnionych od alkoholu jest w Polsce około 700-800 tys. osób, czyli około 2 proc. całej populacji. Szacuje się, że alkoholu nadużywa 2,5-3 mln osób. Szkody występujące u członków rodzin z problemem alkoholowym występują u kolejnych 3-4 mln osób, dorosłych i dzieci, i obejmują przede wszystkim schorzenia psychosomatyczne i zaburzenia emocjonalne spowodowane chronicznym stresem i przemocą oraz

Alkoholizm jest chorobą. Osoba chora pije pomimo faktów, iż szkodzi jej to fizycznie, psychicznie, emocjonalnie oraz rujnuje zdolności utrzymywania normalnych relacji rodzinnych i społecznych. Alkohol wywołuje nieodwracalne zmiany w ludzkim organizmie, a także w psychice człowieka.

demoralizację, ubóstwo i obniżenie szans osiągnięcia kariery zawodowej.

Fazy choroby alkoholowej

1. Faza wstępna

W fazie tej dochodzi do uzależnienia psychicznego. Picie towarzyskie przeradza się w miarę czasu w picie na rozładowanie napięć, stresów, poprawy samopoczucia. Stopniowo zwiększa się tolerancja na alkohol.

2. Faza ostrzegawcza

W fazie tej alkoholik zaczyna coraz częściej szukać okazji do picia.

3. Faza krytyczna (ostra)

Faza ta charakteryzuje się tym, że zaraz po spożyciu nawet niewielkiej ilości alkoholu zjawia się przeważnie pragnienie dalszego picia, które odczuwane jest czasami jako przymus fizyczny. Rozwijają się w pełni utrata kontroli nad rozpoczętym pić.

4. Faza przewlekła

Faza ta jest ostatnim etapem rozwoju uzależnienia od alkoholu. Picie zaczyna być ciągłe. Czasami alkoholik upija się kilka razy w ciągu dnia. Przełomowym momentem jest tu regularne picie ranne. Giną resztki oporu, wstydu alkoholika. Upija się w pracy, na ulicy. Stan taki trwa całymi tygodniami, miesiącami, aż do objawów zatrucia. Pojawiają się objawy zespołu abstynencyjnego. Czasami przeradzają się one w objawy psychoz alkoholowych. Przykre objawy abstynencyjne ustępują po wypiciu alkoholu.

Patologiczne picie prowadzi do głębokich zaburzeń emocjonalnych. Sfera emocjonalna zostaje zdominowana przez cierpienie i alkoholowe próby jego łagodzenia. Picie przestaje służyć utrzymywaniu kontaktu między rzeczywistością, a reakcjami emocjonalnymi. Zaczynają kierować nałogowe stereotypy. W miarę picia coraz więcej jest sygnałów, że to, co się robi, lub to, co się mówi, jest złe. Uzależniony próbuje się odizolować od kłopotliwej teraźniejszości; nie dostrzega faktów (np. sińców na twarzy żony, potłuczonych mebli), nie słyszy (głównie bolesnych rzeczy, np. za dużo pić itp.),

nie czuje (np. wstydu za leżenie pod bramą domu, winy za wyrządzone krzywdy).

Rozwój zespołu abstynencyjnego charakteryzuje się swoistą dynamiką:

1. Stadium wczesne, utrzymuje się do kilku lat:

W tym stadium dominują objawy ze stroju układu wegetatywnego – bóle i zawroty głowy, osłabienie, bóle mięśniowe, pragnienie, nieprzyjemny smak w ustach, nudności, biegunki, napadowe poty, kołatanie serca.

2. Stadium późne:

W tym stadium oprócz wyżej wymienionych pojawiają się objawy w sferze psychicznej, z charakterystycznymi zaburzeniami nastroju i snu. Najbardziej typowy

Definicja

Zespół uzależnienia od alkoholu, zgodnie z kryteriami zawartymi w 10 edycji Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób, Urazów i Przyczyn Zgonów (ICD 10) należy definiować jako wystąpienie przynajmniej trzech z następujących objawów, w okresie przynajmniej jednego miesiąca lub w ciągu ostatniego roku w kilkukrotnych okresach krótszych niż miesiąc:

1. Silne pragnienie lub poczucie przymusu picia („głód alkoholowy”).
2. Upośledzenie zdolności kontrolowania zachowań związanych z pić (upośledzenie zdolności powstrzymywania się od picia, trudności w zakończeniu picia, trudności w ograniczaniu ilości wypijanego alkoholu).
3. Picie alkoholu w celu złagodzenia albo zapobieżenia alkoholowemu zespołowi abstynencji oraz subiektywne poczucie skuteczności takiego postępowania.
4. Objawy abstynencyjne (drżenie mięśniowe, nadciśnienie tętnicze, tachykardia, nudności, wymioty, biegunki, bezsenność, rozszerzenie źrenic, wysuszenie śluzówek, wzmożona potliwość, zaburzenia snu, nastrój drażliwy lub obniżony, lęk).
5. Zmieniona (najczęściej zwiększona) tolerancja alkoholu (ta sama dawka alkoholu nie przynosi oczekiwanego efektu, potrzeba spożywania większych dawek alkoholu dla wywołania oczekiwanego efektu).
6. Zawężenie repertuaru zachowań związanych z pić alkoholu do 1-2 wzorców.
7. Postępujące zaniedbywanie alternatywnych do picia przyjemności, zachowań i zainteresowań.
8. Picie alkoholu mimo oczywistej wiedzy o jego szczególnej szkodliwości dla zdrowia pijącego.

jest nastrój lękowo-depresyjny (depresja alkoholowa), często z gniewem i drażliwością. W cięższych stanach – omamy, przywidzenia, majaczenie alkoholowe, drgawkowe, napady abstynencyjne. Ostry zespół abstynencyjny trwa około (początkowo) 1-2 dni, później wydłuża się do kilku dni a nawet tygodni.

Choroba alkoholowa ma również swój koniec, tak jak każda inna choroba, a są jedynie dwa wyjścia – śmierć albo zaprzestanie picia. Nie leczona choroba zwykle prowadzi do śmierci. Z drugiej strony jest to choroba chroniczna – czyli nieuleczalna. Można jedynie powstrzymać jej rozwój, dlatego też mówi się o trzeźwiejących alkoholikach, a nie o wyleczonych.

Niekiedy zdarza się, że u osób uzależnionych w czasie utrzymania abstynencji pojawiają się objawy przypominające zespół abstynencyjny. Ogólne samopoczucie może być bardzo podobne lub identyczne jak w zespole abstynencyjnym podczas ciągów picia. Często pacjenci odczuwają smak wódki w ustach. Towarzyszy temu głód alkoholu, czasami bardzo silny. Jest to „suchy kac” – rzekomy lub wtórny zespół abstynencyjny. Stan taki pojawia się wyłącznie u osób uzależnionych. Może występować wówczas, kiedy są one wystawione na działanie bodźców jarzających się ze spożyciem alkoholu – jak wizyta w sklepie monopolowym, a nawet sen, w którym pije się alkohol.

Wpływ na organizm

1. Degradacja wyższych czynności nerwowych

Nawet niewielkie dawki alkoholu, które nie wywołują widocznych zmian w zachowaniu się człowieka, powodują zaburzenia reakcji wzrokowej, słuchowej, pogarszają też precyzję ruchów. Wraz z ilością wypitych kieliszków obniża się zdolność osądu, zanika krytycyzm i możliwości precyzyjnego myślenia. Upośledzona zostaje tzw. uczuciowość wyższa, właściwa tylko człowiekowi – moralność, poczucie więzi rodzinnych, międzyludzkich, czy narodowych. Zakłócone zostają też inne funkcje ośrodków kory mózgowej, ich współpraca z ośrodkami w strukturach podkorowych, znajdujących się dotychczas pod kontrolą i hamującym wpływem kory mózgowej. Dochodzą do głosu instynkty i popędy, prymitywne zachowania.

W miarę dłuższego picia narasta zatrucie organizmu alkoholem, wzrasta jego szkodliwe oddziaływanie na układ nerwowy. Szkodliwy jego wpływ sięga ośrodków podkorowych. Zaburzone zostają, a nawet całkowicie zanikają, instynkty i popędy. Zniszczona zostaje możliwość wykonywania celowych i dowolnych czynności ruchowych. Występuje otępienie i senność. Człowiek traci przytomność.

Niszczący wpływ alkoholu dociera do najstarszej części układu nerwowego, do rdzenia mózgowego i części pnia mózgowego,

zanikają odruchy. Może dojść nawet do zahamowania pracy ważnych dla życia ośrodków mózgowych, czego następstwem będą głębokie zaburzenia układu oddechowego, układu krążenia, a w skrajnych przypadkach, w efekcie tych zaburzeń – śmierć.

2. Obwodowy system nerwowy

Niszczący wpływ alkoholu na nerwy obwodowe obejmuje, poza toksycznym działaniem samego alkoholu, istotny wpływ na niedobór witamin z grupy B. Alkoholicy przy dłuższym trwaniu choroby tracą apetyt, co z kolei prowadzi do niedoboru witamin. Wchłanianie witamin z grupy B w przewodzie pokarmowym osób pijących jest również zaburzone. Uszkodzenie nerwów obwodowych daje objawy zapalenia wielonerwowego – polineuropatii alkoholowej. Zaobserwować się dają zaburzenia czucia w kończynach, nadwrażliwość na bodźce zewnętrzne: zimno, ciepło, ciasne obuwie. Nogi szybko się męczą przy chodzeniu, pojawiają się bolesne kurcze łydek, drętwienie i mrowienie palców stóp, które stopniowo obejmują dolne części kończyn. W miarę postępowania choroba prowadzi do owrzodzeń troficznych, zaników mięśniowych, niedowładu kończyn.

3. Układ krążenia

Zaburzenia akcji serca, gwałtowne rozszerzenie czy zwężenie naczyń krwionośnych, stymulowane jest przez wiele bodźców. Jednym z nich może być alkohol.

Kardiomiopatia alkoholowa, czyli toksyczne uszkodzenie mięśnia sercowego wywołane alkoholem ujawnić się może dusznością, obrzękami podudzi, napadem częstoskurczu lub migotaniem przedsionków – objawami niewydolności serca. Czynnikiem, które mogą ujawnić chorobę bywają: zakażenie, duży wysiłek, stres psychiczny. Stan choroby zależy od długości okresu, w którym pacjent nadużywa alkoholu. Dodatkowym czynnikiem sprzyjającym powstaniu zmian w mięśniu sercowym jest niedobór witaminy B₁.

Wpływ alkoholu na naczynia krwionośne jest dość złożony. Bezpośrednio po wypiciu niewielkiej dawki alkoholu ciśnienie na krótko podwyższa się, po pewnym czasie obniża, a później wraca do normy. Jednakże po okresie kilkudniowego picia alkoholu zwykłe ciśnienie utrzymują się przez kilka dni. Może to doprowadzić do trwałego nadciśnienia tętniczego.

4. Układ pokarmowy

Stężone roztwory na skutek drażnienia mechanicznego powodują przekrwienie śluzówki jamy ustnej i stan nieżyłoty. Obniża to odporność tkanek i ułatwia wtargnięcie zakażeń bakteryjnych. Dodatkowymi czynnikami działającymi niekorzystnie są: nieprzestrzeganie higieny osobistej, złe utrzymane próchnicze zęby, palenie papierosów. Istniejące w przewlekłym alkoholizmie niedobory białkowe, mineralne i witaminowe, będące skutkiem niepełno-

wartościowego odżywiania, pogłębiają ten stan i doprowadzają do pęknięcia i zapalenia kącików ust, do nadżerek na śluzówce jamy ustnej. Pojawiają się też takie dolegliwości jak: uczucie suchości, pieczenie języka, zaczerwienienie gardła i uczucie niesmaku.

Alkohol działa na przełyk drażniaco, a nudności i wymioty nim wywołane powodują zarzucanie do przełyku soku żołądkowego, który podrażnia tkanki, a nawet powoduje nadżerki.

Alkohol silnie pobudza w żołądku wydzielanie kwasu solnego. W połączeniu z nieregularnym, niepełnowartościowym odżywianiem się, a także różnymi sytuacjami stresowymi, w które obfituje życie każdego pijącego bez umiaru, prowadzi to do zapalenia błony śluzowej żołądka i choroby wrzodowej.

Wstępnym etapem uszkodzenia wątroby jest ostre, alkoholowe zapalenie wątroby po jednorazowym zatruciu alkoholem, w następnej fazie – nadmiernego opilstwa – dochodzi do przewlekłego zapalenia wątroby. Organizm próbuje sobie radzić z zapaleniem i obumieraniem komórek wątroby i nieustannie przebudowuje ją, niestety w sposób nieprawidłowy, doprowadzający do marskości wątroby. Uszkodzenie architektury mięszu wątroby i zbyt mała liczba czynnych komórek doprowadzają do katastrofy – zaburzone zostają funkcje:

- detoksykacyjne – w krańcowej fazie prowadząc do żółtaczki, encefalopatii i śpiączki wątrobowej,
- produkcji białek odpornościowych – choroby na marskość wątroby łatwo ulegają różnego rodzaju infekcjom,
- produkcji białek układu krzepnięcia krwi – co prowadzi może do samoistnych krwotoków,
- przemian glukozy – może powodować początkowo hiperglikemię, a w fazie schyłkowej hipoglikemię,
- przemian hormonalnych – rozwijający się hipogonadyzm u kobiet powoduje zaburzenia miesiączkowania i niepłodność, a u mężczyzn feminizację,
- przepływu krwi żyłą wrotną z jelit – wytwarza się krążenie omijające wątrobę, m.in. żyłki przełyku, mogące spowodować śmiertelne krwawienie.

Ostre zapalenie trzustki w około 50 proc. przypadków rozwija się wskutek ostrego nadużycia alkoholu, który krążąc we krwi prowadzi do uszkodzenia i samotrawienia się komórek trzustki z uwolnieniem enzymów trzustkowych i rozwojem nasilonego stanu zapalnego w obrębie nie tylko trzustki, ale i całej jamy brzusznej. W sytuacjach najcięższych dochodzi do martwicy trzustki, a następnie do ogólnoustrojowej reakcji zapalnej przebiegającej często na kształt sepsy i do zgonu.

Przewlekłe zapalenie trzustki jest stanem, gdzie wieloletnie nadużywanie alkoholo-

lu powoduje nieprawidłową przebudowę i upośledzenie funkcji trzustki w zakresie:

- produkcji enzymów trawiących – występują biegunki tłuszczowe i postępujące wyniszczenie na wskutek braku możliwości wchłaniania tłuszczów,
- produkcji hormonów trzustkowych – niedobór insuliny powoduje cukrzycę o trudnym do przewidzenia stopniu – leczenie tej cukrzycy jest wyjątkowo trudne do prowadzenia.

W przewlekłym zapaleniu trzustki pojawiają się również silne i uporczywe bóle brzucha o nie do końca jasnym pochodzeniu, a wymagające nierzadko stosowania najsilniejszych, narkotycznych leków przeciwbólowych.

5. Układ oddechowy

Alkohol osłabiając ogólną odporność ustroju człowieka stwarza warunki sprzyjające rozwojowi bakterii i wirusów. Powodują one przewlekłe zapalenia dróg oddechowych, a w następstwie uszkodzenie rzęsek. Zanika więc mechanizm samooczyszczania dróg oddechowych. Drażniące i zakaźne czynniki nie usuwane na zewnątrz powodują większą podatność alkoholików na zapalenie dróg oddechowych, oskrzeli i płuc. Zachowania typowe dla przewlekłej fazy alkoholizmu nasilają ryzyko rozwoju gruźlicy płuc.

6. Zaburzenia psychiczne

Najczęściej spotykanymi zaburzeniami, które zgłaszają osoby uzależnione od alkoholu, są zaburzenia pamięci. Równolegle stwierdza się u wielu osób zaburzenia zainteresowań, myślenia, szybkie męczenie się pracą umysłową, znacznie oporną koncentrację uwagi. Znamienne są ponadto takie objawy jak: zwiększona drażliwość, trudności w opanowywaniu agresji i zmienność nastroju. U osób uzależnionych od alkoholu obserwujemy również zmiany charakterologiczne. Objawy zaburzeń psychicznych nie mają na ogół charakteru stałego i nie muszą występować u każdego alkoholika. Ich wspólną cechą jest jednak to, że jeśli już występują, to mają tendencję do nasilania się. Ich rozwój można zatrzymać jedynie całkowitą rezygnacją z alkoholu.

Psychoza alkoholowa, otępienie alkoholowe, paranoja alkoholowa, majaczenie alkoholowe, halucynozja alkoholowa to bogate w objawy schorzenia prowadzące do degradacji psychicznej i fizycznej osoby uzależnionej.

Wreszcie padaczka alkoholowa – drgawkowe napady abstynencyjne – jest to choroba rozpoznawana, gdy zostaną wykluczone wszystkie inne – poza alkoholem – przyczyny jej powstania. Objawy występują w jakiś czas po zaprzestaniu picia lub z chwilą spadku stężenia alkoholu we krwi.

Leczenie

1. Psychoterapia

Niewątpliwie jednym z najtrudniejszych zadań jest zmotywowanie uzależnionych

do podjęcia leczenia. Zaprzeczanie istnienia problemu wynika z samych mechanizmów choroby, jaką jest uzależnienie od alkoholu. Chodzi tu głównie o mechanizm iluzji i zaprzeczeń.

Uzależnienie jest chorobą, która uszkadza podstawowe sfery życia – fizyczną, psychiczną, społeczną i duchową. Dlatego w procesie terapii pacjenci muszą pracować nad głównymi zadaniami:

Wzmocnienie organizmu

Konieczne jest nie tylko odtrucie organizmu, ale także leczenie różnego rodzaju schorzeń spowodowanych chronicznym zatruciem, niedożywieniem, deficytem witamin i innych substancji potrzebnych do zdrowia i niszczonego przez alkohol.

Naprawienie kontaktów z innymi ludźmi

Pacjenci przygotowują się do odbudowy swych związków z bliskimi osobami, niszczonego przez poprzednie lata, oraz wywiązywania się z zaniedbywanych zadań społecznych i zawodowych.

Przemiana duchowa

Trzeźwiejący alkoholicy odkrywają wartości, które poprzednio lekceważyli i niszczyli, oraz starają się znajdować w swoim nowym życiu miejsce na realizację.

Psychoterapia jest podstawową formą leczenia uzależnienia, a sam proces terapeutyczny to ciężka i żmudna praca zawierająca w sobie wiele różnorodnych działań, których efektem powinny być głębokie i możliwie trwałe zmiany. Programy zdrowienia planowane są na okres wielu miesięcy a nawet lat. Początek ich stanowią najczęściej kilkutygodniowe, intensywne oddziaływania prowadzone w warunkach stacjonarnych, bądź intensywne programy ambulatoryjne obejmujące 16-20 godzin zajęć tygodniowo.

Ważnym uzupełnieniem, zarówno stacjonarnych jak i ambulatoryjnych form terapii, jest Program Dwunastu Kroków Anonimowych Alkoholików.

2. Farmakoterapia

Powszechną, a często jedyną, metodą leczenia odwykowego stosowaną dawniej było leczenie awersyjne, polegające na wymuszaniu abstynencji poprzez podawanie pacjentom disulfiramu w formie doustnej lub w formie implantu podskórnego. Obecnie wiele osób uważa tę metodę za nieprofesjonalną, a w niektórych przypadkach nawet nieetyczną, np. gdy pacjent nieświadomie otrzymuje lek podany w posiłku.

■ **Disulfiram** jest inhibitorem dehydrogenazy aldehydowej, przekształcającej aldehyd octowy (główny metabolit alkoholu etylowego) do kwasu octowego. Hamuje także β-monooksygenazę (β-hydroksylazę) dopaminową. Lek czasowo uniemożliwia spożywanie alkoholu. W przypadku spożycia etanolu następuje nagromadzenie aldehydu octowego, co prowadzi do rozwinięcia się zespołu toksycznego, który może grozić na-

wet śmiercią chorego. Spożycie alkoholu etylowego w ciągu 12 h po doustnym przyjęciu disulfiramu powoduje trwające 5-15 min rozszerzenie naczyń (zaczernienie skóry twarzy i szyi, nastrzyknięcie spojówkowe, pulsujący ból głowy), przyspieszenie częstotliwości rytmu czynności serca i oddychania, silne poty. Po 30-60 min pojawiają się nudności i wymioty, zawroty głowy, spadek ciśnienia tętniczego, a niekiedy utrata przytomności.

Po podaniu doustnym disulfiram wchłania się szybko w 70-90 proc. z przewodu pokarmowego. W znacznym odsetku metabolizowany w wątrobie do nieczynnych metabolitów. Metabolity wydalone są głównie z moczem. 20 proc. dawki wydalone jest w postaci niezmięnionej z kałem.

Coraz więcej uwagi poświęca się środkom, które wpływają hamująco na przymus picia (poprzez zmniejszenie nasilenia głodu alkoholowego), bądź osłabiają nagradzające działanie alkoholu. Środki te powinny być jednak stosowane tylko w określonych i indywidualnych przypadkach, i powinny być traktowane wyłącznie jako czynnik wspomagający psychoterapię uzależnienia od alkoholu, a samo ich podawanie nie daje szans na wyzdrowienie.

Przyjmuje się, że alkohol działa tłumiąco na mózg, zatem ośrodkowy układ nerwowy przystosowuje się do przewlekłej ekspozycji na alkohol przez zmniejszenie aktywności układu hamującego procesy mózgowe (GABA-ergicznego) i wzrost działania receptorów pobudzających mózg (glutaminergicznego). Po odstawieniu alkoholu mija działanie tłumiące, a nadpobudliwość neuronów pozostaje, co skutkuje pojawieniem się głodu alkoholowego.

■ **Topiramata** jest lekiem stosowanym w leczeniu padaczki i nie ma do tej pory zarejestrowanych w Polsce wskazań do leczenia alkoholizmu, pomimo licznych badań klinicznych, gdzie okazał się skutecznym lekiem wpływającym na uzależnienie od alkoholu, zmniejszając odczucie głodu i nawroty, pomagając w utrzymaniu abstynencji.

Dokładny mechanizm działania topiramatu jest złożony i nie do końca poznany. Lek blokuje kanały sodowe zależne od napięcia błonowego, zwiększa aktywność kwasu γ-aminomasłowego – GABA (działa poprzez allosteryczne miejsca wiązania do receptora GABA-A), wykazuje antagonizm wobec receptora dla kwasu glutaminowego (receptory AMPA/kainowe) i wpływa na równowagę kwasowo-zasadową.

Wskazania topiramatu zarejestrowane do tej pory obejmują leczenie padaczki i zapobieganie migrenie.

Topiramata podany doustnie jest szybko i dobrze wchłaniany, jego dostępność biologiczna wynosi 81 proc. i nie zależy od jednoczesnego przyjmowania pokarmów. Z białkami osocza wiąże się tylko w 15 proc. i łatwo przenika przez barierę krew-mózg.

U osób zdrowych około 20 proc. podanej dawki jest metabolizowane. Czas półtrwania w organizmie w stanie równowagi wynosi 21 h. Wydalanie następuje głównie z moczem. Stan stacjonarny u pacjentów z prawidłową czynnością nerek ustala się po 4 dniach leczenia, a w ciężkiej niewydolności nerek po 10–15 dniach.

■ **Akamprozat** (acetylohomotaurynian wapnia) jest strukturalnie zbliżony do tauryny i GABA. Po wchłonięciu jest natychmiast przekształcany do acetylohomotauryny i w tej postaci przenika przez barierę krew-mózg. Jest antagonistą aminokwasów działających pobudzająco na OUN (przede wszystkim kwasu glutaminowego), stymuluje też neurotransmisję w układzie GABA-ergicznym. Mechanizm jego działania na procesy neuroprzekaznictwa nie jest jednak dostatecznie wyjaśniony. Wykazano, że akamprozat zwiększa stężenie serotoniny w mózgu i krwi, i nasila neuronalny wychwyt GABA w hipokampie i wzgórzu.

Akamprozat wpływa na uzależnienie od alkoholu, zmniejszając odczucie głodu i nawroty, pomagając w utrzymaniu abstynencji. Wchłanianie po podaniu p.o. jest powolne, dostępność biologiczna wynosi od kilku do ok. 11 proc.; występują duże różnice osobnicze. Pokarm zmniejsza dostępność biologiczną akamprozatu. Lek nie wiąże się z białkami osocza. Stężenie leku osiąga stan stacjonarny po ok. 7 dniach leczenia. Wydalanie następuje głównie z moczem w postaci niezmiennionej. Biologiczny okres półtrwania w stanie równowagi wynosi 13-21 h. Niewydolność wątroby nie wpływa na farmakokinetykę akamprozatu. Istnieje linio- wa zależność między klirenssem kreatyniny okresem półtrwania akamprozatu.

Ze względu na brak odpowiednich badań nie zaleca się stosowania leku u chorych do 18. i po 65. r.ż. Akamprozat, w przeciwieństwie do wcześniej wymienionych leków, nie upośledza sprawności psychofizycznej.

Naltrekson jest długo działającym antagonistą receptorów opioidowych *mi*, *delta* i *kappa* o zróżnicowanej – w stosunku do poszczególnych klas receptorów – sile działania: jego powinowactwo do receptorów *mi* jest dziesięciokrotnie większe, niż do receptorów *kappa*, a w stosunku do innych ligandów wykazuje on również stosunkowo największe powinowactwo do receptora *mi*.

W Polsce lek nie jest zarejestrowany. Jest on jednak dostępny w drodze importu docelowego.

Wskazania do leczenia naltreksonem zaaprobowane przez amerykańską FDA obejmują leczenie uzależnienia opioidowego i leczenie alkoholizmu. W kombinacji z różnymi programami leczenia, naltrekson zmniejsza częstotliwość picia, wydłuża abstynencję i utrudnia nawrót niekontrolowanego picia wśród leczących się alkoholików, którzy próbowali alkoholu podczas leczenia.

Czas działania naltreksonu jest długi, zależny od dawki i po pojedynczym podaniu może dochodzić nawet do trzech dni. Połowiczny czas blokady receptorów opioidowych uzyskiwany przy użyciu naltreksonu wynosi od 72 do 108 godzin, co znacznie przewyższa jego klirens osoczowy (4-12h). Dawka 50 mg/dobę jest dawką wystarczającą do pełnego wysycenia receptorów. Naltrekson stosowany jest zarówno doustnie, jak i domięśniowo – forma o przedłużonym uwalnianiu wymaga iniekcji raz w miesiącu.

Metabolizm naltreksonu zachodzi głównie w wątrobie. Naltrekson i jego metabolity, ulegają sprzężaniu w wątrobie z kwasem gliukuronowym. Wydalanie naltreksonu i jego metabolitów odbywa się głównie – w 70 proc. – z moczem, jednak lek w postaci niezmiennionej jest wydalany jedynie w 2 proc.

Pojawiają się nowe publikacje wskazujące na korzystne działanie w leczeniu alkoholizmu leków stosowanych do tej pory w innych wskazaniach. Są to m.in.:

■ **ondansetron** – silny, wybiórczy antagonist receptorów serotoninowych 5-HT₃, stosowany w zapobieganiu nudnościom i wymiotom,

■ **baklofen** – agonista receptorów GABA_A, zlokalizowanych pre- i postsynaptycznie, stosowany w celu zmniejszenia napięcia mięśniowego w stwardnieniu rozsianym, po urazach i w chorobach rdzenia kręgowego,

■ **kwetiapina** – antagonist receptorów dopaminergicznych i serotoninergicznych 5-HT₂, stosowany w schizofrenii i w leczeniu objawów maniakałnych w przebiegu choroby dwubiegunowej,

■ **nalmefen** – antagonist receptorów opiatowych, stosowany w przypadku przedawkowania opiatów.

dr n. med. **ŁUKASZ SZCZYGIEL**
e-mail: lukasz_szczygiel@o2.pl

Piśmiennictwo:

1. Chick J, Anton R, Chęcinski K, Croop R, Drummond DC, Farmer R, Labriola D, Marshall J, Moncrieff J, Morgan MY, Peters T, Ritson B. A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of naltrexone in the treatment of alcohol dependence or abuse. *Alcohol Alcohol*. 2000 Nov-Dec;35(6):587-593. 2. 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 Jun;34(4):460-463. 3. Doggrell SA. New indications for topiramate: alcohol dependency and binge-eating disorder. *Expert Opin Pharmacother*. 2008 Apr;9(5):869-873. 4. Donovan DM, Anton RF, Miller WR, Longabaugh R, Hosking JD, Youngblood M. Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence (The COMBINE Study): examination of posttreatment drinking outcomes. *J Stud Alcohol Drugs*. 2008 Jan;69(1):5-13. 5. Garbutt JC, Kranzler HR, O'Malley SS, Gastfriend DR, Pettinati HM, Silverman BL, Loewy JW, Ehrich EW. Efficacy and tolerability of long-acting injectable naltrexone for alcohol dependence: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005 Apr 6;293(13):1617-1625. 6. 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 alco-

holism. *J Clin Psychopharmacol*. 2007 Aug;27(4):344-351. 7. 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 Jul;31(7):1179-1187. 8. Miranda R Jr, MacKillop J, Monti PM, Rohsenow DJ, Tidey J, Gwaltney C, Swift R, Ray L, McGeary J. Effects of topiramate on urge to drink and the subjective effects of alcohol: a preliminary laboratory study. *Alcohol Clin Exp Res*. 2008 Mar;32(3):489-497. 9. Morley KC, Teesson M, Reid SC, Sannibale C, Thomson C, Phung N, Weltman M, Bell JR, Richardson K, Haber PS. Naltrexone versus acamprostate in the treatment of alcohol dependence: A multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Addiction*. 2006 Oct;101(10):1451-1462. 10. Rubio G, Ponce G, Jiménez-Arriero MA, Palomo T, Manzanares J, Ferré F. Effects of topiramate in the treatment of alcohol dependence. *Pharmacopsychiatry*. 2004 Jan;37(1):37-40. 11. Johnson BA. Update on neuropharmacological treatments for alcoholism: scientific basis and clinical findings. *Biochem Pharmacol*. 2008 Jan 1;75(1):34-56.

Pytania testowe

(Zaznacz jedną prawidłową odpowiedź)

1. Objawy zespołu abstynencyjnego to m.in.:

- A. rozszerzenie źrenic, senność
- B. bezsenność, hipotonia
- C. tachykardia, nadciśnienie tętnicze
- D. zwężenie źrenic, biegunka

2. Nowe leki stosowane w leczeniu alkoholizmu:

- A. stymulują układ GABA-ergiczny i hamują układ glutaminergiczny
- B. hamują układ GABA-ergiczny i hamują układ glutaminergiczny
- C. stymulują układ GABA-ergiczny i stymulują układ glutaminergiczny
- D. hamują układ GABA-ergiczny i stymulują układ glutaminergiczny

3. Fałszywe stwierdzenie to:

- A. padaczka alkoholowa to choroba, w której napad drgawek występuje po zaprzestaniu picia lub z chwilą spadku stężenia alkoholu we krwi
- B. marskość wątroby wiąże się z hipogonadyzmem, co u kobiet wiąże się z hiperandrogenizmem i nadmiernym owłosieniem ciała
- C. kardiomiopatia alkoholowa może się ujawnić dusznością, obrzękami podudzi lub kołataniem serca
- D. w miarę rozwoju polineuropatii alkoholowej rozwijają się owrzodzenia troficzne, zaniki mięśniowe, czy niedowłady kończyn

4. Wpływ alkoholu na ciśnienie tętnicze:

- A. jest nieistotny
- B. mała dawka wywołuje krótkotrwały spadek ciśnienia tętniczego
- C. przewlekle stosowany alkohol obniża ciśnienie tętnicze
- D. ciąż opilczy wywołuje wzrost ciśnienia tętniczego trwający kilka dni

5. Naltrekson wiąże się najsilniej z receptorami opioidowymi:

- A. mi
- B. delta
- C. kappa
- D. w różnym stopniu z mi, delta i kappa

(Odpowiedzi szukaj w numerze)