

Dr. Fodor Miklós

Az alkohol addikció csökkentésének és az alkoholmegvonási szindróma kezelésének új lehetőségei

Összefoglalás:

Az alkoholtolerancia kialakulásában fontos szerepe van az agyi szerotoninerg rendszernek. A krónikus alkoholbevétel szerotoninhiányt okoz. Későbbiekben a szerotoninerg transzmisszió csökkenése a hippocampus területén fontos szerepet játszik az emlékezet és a memóriazavarok kifejlődésében, valamint az ivási magatartásformák kialakulásában. Az alkohol-felvétel jelentős csökkenése észlelhető a szerotonin reuptake inhibitor (SSRI) típusú antidepresszánsokkal kezelt betegeken. Ezenkívül az ACE-gátló vérnyomáscsökkentők, a kalcium-antagonisták, a MAO inhibitorok és a chlórdiazepoxid is hasonlóan vágycsökkentők. Az alkoholmegvonási tünetek egy komplex anyagcserezavart fednek el, amely célzott pszichofarmakológiai, nutritív, kalorkus kezelést igényelnek. A kezelési stratégia helyes megválasztása kockázat és költségcsökkentő hatások mellett a sikeres rekreáció és rehabilitáció alapja.

Kulcsszavak: alkohol addikció, vágycsökkentés, megvonási szindróma.

Az alkohol egyike azoknak a szélesan használt farmakológiai szereknek, amelyet gyakran és nagymértékben alkalmaznak a hangulat és a magatartás befolyásolására. A biológiai hajlam az alkoholizmusra metabolikus különbségekben rejlik. Dózis- és időfüggően jelentkeznek azon alapvető farmakológiai változások, mint a tolerancia, a

függőség, megvonási tünetek, amelyek a kezelés irányát megszabják. A kialakuló alkoholfüggőség felelős a belső szervekben és a központi idegrendszerben létrejövő toxikus hatásokért. A metabolicus tolerancia lehetővé teszi az alkoholbontás sebességének fokozódását, míg a pszichés tolerancia inkább adaptív jellegű. Az egyén megtanulja, hogy a kellemes pszichés hatás elérésére nagyobb dózis bevitele szükséges, ez alkohólnál kétszeres, benzodiazepineknél 20-, amfetaminnál 100-szoros dózisonövelést tesz lehetővé. A megvonási tünetek viszont fordított arányban jelentkeznek, legkifejezettebb az alkoholmegvonás tünete, legenyhébb az amfetaminoké.

A pszichés dependencia az alkohol iránti betegesen fokozott éhség, amelynek rituális használata előnyt élvez más alapvető szükséglettel szemben, a káros következmények és az abbahagyási vágy ellenére is a fogyasztás kerül előtérbe, amely végzetes játékba viszi a beteget.

Az alkoholbeteg motiváltságától függően három kezelési stratégiát célozhatunk meg, de mindegyiknél a végleges cél a fogyasztás mérséklése vágycsökkentő szerekkel az alacsony kockázatú ivás, vagy az absztinencia elérésére, a súlyosan dependenseknél az alkoholmegvonási szindróma tüneteinek kivédése és mérséklése, végül pszichés és szomatikus rekreáció tartós rehabilitációs kezelés során. Az alkohol dependens személyek kezelésének absztinenciárai nemzetközi szinten sem haladják meg a 7-20 %-ot hosszú távon. A betegek 25 %-ánál az ivási magatartás javulása tapasztalható, azonban a teljes absztinenciát csak időlegesen érik el. További, mintegy 50 % esetében olyan spontán lefo-

lyás tapasztalható, amelyben a jelenlegi gyógyászati eljárások csak mérsékelt sikereket tudtak felmutatni. Az alkoholfüggő személyek terápiájában a biztosan szükséges hosszútávú pszichoszociális programok esetében sem szabad a farmakológiai segítséget megtagadni. Az ivási magatartáshoz vezető alapzavarok, valamint az alkoholos biológiai és anyagcsere-elváltozások különböző farmakológiai stratégiát igényelnek. A hosszútávú gyógyszeres kezelés olyan anyagokkal, amelyek a vágyspecifikus igényt csökkentik, lehetővé teszik a szenvedélybetegségek visszaesési kockázatának a csökkentését. Kísérletes vizsgálatok több eredményes anyagról mutattak ki ilyen hatást. A vizsgálati megfigyelések igazolták, hogy szerotonin csökkentő szerekkel kezelt állatok agresszívbak, irányíthatatlanabak a tanult feladatok elvégzésére. Szerotonin hiányos állapotokban embernél egy indulatosabb, türelmetlenebb, meggondolatlanabb viselkedés, testi és lelki hatásokra fokozott érzékenység, a veszélyérzet csökkenése, meggondolatlan, kockázatvállalás miatti gyakori szélsőséges reakciók észlelhetők. Az alkoholbevétel előidézte szerotonin hiányos állapot az alkoholos személyiségjegyekre utaló elváltozások kialakulását segíti elő.

Ezen neurobiokémiai folyamatok megismerése a szerotonin uptake inhibitorok (SSRI) és az alkoholfogyasztás összefüggéseiben lehetővé teszi egy klinikailag kedvező terápia alkalmazását az életminőség javítására, az alkohol dependencia kialakulásának a csökkentésére.

A disulfiram (Antaethyl) orális vagy implantációs terápia azonnali absztinenciát igényel az alkohol

Dr. Fodor Miklós
Dél-Pesti Kórház
Addiktológiai Rehabilitációs Osztály
Bp., Köves út 2/4.

fogyasztásra kialakuló és az életet veszélyeztető acetaldehid mérgezés veszélye miatt^{6,8}. Így csak nagy körültekintéssel adható. A betegek motivációja és együttműködése sokkal kedvezőbb olyan vágycsökkentő SSRI terápiánál, amely mellett az italfogyasztás nem tiltott, és a leszokás 3-6 hónapos kezelés során fokozatosan alakul ki. A kezelés előnye: a szer ingyenes, a kezelés során nem jön létre addikció, ismételt felírása során a beteg rendszeresen kontrollálható, egyéni pszichoterápiába vonható, amely segíti a gyógyulást és az életviteli krízishelyzet megoldásának folyamatát. Különösen előnyös az SSRI típusú antidepresszánsok alkalmazása olyan esetekben, ahol az italfogyasztás a szorongásos, pánik vagy depressziós állapotok mérséklésére használt. A paroxetin (Seroxat) hat hónapos napi 20 mg-os dózisban alkalmazásával jelentős javulás érhető el. Egyéb SSRI-ok, mint a fluoxetin (Prozac), citalopram (Seropram) hasonlóan napi 20 mg-os, míg a sertalin (Zoloft) napi 50 mg-os dózisban alkalmazható. A szerotonin deficit fokozatos megszűnése a dependens személyiségváltozásnál leírt tünetek javulását és a rekreációt segíti elő.^{9, 11, 12}

Hasonlóan kedvező vágycsökkentő hatású a monoaminooxidáz reverzibilis inhibitora (RIMA), a moclobamid (Aurorix), valamint az 1904 óta ismert antimániás szer, a lítium. Meglepetésként hamgzik, de a közepes hatástartalmú chlórdiazepoxid (Elenium) is vágycsökkentő.

Kevésbé ismert tény, hogy az alkoholbetegek egyharmada hypertóniás. Az antihypertensív készítmények közül az ACE-gátlók rendelkeznek ilyen hatással, tehát ezekkel történő célzott kezelés, valamint a kalcium-antagonisták is elősegítik az alacsony kockázatú alkoholfogyasztást. A terápiás paletta tehát széles a kezelőorvos számára.

A második legnagyobb kezelési igényt jelenti az alkoholmegvonási szindróma tüneteinek kezelése. Az alkoholmegvonás tüneteivel való szembesülés viszi leggyakrabban a

beteget motiváltságától függően valamilyen kezelés elfogadása irányába. Ezen a ponton a gyógyítón múlik a siker, hogy a legkisebb kockázattal legyen eredményes.

Az elmúlt 40 évben több mint 150 különböző gyógyszert javasoltak az alkoholmegvonási szindróma kezelésére. Az alkoholmegvonási szindróma hátterében álló komplex anyagcserezavar felelős a pszichés és a metabolikus elváltozásokért, ezért a kezelésnek is komplexnek kell lennie.

A metabolikus, kaloricus, elektrolit, neuroendokrin elváltozások rendezése nélkül egyetlen készítmény sem képes a delirium kialakulását megakadályozni. Az egysegies standardizált kezelési stratégia kialakítását nehezítette, hogy az elvonási szindróma négy fázisának kritériumait összemosták. A klinikai kép pontos meghatározása adja meg a kezelés lehetőségét és helyét.

1. Vegetatív elvonási tünetek (tremor, hyperhidrosis, insomnia tachycardia, hyperreflexia)
2. Predelirium a fenti tünetek felelősödése mellett alkalmi konvulzív rohamok és opticus hallucinációk jelentkezhetnek.

Az első két fázisban van lehetőség ambuláns kezelésre a háziorvosi praxisban, az itteni kezelés hatékonysága dönti el, hogy a beteg állapotja javul, vagy delirium tremens irányába progrediál.

3. Delirium tremensnél az összes eddigi tünet mellett részleges vagy teljes dezorientáció, tartós insomnia és hallucinációk kialakulása, nagyfokú psychomotoros nyugtalanság miatt a beteg kórházi kezelést igényel.
4. Az amerikai irodalomban egy úgynevezett „postwithdrawal syndrome” megvonás utáni állapot meghatározás is szerepel. Ennek 2-6 hét az időtartama, a lezajlott delirium után. Ezen idő alatt folyamatosan rendeződnek a neuroendokrin- és a metabolikus anyagcserezavarok, megszűnik az insomnia, az étvágytalanság és a vegetatív tünetek. Ezen szakasz kezelése is ambuláns feladat.

A megvonási szindróma fázisainak nem megfelelő elkülönítésével a

kezelési eredményeket összemosták, a klinikai vizsgálatoknál nem azonos fázis eredményeit hasonlították össze^{1,2}. Az elkülönítő diagnosztikát a betegség multi- és komorbiditása is nehezítette.

Az elvonási tünetek objektív szám- szerű értékelésére a Gross metodikán⁷ kívül viszonylag csekély standardizált skála, mint a CIWA állt rendelkezésre.

A halálozási rizikó miatt a placebo kontrollált vizsgálatok etikailag nem voltak kivitelezhetők, míg az összehasonlító gyógyszeres tudományos vizsgálatoknál a terápiás equivalentia dózisok meghatározása sokszor vitatható volt.

A négy fázis kezelésére földrajzi régióként tradicionális kezelések alakultak ki. Amerikában a benzodiazepin készítmények közül a gyakorlatban a chlórdiazepoxid (Elenium) adása terjedt el, a skandináv országokban a chlometiazol (Heminevrin) a német nyelvű területeken a chlometiazol, valamint a carbamazepin (Tegretol)^{14,15}. Magyarországon 40 évig, és jelenleg is a meprobamat (Andaxin), valamint 30 éve a Heminevrin kezelés volt a leggyakrabban alkalmazva.

Az alkoholmegvonási szindróma kórélettanának kutatása új, korszerű GABA-erg szerek alkalmazását indította el, ilyen az Acamprosat (calcium-acetyl-homotaurin) és az Alcover (gamma-hydroxy-gaba)⁵. Ezen készítmények hazánkban jelenleg már rendelkezésünkre állnak.

A kezelési stratégiát a hagyományok és nem a közelmúltban kialakult addiktológiai szakma határozta meg, ezért lehetett a hazai gyakorlatban a legnagyobb számban meprobamat (Andaxin), valamint a chlometiazol (Heminevrin) adásával találkozni.

A carbamazepin (Tegretol, Stazepine), valamint a közepes felezési idejű benzodiazepin (Signopam) kezelés alkalmazása az elmúlt évtizedben kezdett elterjedni.

Az évek folyamán a megvonási tünetek kezelésének buktatói is elősegítették az egysegies terápiás stratégia fokozatos kialakulását.

Az alkoholmegvonási szindróma

kezelésénél lehetőleg monotreápiára¹³ kell törekedni. Mivel a súlyos alkoholistáknál a napi kalória 30-50%-át az alkoholbevitel adja, bebizonyosodott, hogy a megvonási szindróma kezelése komplex, GABA-agonista gyógyszerelés mellett kaloricus szupplementációval, folyadék-, elektrolit- és nyomelem- valamint vitaminok pótlásával oldható meg.^{3, 10, 14}

A nagypotenciálú és a nagy dózisú benzodiazepinek iv és per os adása légzésdepressziót, hypotóniát, izomrelaxációt okozhat, tartós adásánál az addikció és az enzimindukció veszélye fokozott. Időszerű a hagyományos antidelirans terápiát újragondolni.

A neurolepticum monoterápia fokozza az epilepsiás görcskésztséget, az extrapyramidalis tünetek megjelenését, a delirium elhúzódását és letalitást, valamint a Korsakow szindróma gyakoribb kialakulását.

A meprobramat és butyrophenon (Haloperidol) együttadása fokozza a görcskésztséget, az epilepsiás rohamok kialakulásának lehetőségét, kizárólag nagyfokú hallucinációkkal ötvözött pszichomotoros nyugtalanság esetén javallt. A cirrhoticus alkoholbetegek benzodiazepin kezelése provokáló faktor a latens hepaticus encephalopathia manifestté tételében.

A fenti elváltozást igazolja az in- vers GABA-agonista flumazenil kezelés eredményessége a hepaticus encephalopathiában⁴.

A chlomethiazol (Heminevrin) kezelés igen szoros, jó monitorozást igényel a mellékhatásai miatt, mint a bronchus secretio fokozása, légzésdepressio, tachycardia és hypertonia kialakulása.

Napi gyakorlatban a vegetatív megvonási tünetekkel vagy pre- delirium állapotában lévő betegnél célszerű közepes felezési idejű benzodiazepin temazepam (Signo- pam) 60-80 mg/nap illetve carba- mazepin (Tegretol) 800 mg/nap a- dagolással kezdeni, és a tünetek a- lakulásával 2-3 napon belül csök- kenteni. A feszültséggel, nyugta- lansággal, pszichoticus tünetekkel kísért esetekben napi 800-1200 mg tiaprid (Tiapridal) kiegészítés java- solt. A kezelést magnézium készí- tményekkel (MagneB₆), tartós hatá- sű B komplex vitaminokkal (Mil- gamma, amely az egyetlen nem ví- zoldékony B vitamin, emiatt a kiü- rülése 24 órán túli; ezért kedve- zőbb a terápiás hatása a B vitamin- hiányban szenvedő betegek keze- lésénél), valamint teljesértékű fe- hérjét és kalóriát biztosító iható tápszerrel (Nutridrink) kell komp- lexen végigvinni. A B vitaminok, a magnézium-készítmények adása a polyneuropathias és központi

idegrendszeri, valamint az alko- los cardiomyopathia szövödmé- nyeit is csökkenti. Az időben, pre- ventive, célzottan alkalmazott an- tidelirans terápia csökkenti a költ- ségeket és a távolabbi szövödmé- nyeket, elkerülhető a delirium kia- lakulása.

Irodalomjegyzék:

1. Braun U. Klinik und Diagnostik der perioperativen Alkoholdelirs Dtsch.med.Wschr 1991. 116:465-467.
2. Chick J Delirium tremens Brit Med J 1989; 298: 3-4.
3. Collins M A possible neurochemical mechanism for brain and nerve damage associated with chronic alcoholism. Trends Pharmacol.Sci. 1989. 3:373-75.
4. Ferenczi P, Grimm G et al. Succesful long-term treatment of portal-systemic encephalopathy by benzodiazepine antagonist flumazenil. Gastroenterology 1989. 96:240-243.
5. Gallimberti L, Gentile N, Canton G, Ferri M, Cirrin M. Gamma-hydroxybutiric acid for treatment of alcohol withdrawal syndrome. Lancet 1989. 2:787-789.
6. Goyer P., Major L. Hepatotoxicity in disulfiram treated patients. J.Stud.Alcohol. 1979. 40:133-137.
7. Gross M, Rosenblatt S, Malenowski B, Broman M, Lewis E. Classification of acute alcohol withdrawal syndromes. Quart J Stud Alc 1972 33:400-406.
8. Johansen J., Mörlund J Disulfiram implant. Alcoholism.1981 15:532-536.
9. Meert T.F. Effects of various serotonergic agents on alcohol intake and alcohol preference Alcohol Alcohol (England) 1993. 28:157-170.
10. Meier P. Alkohol,alkoholismus und Arzneimitteln. Schweiz. med. Wochenschr. 1985. 115:1792-1803.
11. Meites J. et al Relation of endogenous opioid peptides and morphine to neuroendocrine functions. Life Sci. 1979. 24:1325-1330.
12. Naranjo C.A., Sellers E. Modulation of ethanol intake by serotonin uptake inhibitors. J.Clin.Psychiatry. Suppl. 1986. 47: 16-22.
13. Rommelspacher H, Schmidt L, Helmchen H. Pathobiochemie und Pharamko-therapie des Alkoholentzugssyndoms. Nervenarzt 1991. 62:649-657.
14. Sullivan J, Sykora K, Schneiderman J, Naranjo C, Sellar E Assessment of alcohol withdrawal Br J Addict 1989. 84:1353-1357.
15. Sellers E, Naranjo C. New strategies for the treatment of alcohol withdrawal. Psychopharmacological Bull.1986 22:88-92.