

S p r a w o z d a n i a

Bogusław Habrat

Zespół Profilaktyki i Leczenia Uzależnień
Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

VII KONGRES EUROPEJSKIEGO TOWARZYSTWA BIOMEDYCZNYCH BADAŃ NAD ALKOHOLOWYM (ESBRA) Barcelona 16-19 czerwiec 1999 r.

W tym roku miejscem obrad VII Kongresu Europejskiego Towarzystwa Biomedycznych Badań nad Alkoholizmem (ESBRA) była Barcelona. W czasie Kongresu zaprezentowano w formie wykładów, ustnych doniesień i posterów ponad 260 prac z zakresów: epidemiologii i farmakoekonomii, badań podstawowych, patomechanizmów i rozpoznawania szkód zdrowotnych spowodowanych alkoholem, patogenezy uzależnienia od alkoholu oraz leczenia alkoholowych zespołów abstynencyjnych i farmakologicznego zapobiegania nawrotom picia i zmniejszania ilości wypijanego alkoholu. Przeważały doniesienia farmakologiczno-biochemiczno-fizjologiczne, mniej natomiast było prac elektrofizjologicznych i obrazujących.

W czasie Kongresu po raz pierwszy zaprezentowano publicznie WHO-wski European Action Plan – strategię przeciwdziałania skutkom alkoholu na lata 2000-2004 (Goos, WHO Dania).

Kilka prac (m.in. Wojnara i wsp.) dotyczyło czynników predykcyjnych ciężkich zespołów abstynencyjnych. Palmastierna i wsp. (Finlandia) stwierdzili, że czynnikami o największej mocy predykcyjnej wystąpienia majaczenia alkoholowego są (wg ważności): choroby infekcyjne, tachykardia ponad 120/min., występowanie wegetatywnych objawów abstynencyjnych mimo alkoholii, drgawki w wywiadzie i majaczenie w wywiadzie. W zakresie leczenia alkoholowych zespołów abstynencyjnych (AZA) nie zanotowano znaczących postępów. Postuluje się większe zainteresowanie substancjami o właściwościach antagonistycznych wobec receptora NMDA

(Tabakoff i Hoffman, USA, Putzke i wsp. Niemcy). Z przeglądu prac dokonanego przez Lejoyeux (Francja) wynika, że benzodiazepiny są nadal lekami z wyboru w leczeniu AZA, a leczenie stałymi dawkami tych leków nadal jest standardem, choć istnieje wiele technik ich podawania. Jedną z takich technik jest „nasywanie” benzodiazepinami. Wasilewski i wsp. stwierdzili, że większych dawek benzodiazepin wymagają pacjenci: z większym nasileniem objawów abstynencyjnych, starsi, z później występującym pierwszym zespołem abstynencyjnym. W doniesieniu Gessy (Włochy) można było znaleźć informację, że kwas γ OH-masłowy jest nie tylko skuteczny w leczeniu AZA (niestety, grupę kontrolną stanowili pacjenci otrzymujący placebo, a nie benzodiazepiny), ale ma również pewne właściwości zmniejszające głód alkoholu także po ustąpieniu AZA. Obserwacje te potwierdzili także Austriacy (Walter i wsp.): kwas γ OH-masłowy miał podobną skuteczność jak kłometiazol, a wystarczająca była dawka 50mg/d. Dodatkowo stwierdzono, że u osób z typem III alkoholizmu wg Lescha kwas γ OH-masłowy znacząco obniżał głód alkoholu, a nawet miał właściwości awersyjne. Obserwacje te stały się jedną z podstaw interesującego doniesienia Lescha i wsp. (Austria) o heterogenności AZA. Według nich można wyróżnić 3 typy AZA: 1) 2-6 dniowe wczesne i nasilone: drżenie zamiarowe, niestabilne i zmieniające się objawy wegetatywne, zatrzymywanie wody w organizmie, nierzadko drgawki – leczeniem z wyboru są benzodiazepiny i kłometiazol ponieważ ta forma AZA jest związana głównie z aminokwasami pobudzającymi; 2) 1-10-dniowe silne drżenia drobnofaliste, stałe nadciśnienie tętnicze, przerywany sen, lęk i objawy depresyjne – leczenie z wyboru to kwas γ OH-masłowy i tiapryd, ponieważ główną rolę patogenną odgrywa dysfunkcja układu dopaminergicznego; 3) 1-60 dniowe drobnofaliste drżenie podobne do samoistnego, ustabilizowane objawy wegetatywne, dysfunkcje poznawcze i objawy demencjopodobne – leczenie z wyboru: leki nootropowe, neuroleptyki, doraźnie benzodiazepiny, fototerapia, a największe znaczenie w patogenezie ma dysfunkcja układu cholinergicznego. Schmidt i wsp. (Niemcy) potwierdzili heterogenność alkoholowych zespołów abstynencyjnych przy pomocy metod genetyki molekularnej (m.in. polimorfizmu Asn40Asp).

Najbardziej interesujące były doniesienia i dyskusje na temat farmakologicznego leczenia alkoholizmu. W czasie Kongresu wyraźnie zarysowała się tendencja do farmakologicznego wspierania psychoterapii alkoholizmu za pomocą akamprozatu lub naltreksonu.

Już w referacie wprowadzającym Portella (Hiszpania) stwierdził niezaprzeczalne walory ekonomiczne farmakologicznego leczenia alkoholizmu. Wykazał on, że u osób, u których stosowano naltrekson, osiągnięto wymierne oszczędności związane ze zmniejszeniem kosztów leczenia szkód zdrowotnych spowodowanych alkoholem. Naltreksonowi była poświęcona sesja satelitarna firmy DuPont. Anton (USA) przedstawił wyniki krótkoterminowego (12 tyg.) leczenia osób uzależnionych od alkoholu, którzy byli leczeni poznawczą psychoterapią behawioralną. Połowa z nich otrzymywała naltrekson, a połowa placebo. 62% osób wspomaganych naltreksonem utrzymywało abstynencję przez 3 miesiące, podczas gdy udało się to tylko 40% osób przyjmujących placebo. W pierwszej grupie okres między pierwszym i drugim dniem, w

którym sięgano po alkohol, był dwukrotnie dłuższy niż w drugiej grupie. Trzymiesięczne leczenie kombinowane psychoterapią i naltreksonem wydaje się jednak zbyt krótkie, bo powtórne badanie po 14 tygodniach wykazało zanikanie powyższego efektu. Jeszcze bardziej interesujące były badania nad naltreksonem wykonane w kilku szwedzkich ośrodkach (Mansson i wsp.). Naltrekson lub placebo podawano przez pół roku pacjentom psychoterapeutyzowanym za pomocą jednej z dwóch metod: poznawczą psychoterapią behawioralną lub terapią podtrzymującą. Najbardziej intrygującym było stwierdzenie, że u osób leczonych poznawczą psychoterapią behawioralną i naltreksonem osiągnięto wyniki znamienne lepsze niż w pozostałych trzech grupach, ale wyniki leczenia psychoterapią podtrzymującą i naltreksonem niewiele różniły się od wyników osób psychoterapeutyzowanych obu metodami i otrzymującymi placebo. W dyskusji podkreślano, że to specyficzne „synergistyczne” działanie naltreksonu, ale tylko w połączeniu z poznawczą terapią poznawczą, obserwowano także w innych badaniach. W przeciwieństwie do wyników badań Antona nad 3-miesięczną kuracją, różnice wyników w 6-miesięcznej terapii kombinowanej w Szwecji utrzymywały się także po prawie roku od zaprzestania kuracji. Zbliżone wyniki otrzymał też Rubio (Hiszpania), który zalecał leczenie naltreksonem nie tylko w uzależnieniu średnio- lub znacznie nasilonym, ale także u osób z początkowymi stadiami alkoholizmu, gdzie celem może być głównie zmniejszone spożycie alkoholu. W dyskusji podkreślano, że w leczeniu naltreksonem lepsze wyniki osiąga się w zmniejszeniu spożycia alkoholu niż w wydłużaniu abstynencji. Paradoksalnie, lepsze wyniki osiąga się u osób, w stosunku do których zakłada się, że mimo leczenia będą sięgały po alkohol – przerywa się u nich błędne koło pozytywnych wzmocnień. Natomiast nastawienie na całkowitą abstynencję często wiąże się z przerwaniem przyjmowania naltreksonu i nawrotem picia niekontrolowanego. Podobne wyniki osiągnęto także w innych badaniach naltreksonu, które były prezentowane poza sesją sponsorowaną (Heinala i wsp. z Finlandii, Batel i wsp. z Francji, Kiefer i wsp. z Niemiec).

Drugą dużą grupę doniesień stanowiły prace dotyczące akamprozatu. W sympozjum satelitarnym organizowanym przez firmy Merck i Liphra przedstawiono szereg prac dotyczących różnych aspektów akamprozatu, ale kilka prac „niezależnych” zaprezentowano w sesji plakatowej. De Witte (Belgia) omówił rolę tauryny w reakcji na jednorazowe i przewlekłe picie alkoholu, a także w okresie abstynencji oraz wpływ akamprozatu na te zmiany. Littleton (USA) omówił neuroprotekcyjne działanie akamprozatu przeciwdziałające ekscytotoksyczności wobec neuronów kory i hipokampa spowodowanej okresami abstynencji. Podkreślił pewien paradoks: akamprozat zapobiega szkodliwemu wpływowi jonów wapnia do wnętrza komórki, jednak sam jest solą wapniową. Potgieter (Francja) i Lehert (Belgia) dokonali kolejnej metaanalizy 13 badań z 11 krajów europejskich obejmujących ponad 3700 pacjentów. Wykazali, że akamprozat znacząco wydłuża okresy niepicia, i skraca okresy picia alkoholu jest bardzo dobrze tolerowany. Fuchs (Szwajcaria) zaprezentował wstępne wyniki programu NEAT, obejmującego 5 krajów. Już wstępne wyniki znacznie się różniły: w Wielkiej Brytanii 24 tygodniowy program ukończyło zaledwie 20% pacjentów, podczas gdy w Austrii ponad 62%. Średni czas utrzymywania abstynencji wynosił 101

dni. W odróżnieniu od badań z naltreksonem, nie stwierdzono, aby rodzaj psychoterapii wpływał na wyniki. W holenderskim programie MICADO (Schippers) badano skuteczność akamprozatu stosowanego bez psychoterapii oraz w połączeniu minimalną interwencją oraz krótką interwencją i również nie wykazano znaczącego zróżnicowania wyników. W badaniach Soyki (Niemcy) podawano akamprozat przez pół roku i stwierdzono, że średni czas utrzymywania abstynencji wynosił 74,5 dni. Podobnie jak w poprzednio omawianych badaniach nie stwierdzono, aby rodzaj stosowanej psychoterapii wpływał na wyniki leczenia. Stwierdzono natomiast, że im głębsze uzależnienie, tym wyniki gorsze. Potwierdziły to również badania Francka i wsp. ze Szwecji. Stosując metody symulacji komputerowej wykazano, że stosowanie akamprozatu u osób uzależnionych od alkoholu wydłuża oczekiwany okres przeżycia z 17,8 do 19,4 lat oraz zmniejsza oczekiwane koszty leczenia do końca życia z ok. 62 tys. DM do 55 tys. DM (Palmer i wsp., Szwajcaria).

W czasie Kongresu potwierdziła się obserwowana od pewnego czasu tendencja do zmniejszenia zainteresowania inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny jako leków przydatnych w terapii alkoholizmu. Przedstawiono tylko jedno doniesienie o zastosowaniu sertraliny (Pettinati, USA). Niespodziewanie, alkoholicy bez depresji dzięki kuracji sertralina utrzymywali dłużej abstynencję lub mniej pili niż osoby przyjmujące placebo, podczas gdy zjawiska tego nie stwierdzono u alkoholików z depresją. Podobne zjawisko stwierdzono stosując typologię Babora (brak różnic w typie B).

Podobnie negatywne wyniki osiągnięto w leczeniu alkoholizmu tiaprydem (Gual i Monras – Hiszpania).

Lesch (Austria) przedstawił w swoim wystąpieniu interpretację rozbieżności wyników szeregu badań farmakoterapii uzależnienia od alkoholu. Twierdził, że wynika to głównie z heterogenności badanych grup. Jednym z punktów wyjścia jego rozważań były wyniki wielośrodkowych badań akamprozatu: w przeciwieństwie do pozytywnych wyników we wszystkich pozostałych krajach, w Wielkiej Brytanii nie stwierdzono, by był on znamienne bardziej skuteczny niż placebo. Reanaliza wykazała, że w badaniach brytyjskich uczestniczyło znacząco więcej osób z typem III i IV alkoholizmu wg Lescha, które generalnie słabo reagują na akamprozat. Podobnie zróżnicowane były wyniki stosowania flupentiksolu depot, który zwiększał spożycie alkoholu w typie I i III, a nie wpływał na spożycie w typie II i IV.

Flupentiksol depot był próbowany przez Boeninga i wsp. (Niemcy). Trudno sobie wyrobić jakąś opinię na temat jego skuteczności, ponieważ dane prezentowane w sesji plakatowej były sprzeczne z opublikowanym streszczeniem.

Tzw. markerom alkoholizmu było poświęconych znacznie mniej doniesień niż poprzednio. Wynika to częściowo z tego, że w odniesieniu do dwu najbardziej specyficznych: CDT i 5OH-tryptofolu nie poradzono sobie z obniżeniem ceny i koniecznością skomplikowanego oznaczania. Wg Arndta (Niemcy) dotychczasowe oznaczania CDT powinny być zastąpione oznaczaniem asialo-Fe₂-transferyną, mającą lepsze parametry diagnostyczne, ale metoda ta jest jeszcze droższa. Tanim i prostym testem jest oznaczanie β-heksozoaminidazy w moczu, który jest najbardziej przydatnym markerem nadużywania alkoholu przez pacjentów biorących udział w progra-

VII Kongres Europejskiego Towarzystwa Biomedycznych Badań nad Alkoholizmem (ESBRA)

mach metadonowych (Taracha i wsp.). Termostabilna forma tego samego enzymu oznaczana w surowicy alkoholików była jednak średnio użyteczna i gorsza niż CDT (Methuen i wsp., Finlandia).

W niniejszym sprawozdaniu skoncentrowałem się głównie na opisie prac o bezpośrednich odniesieniach do zastosowań klinicznych, choć stanowiły one tylko część doniesień.

W obradach brała udział kilkunastoosobowa grupa polskich naukowców, którzy w czasie Kongresu nie tylko poszerzyli swoją wiedzę o

biologicznych aspektach alkoholizmu, ale również przedstawili szereg doniesień, które budziły duże zainteresowanie i wniosły wkład w lepsze zrozumienie patologicznych procesów spowodowanych alkoholem.