

## **5. Tratamentul farmacologic al alcoolismului**

In mod traditional farmacoterapia alcoolismului cuprinde trei etape care includ terapia sevrajului, detoxifierea si mentinerea abstinentei. In capitolul de fata, ca si de altfel in tot volumul, ne vom ocupa doar de tratamentul aspectului nuclear al alcoolismului dat de pierderea controlului, craving, timpul petrecut consumand, ingorarea consecintelor, consumul unor cantitati mai mari decat s-a intentionat si cresterea numarului zilelor in care se consuma alcool. Agentii farmacologici si metodele de administrare a lor au ca tinte predilecte aceste trasaturi ale alcoolismului si se constituie in asa zisa "terapie de reabilitare" a alcoolicului.

**Medicatia antidipsotropica** este reprezentata de substante care au pretentia ca pot opri subiectul de a consuma alcool prin producerea de efecte neplacute la ingerarea acestuia. Dintre efectele neplacute mentionam greata, voma, ameteala, congestia fetei, cefaleea, somnolenta si starea de rau general. Principalul agent antidipsotropic folosit este disulfiramul (Antalcol, Antabuse). Mecanismul de actiune al disulfiramului este dat de inhibitia enzimei aldehyd-dehidrogenaza care este responsabila de oxidarea alcoolului in ficat. Prin blocarea acestei cai enzimatice in organism se acumuleaza acetaldehida ceea ce duce la simptomele deja mentionate. Pe langa aceasta, disulfiramul mai produce doua efecte mai putin dezirabile. Astfel, disulfiramul inhiba dopamine-beta-hidroxiilaza, o enzima implicata in controlul nivelului catecolaminelor cerebrale, ceea ce explica aparitia somnolentei si starii de oboseala de care se plang subiectii care iau aceasta substanta si s-a raportat chiar aparitia unor stari confuzionale. Alt inconvenient de care trebuie sa se tina seama este ca disulfiramul interfera metabolismul altor

medicamente administrate concomitent subiectului ceea ce poate duce la acumulare acestora in organism la nivelul toxic al acestora. Dupa oprirea administrarii de disulfiram revenirea echipamentului enzimatic la normal dureaza in jur de 5-8 zile ceea ce explica si durata efectelor antidipsotropice dupa stoparea medicatiei.

Disulfiramul se gaseste sub forma de tablete cu administrare per os. Au existat si tentative de a se face implante cu cristale cu disulfiram inasa din cauza ca implantele subcutanate nu reusesc ca elibereze o cantitate "terapeutica" de substanta, eficacitatea lor este indoielnica. Tratamentul se incepe dupa cel putin o zi de abstinenta pentru a nu aparea fenomenele neplacute ale interactiunii cu alcoolul. Unii autori recomanda sa se inceapa cu doze de 1000 mg/zi (doua tablete a 500 mg) ca mai apoi sa se reduca treptat in decurs de 4 zile pentru a se ajunge la doza de intretinere de 250 mg/zi. Aceasta doza este suficienta pentru a produce efectele antidipsotropice si are putine efecte secundare precum tulburari digestive, cresterea usoara a tensiunii arteriale, somnolenta, fenomene de polinevrita. Alti profesionisti recomanda ca disulfiramul sa fie administrat treptat, in trepte de 200-250 mg pentru a se ajunge in 3-4 zile la 1000 mg ca mai apoi sa se reduca prin titrarea dozelor la doza zilnica de 250 mg. Se poate ca aceasta doza sa nu fie suficienta pentru producerea efectelor antidipsotropice si astfel daca pacientul consuma alcool nu va prezenta nici un fenomen antidipsotropic si astfel isi va pierde motivatia pentru a continua programul de tratament <sup>1</sup>. De aceea, atunci cand exista indici ca pacientul poate tolera fara efecte secundare neplacute o doza de 500 mg, sa se continue cu ea cu cinditia monitorizarii atente a starii subiective a subiectului si a functiei hepatice. Oricum, aceasta nu poate fi doza de lunga durata ci doar un palier atata timp cat exista riscul ca subiectul sa nu respecte abstinenta.

La aceasta doza s-a constatat uneori cresterea nivelului sanghin de colesterol dar care revine la normal la scaderea dozei de disulfiram.

In prima perioada de administrare a disulfiramului se poate testa sensibilitatea subiectului la alcool. Aceasta trebuie facuta cu atentie dupa efectuarea unui bilant clinic si biologic ingrijit (starea cardiovasculara si hepatica in special) prin administrarea de doze mici a unei bauturi alcoolice pana la aparitia fenomenelor antidipsotropice (de exemplu congestia fetei, greata, voma, ameteala, astenie, etc.). In felul acesta s-a testat si sensibilitatea pacientului, suficiente dozei administrate si el si-a reintarit motivatia de a deveni abstinent macar pe perioada luarii medicamentului.

Terapia cu disulfiram trebuie continuata cat mai mult posibil. Ea incepe intr-un mediu spitalicesc dar se continua la domiciliu si este bine ca bilanturi clinice sa se efectueze lunar. Cu aceasta ocazie se reintareste motivatia pacientului pentru a continua terapia si se poate monitoriza aparitia fenomenelor secundare. Se poate constata cu ocazia acestei monitorizari ca pacientul discontinue tratamentul cu de la sine putere. Aceasta poate sa fie primul semn ca el este in pragul renuntarii la tratament in favoarea reluarii consumului. Masuri suplimentare, reintarire motivationala, apelarea la sprijinul familiei, plasarea pentru scurt timp intr-un mediu protejat sunt metode eficiente in acest caz. Dupa un an de administrare a disulfiramului se face un bilant total si se poate lua in considerare oprirea sau continuarea tratamentului.

In acest rastimp, evaluarea functiei hepatice este importanta si este bine a fi facuta tot la cateva luni, de exemplu la 3 luni. Hepatotoxicitatea disulfiramului este data de reactia idiosincetica a organismului la aceasta substanta<sup>2</sup>. Primele semne de alarma ar fi aparitia gretii, obosela prelungita, artralgiile, febra si coloratie

galbene a sclerelor, mucoasei bucale sau a pielii. Probele functiei hepatice facute periodic vor fi judecate in functie de rezultatele obtinute la inceperea tratamentului. Cresterea valorii aspartat-aminotransferazei peste 250 UI poate fi un indicator al opririi tratamentului cu disulfiram<sup>3</sup>.

Dupa aceste consideratii mai mult practice trebuie spus ca terapia cu disulfiram nu poate fi privita ca o terapie de prim ordin in alcoolism. Ea singura nu poate conduce la un succes terapeutic de lunga durata. Cele mai bune rezultate s-au obtinut la pacientii mai invarsta si la cei care sunt supervizati zilnic<sup>4</sup>. Disulfiramul nu are nici o actiune asupra cravingului si de aceea el nu reprezinta un tratament de electie pentru sustinerea abstinentei<sup>5</sup>. Mai mult, studii dublu-ord efectuat pe termen lung nu au aratat in mod convingator eficacitatea disulfiramului in tratamentul alcoolismului si nu pot explica in mod plauzibil raspandirea acestui tratament. Criticii terapiei cu disulfiram se axeaza pe faptul ca atunci cand a fost introdusa in practica clinica, agentii farmacologici nu treceau prin procedurile actuale foarte stricte si standardizate (de ex. Procedeu dublu-ord) si de aceea ea a supravietuit impotriva multor inconveniente si a unor studii care au aratat lipsa ei de eficacitate dupa terminarea curei. Fuller si echipa lui au arata in studii controlate eficienta fara tagada a tratamentului cu disulfiram<sup>6,7</sup>.

Se recomanda cu tarie ca aceasta terapie sa se asocieze cu o alta metoda de terapie psihosociala cu care sa se desfasoare in paralel si cu care sa se sustina reciproc. Aceasta recomandare poate fi bine dusa la bun sfarsit mai ales daca selectia pacientilor a fost facuta cu grija. Se considera ca terapia cu agenti antidipsotropici este rezervata subiectilor care prezinta recaderi fata de tratamentele incercate anterior. Foarte bine raspund barbatii aflati la varsta mijlocie, casatoriti, cu un statut social stabil. La acestea trebuie sa se adauge disponibilitatea pentru o forma de terapie psihosociala (terapie de grup, grup AA,

terapie de crestere motivationala, terapie familiala, etc.) la care se adauga rezultatul buna la bilantul somatic care sa faca eligibil subiectul la aceasta terapie, uneori nu lipsita de riscuri. Aceste riscuri trebuie judecate in cadrul unui bilant beneficiu/risc, respectiv daca beneficiile anticipate (in primul rand abstinenta pe o perioada lunga) depasesc riscurile situatie cand decizia trebuie luata.

Inainte de inceperea tratamentului cu disulfiram pacientul trebuie informat despre toate aspectele acestuia, beneficii, durata, efecte secundare, riscuri si toate acestea este bine sa fi trecute intr-un formular de consimtamant informat care i se va citi pacientului si caruia i se va da un exemplar.

Decizia inceperii acestui tratament trebuie sa fie o decizie mutuala a pacientului si terapeutului, in conjunctie cu cealalta forma de terapie psihosociala care va incepe usor decalat, respectiv dupa o saptamana de terapie cu disulfiram. Orice terapie psihosociala va avea rezultate mult mai bune daca subiectul va fi abstinent, ori implicarea in terapie cu un agent antidipsotropic va asigura sobrietatea subiectului si va indeparta orice suspiciune. Pe de alta parte angajarea intr-o terapie psihosociala va furniza suport si motivatie suplimentara pentru a continua terapia cu disulfiram si astfel ambele terapii se vor sustine reciproc.

Multi profesionist se confrunta cu abuzul de alcool la persoane care prezinta tulburari mentale severe, precum psihozele si ezita sa trateze alcoolismul concomitent, pornind de la premiza ca o ameliorare a evolutiei psihozei va atrage automat si o scadere a consumului de alcool. Mueser si colab. (2003)<sup>8</sup> au aratat ca disulfiramul poate fi administrat concomitant cu antipsihotice, anxiolitice, stabilizatoare ale dispozitiei, antidepresive sau antiblocante. Urmarirea atenta a evolutiei simptomatologiei psihiatrice a aratat ca administrarea disulfiramului nu a dus la o accentuare a simptomelor bolii mentale, in schimb a produs o modificare

semnificativa a modelului de consum de alcool. Mai mult, administrarea lui concomitentă cu celelalte tratamente a condus la scăderea numărului de zile de spitalizare și la mărirea perioadei până la o nouă recădere psihiatrică.

Mai există un agent cu proprietăți antidipsotropice, respectiv citratul de calciu al carbimidei (Temposil). El este utilizat mai ales în spațiul anglosaxon. Modul de acțiune al carbimidei este asemănător cu cel al disulfiramului doar că reversibilitatea inhibiției enzimatice este foarte rapidă ceea ce duce la posibilitatea ingestiei alcoolului la o zi după încetarea medicației, lucru deloc plăcut pentru terapeut. Doza zilnică este de 50 mg/zi divizată în două prize. Studiile dublu orb nu au reușit să demonstreze fără tăgadă eficacitatea terapiei cu carbimida calcică<sup>9</sup>.

**Litiu carbonic.** Terapia cu litiu în alcoolism a ajuns datorită legăturii între tulburările afective și alcoolism. Considerându-se că de multe ori la baza apetenței pentru alcool se găsesc tulburări din spectrul afectiv (tulburări subafective în sensul folosit de Akiskal<sup>10</sup>) sau că alcoolismul se găsește foarte frecvent în arborele genealogic al probandului afectiv sau, invers, tulburările afective se găsesc frecvent în familia alcooliciului, litiu carbonic, ca un stabilizator al dispoziției, a fost folosit a priori în stabilizarea alcooliciului. Unii autori au găsit și valențe speciale ale litiului în alcoolism precum prevenirea afectării cognitive în cazul consumului ebrios<sup>11</sup>. Alți autori au considerat că litiu poate fi chiar considerat un agent antidipsotropic<sup>12</sup>. Cum era și de așteptat litiu s-a arătat eficient în terapia alcoolismului la pacienții cu depresie sau care s-au suprapus pe o tulburare maniacoală.

Cu toate aceste date, litiu nu s-a impus ca o medicație de elecție în alcoolism conform datelor studiilor pe termen lung<sup>13</sup>. Pe de altă parte terapia cu litiu cere precauții deosebite precum dozarea sanghină a nivelelor atinse prin

ingestia a 800-1200 mg/zi litiu carbonic si ajustarea lor conform rezultatelor de laborator, iar pe de alta parte el a fost pus in umbra de aparitia in ultimele decenii a unor agenti antidispomanici mult mai eficienti.

**Antiepilepicele.** Carbamazepina a avut o soarta asemanatoare cu cea a litiului. S-a considerat ca carbamazepina ar facilita abstinenta si ar fi de ajutor in programul de reabilitare a alcoolicului, desi ea s-a dovedit mai eficienta in terapia sindromului de sevraj. Riscurile terapiei indelungate cu carbamazepina (de ex. leucopenie, hepatotoxicitate) si lipsa evidentei clare a eficacitatii ei au condus la caderea in umbra a terapiei cu carbamazepina in alcoolism. Ramane ca viitorul sa poate decide desi se recomanda ca in cazuri in care se poate face o monitorizare stricta si nu exista alte alternative farmacologice sa se poata utiliza si carbamazepina. Dozele zilnice se ridica intre 800-1200 mg/zi. Valproatul disodic s-a relevat eficient in reducerea consumului la bipolarii alcoolici<sup>4</sup>.

**Antidepressivele.** De la inceput terapeutii au fost fascinati de utilizarea antidepressivelor in alcoolism mai ales datorita frecventei comorbiditatii intre alcoolism si depresie. Astfel, antidepressivele au fost incercate dupa cum ele au aparut rand pe rand in anii '70. Au existat raportari ca aceasta utilizare conduce la unele beneficii in reabilitarea alcoolicilor precum prevenirea recaderii la indivizii tratati cu imipramina<sup>14</sup>. Alte antidepressive triciclice gasite efective in alcoolism au fost amitriptilina si doxepina<sup>15</sup>. Aparitia antidepressivelor inhibitoare selective ale recaptarii serotoninei au deschis o noua pagina in utilizarea antidepressivelor in alcoolism. Se stia ca exista o relatie intre serotonina si alcoolism, relatie data de constatarea ca creierul alcoolicilor este sarac in serotonina si ca aceasta ar conduce la impulsivitate, excitabilitate si pe aceasta baza la imposibilitatea de a-si controla consumul de alcool. Cresterea serotoninei cerebrale prin inhibarea recaptarii ei la nivel sinaptic ar putea avea si capacitatea sa moduleze aspectele neuro-

comportamentale care ar sta la baza comportamentului de consum ca de exemplu efectul de reintarire dat alcool. In ciuda entuziasmului dat de robustetea paradigmei de cercetare, rezultatele au aratat doar beneficii minore atunci cand se utilizeaza antidepresive inhibitoare ale recaptarii serotoninei in alcoolism. Ca si in cazul antidepresivelor triciclice rezultatele cele mai bune s-au obtinut in cazul alcoolicilor care prezinta si depresie cum e cazul fluoxetinei, sertralinei<sup>16</sup> si citalopramului (40 mg/zi)<sup>17</sup>. Trebuie sa mentionam aici ca rezultate promitatoare, mai ales in laborator, s-au obtinut si prin utilizarea unor agenti serotonergici precum buspirona si ondansetronul.

Ultimii ani au adus evidenta ca adaugarea acestor antidepresive de ultima generatie la programele de psiho-socioterapie duce la maximalizarea rezultatelor (de exemplu asocierea de inhibitoare ale recaptarii serotoninei cu terapia cognitive-comportamentala).

**Agentii anticraving** au fost condierati ca “medicatie perfecta” pentru tratamentul alcoolismului pentru ca se adreseaza direct nucleului dependentei, dorinta imperioasa de a bea (craving)<sup>18</sup>. Ca si opiatii, alcoolul activeaza sistemul de premiere care face ca individual ca caute ulterior aceasta substanta. In activarea sistemului de premiere un rol il au dopamina si serotonina si unele endorfine cerebrale. Utilizarea experientala a antagonistilor opiaceelor pe receptorii cerebrali la modelul animal al alcoolismului, precum naltrexona si nalmefena a condus la scaderea dorintei de consum de alcool. Aceasta reducere este dependenta de doza, respectiv cu cat cantitatea antagonistului este mai mare cu atat si dorinta de consum este mai mica. Unii cercetatori au emis ipoteza ca alcoolul si dopamina produc unii compusi precum tetraisoquinolina care stimuleaza direct receptorii opioizi cerebrali la care se adauga si actiunea stimulativa a alcoolului asupra endorfinelor cerebrale. Ambele mecanisme sunt blocate de antagonistii opioizilor endogeni precum naltrexona si nalmefena. Indivizii care iau acesti antagonisti si

consuma alcool descriu ca alcoolul are mai putine efecte placute si ca balanta se inclina in spre efectele neplacute ceea ce conduce la reducerea dorintei de a mai consuma diminuand astfel comportamentul de cautare si reintarirea pozitiva. Ulterior mai multe studii au demonstrat fara echivoc eficienta antagonistilor opioizilor ca agent anticraving si ca tratament de electie in programul de reabilitare a alcoolicului.

**Naltrexona.** In 1995 naltrexona a fost acceptata de Drug and Food Administration (FDA) din SUA, organismul care aproba dupa un lung si riguros proces introducerea de noi agenti terapeutici, ca si compus farmacologic util in tratamentul alcoolismului. Ea a fost gasita ca duce la scaderea procentajului zilelor in care un individ consuma alcool, scade cantitatea de alcool consumata intr-o ocazie si reduce riscul recaderii la un consum excesiv. Se constataste ca administrarea ei la consumatorii sociali duce la scaderea efectelor stimulante ale alcoolului si ramasesera doar cele sedative sau ca la acestia trebuie sa treaca mai mult timp pana sa caute sa bea din nou daca sunt sub naltrexona, lucru valabil si in studiile care au folosit esantioane de alcoolici<sup>19,20</sup>.

Un grup de lucru apartinand de National Clearinghouse for Alcohol and Drug Informaton (NCADI) a furnizat un ghid de tratament care a preluat in mod critic recomandarile FDA si pe care ne permitem sa-l inseram partial in ceea ce urmaza fiind un model de lucru deosebit de comprehensive si un exemplu de ghid de buna practica redactat prin consens<sup>21</sup>.

In primul rand acest ghid reafirma ca trebuie avut in vedere ca naltrexona este un adjuvant al tratamentelor psihosociale si nu un inlocuitor al lor. Tratamentele psihosociale cresc complianta la tratamentul farmacologic si

farmacoterapia creste eficienta tratamentului psihosocial prin reducerea cravingului si prin ajutarea pacientului de a ramane abstinent.

Care sunt pacientii eligibili pentru tratamentul cu naltrexona:

- Indivizi dependenti de alcool, stabili din punct de vedere medical si care nu au folosit recent opioizi (heroina, morfina, etc.);
- Pacienti care necesita analgezie narcotica nu sunt eligibili;
- Subiectii sa fie intr-o relatie suportiva cu terapeutul si/sau cu un grup terapeutic in vederea cresterii compliantei si a directionarii catre scopul comun al sobrietatii;
- Disponibilitatea si interesul pacientului de a lua naltrexona sunt de luat in considerare;
- Terapeutul trebuie sa efectueze teste ale functiei hepatice inainte de initierea tratamentului si periodic in timpul tratamentului. Se recomanda precautie in folosirea naltrexonei la pacientii la care nivelul aminotransferazelor este de 5 ori mai mare decat normal. La fel, se recomanda determinarea bilirubinei totale si monitorizarea ei. Pacientii cu cresterea bilirubinei totale trebuie sa fie trimisi la internist sau hepatolog inainte de a lua in considerare terapia cu naltrexona;
- Decizia finala de a folosi naltrexona trebuie sa fie facuta pe baza unei analize risc/beneficiu. Clinicianul si pacientul pot alege inceperea tratamentului cu naltrexona in ciuda prezentei problemelor medicale din cauza beneficiului potential al reducerii consumului de alcool care poate fi mai mare decat posibilul risc al naltrexonei;
- Naltrexona este absolut contraindicata la pacientii mentinuti cu metadona sau LAAM (levo-alpha-acetyl-methadol) pentru dependenta de opiacee.

Înainte de începerea tratamentului pacientul trebuie să fie informat despre cum naltrexona acționează și ce se așteaptă de la administrarea ei. Medicul trebuie să spună pacientului că medicația nu este o “pilula magică”, în schimb naltrexona reduce dorința de a bea și riscul de a se reîntoarce la modelul abuziv de alcool. Toate acestea se pot realiza în conținutul unui formular de consimțământ informat ce i se citește pacientului și i se dă spre păstrare.

Apoi subiectul este evaluat cu scopul de a vedea dacă este eligibil pentru tratamentul cu naltrexona:

- Examinare fizică completă inclusiv hepatică;
- Teste de laborator incluzând cele hepatice (de.ex. aminotransferazele serice, bilirubina totală);
- Testul de sarcină;
- Screening toxicologic în urină;
- Efectuarea unei istorii medicale complete pentru a exclude posibile contraindicații;
- Stabilirea unei istorii de abuzului de substanțe mai ales opiacee;
- Stabilirea statutului psihiatric sau de sănătate mentală.

Precauție importantă: Tratamentul cu naltrexona trebuie inițiat după ce semnele și simptomele sindromului de sevraj alcoolic au trecut. Acest ghid recomandă ca pacientul să fie abstinent 3 până la 7 zile înaintea inițierii tratamentului cu naltrexona.

Conform liniilor directoare ale FDA se începe și se continuă cu doza de 50 mg/zi la majoritatea pacienților, în mod obișnuit într-o singură tabletă. Din cauza efectelor adverse se poate ca pacientul să nu mai dorească să continue tratamentul

si atunci doza de start poate fi redusa pentru mai multe zile si divizata in doua. De exemplu, tratamentul poate incepe fie cu un sfert de tableta (12.5 mg/zi) sau cu jumatate de tableta (25 mg/zi) zilnic si sa se treaca la o tableta intreaga (50 mg/zi) in 1 la 2 saptamani daca doza este tolerata.

Efectele adverse obisnuite precum greata, cefaleea, ameteala, oboseala, nervozitate, insomnia, voma si anxietatea poate aparea la initierea tratamentului in aproximativ 10% din pacienti. In vederea diminuarii rasunetului acestora, ghidul recomanda urmatoarele strategii:

- Educatia pacientului: daca pacientul este pe care sa experimenteze efectele secundare comune, aceste tind sa apara curand dupa inceperea tratamentului si se rezolva in primele 1-2 saptamani. Suportul si linistirea pot ajuta pacientul sa tolereze aceste efecte secundare tranzitorii.
- Orarul dozelor: ghidul recomanda luarea de dimineata a dozelor pentru majoritatea pacientilor pentru a se stabili o rutina si o mai buna complianta. De regula trebuie luata dupa masa de dimineata.
- Divizarea dozelor: daca exista nevoia de a diviza dozele atunci pacientul va lua jumatata dimineata si jumatate seara, preferabil la cina.
- Managementul gretii: greata este o problema pentru aproximativ 10% din pacienti si poate reduce complianta. Pentru a minimaliza greata pacientii pot lua naltrexona impreuna cu glucide precum paine prajita, biscuiti, cornulete in scopul de a nu lua naltrexona pe stomacul gol. Folosirea Maaloxului sau a altor pansamente gastrice inainte de luarea naltrexonei poate fi benefica. In caz de greata permanenta se poate avea in vedere reducerea dozelor, divizarea lor, sau incetarea medicatiei pentru 3-4 zile si repornirea lor la doze mai mici.

– Sevrăjul: pacienții nu pot distinge între efectele sevrăjului la alcool și efectele secundare ale naltrexonei. Pacienții trebuie să fie asigurați că aceste simptome vor trece cu timpul. Simptomele de sevrăj la alcool pot fi stăpânite cu benzodiazepine.

Scăderea dozei sub 50 mg/zi (doza standard) poate fi luată în considerare la pacienții care nu tolerează doza standard dar altfel sunt eligibili la tratamentul cu naltrexona. Este preferabil să se descrească doza la 25 mg/zi pentru a se evita noncompliance și recăderea decât să se scoată naltrexona ca opțiune pentru tratament. Unii pacienți pot lua naltrexona de două ori pe zi cu scopul de a combate cravingul. În acest scop doza se divide în două și se administrează când cravingul este la vârf.

În unele circumstanțe medicul poate crește doza de naltrexona peste 50 mg/zi. Aceasta se poate face la pacienții la care cravingul este persistent, prezintă disconfort și chiar mici recăderi în ciuda compliancei la planul de tratament. În asemenea cazuri doza de 100 mg/zi poate fi utilizată cu condiția monitorizării medicale. Există date care arată că naltrexona este bine tolerată și eficientă la aceste doze mari. Dacă este necesar și pacientul tolerează dozele mari, următoarele protocoale sunt posibile: 100 mg luni și miercuri, 150 mg vineri sau 150 mg luni și 200 mg joi sau 150 mg în fiecare a treia zi.

Înainte de ajustarea dozelor medicul trebuie să ia în considerare intensificarea altor intervenții terapeutice, în special a componentelor psihosociale.

Ghidul NCADI recomandă ca medicii să individualizeze lungimea tratamentului cu naltrexona în funcție de nevoile fiecărui pacient. Inițial, pacientul poate fi tratat cu naltrexona timp de 3 la 6 luni după care pacientul și terapeutul trebuie să evalueze progresele pacientului. În acest moment decizia de a continua

tratamentul trebuie sa se bazeze pe o judecata clinica. Ghidul arata ca unii pacienti poti fi candidati pentru un tratament de lung parcurs (de.ex., peste 1 an) daca ei demonstreaza ca prezinta complianta cu medicatia si tratamentul psihosocial. Factorii care trebuie sa fie luati in calcul la prelungirea tratamentului peste 3-6 luni includ interesul pacientului, dozele recente, raspunsul la tratament, si evitarea situatiile de risc.

Consumul de alcool in continare sau periodic nu poate fi un argument pentru discontinuarea naltrexonei. Unii pacienti raspund la naltrexona mai intai prin reducerea decat prin oprirea bautului. Cand pacientul bea in timpul tratamentului medicul trebuie sa evalueze daca pacientul ia medicatia in mod regulat si participa activ la tratament. Abstinenta trebuie sa fie scopul pacientului, totusi reducerea bautului poate fi considerat ca un rezultat intermediar. Esecul mentinerii complete a abstinentei nu este in mod necesar un esec al tratamentului pentru ca exista nenumarate arii ale vietii pacientului care pot sa se imbunatateasca, precum performanta in munca, relatiile sociale, starea fizica generala.

Cat priveste folosirea naltrexonei impreuna cu disulfiramul, doua medicamente hepatotoxice, aceasta nu este recomandata decat daca beneficiile posibile depasesc riscurile. Medicul trebuie sa faca testele functiei hepatice curand dupa initierea tratamentului si sa retesteze la fiecare 2 saptamani sau in fiecare luna. Aceasta combinatie nu trebuie utilizata pe termen lung si cele doua tratamente nu trebuie pornite simultan.

Terapia cu naltrexona se poate sfarsi brusc, fara titrare. Echipa de tratament trebuie sa lucreze cu pacientul pentru realizarea unui plan structurat in eventualitatea recaderii. Naltrexona poate fi repornita daca pacientul si medicul simt ca poate fi de ajutor pentru prevenirea recaderii.

In evaluarea rezultatului terapiei cu naltrexona medicul trebuie sa se astepte sa vada o imbunatatire in timp conform indicatorilor stabiliti prin programul de tratament. Urmatoarele criterii pot fi folosite pentru a fi introduce in programul de evaluare a succesului:

- Complianta cu planul de tratament;
- Abstinenta stabila sau reducere semnificativa in frecventa si cantitatea bauta indicata de pacient, de colaterali sau de markerii biologici;
- Diminuare marcata a cravingului;
- Imbunatatirea calitatii vietii, inclusiv a statutului fizic si mental, a relatiilor familiale si sociale si/sau a statutului ocupational si a statutului legal;
- Abstinenta de la abuzul altor substante.

Desi evidenta eficacitatii naltrexonei este fara tagada, folosirea ei este inca limitata. Mark si colab (2003)<sup>22</sup> gasesc ca motivele acestei subutilizari ar fi: cunoasterea deficitare produsului, propaganda insuficienta a firmei producatoare, cercetarile insuficiente referitor la eficacitatea naltrexonei, lipsa unor efecte pozitive evidente, efectele secundare ale substantei, costul ridicat ale tratamentului si perceperea ca disulfiramul este o alternativa mai buna pentru tratamentul alcoolismului.

**Acamprosatul ca medicatie de prevenire a recaderii.** Acamprosatul (calcium acetil homotaurinatul-Campral) este o substanta a carei mecanism de actiune nu este bine cunoscut. Se stie totusi ca aceasta substanta intervine in sistemele neuroaminergice implicate in sindromul de dependenta: glutamatul si acidul gama-amino-butiric (GABA). Astfel, acamprosatul creste numarul de receptori de captare a GABA crescand transmisia GABA-ergica la animalele de laborator alcoolizate<sup>23</sup>. Cercetarea a adus evidenta ca consumul cronic de alcool

produce modificari persistente in aceste doua sisteme monoaminergice iar acamprosatul restaureaza activitate normala in aceste sisteme<sup>24</sup>. Sub acamprosat atat animalele de laborator cat si voluntarii au aratat ca le scade dorinta de consum de alcool fara sa afecteze consumul de alimente sau de apa<sup>25</sup>. Intr-un trial care a cuprins 11 centre si mai multe mii de pacienti prin care s-a comparat acamprosatul cu placebo s-a aratat ca subiectii sub influenta substantei active prezinta rate mai mari de abstinenta, perioade mai lungi de sobrietate si un rezultat pozitiv dupa un an de tratament<sup>26</sup>. Kranzler (2000)<sup>5</sup> trece in revista studii care au cuprins mai mult de 3000 subiecti si care au aratat fara dubii eficacitatea acamprosatului in tratamentul alcoolismului. Se pare ca principalul mechanism de actiune este cel de scadere a motivatiei de consum dupa ce fenomentele de sevraj au trecut. Acamprosatul nu actioneaza asupra cravingului ci actioneaza prin descreserea motivatiei de consum odata ce efectele consumului cronic de alcool au scazut. Acest agent scade pericolul recaderii, pericolului ca subiectul sa incalce regulile de abstinenta stabilite in cadrul terapiilor psihosociale<sup>27</sup>. Astfel, aceasta substanta a devenit un agent specific pentru prevenirea recaderile pe termen lung la alcoolici evidentiindu-se ca dupa 60 zile de tratament continuarea abstinentei este semnificativ mai mare decat la persoanele care au primit placebo<sup>28</sup>.

Acamprosatul se prezinta sub forma de tablete a 333 mg substanta activa si se recomanda a fi administrat fie 2 tablete de trei ori pe zi, in timpul meselor la pacientii cu o greutate de peste 60 Kg sau 4 tablete divizate in trei prize (2 dimineata, una la pranz si una seara) la pacientii sub 60 kg. Tratamentul trebuie continuat timp de un an dupa care se face un bilant clinic. Tratamentul incepe imediat dupa sevraj si continua chiar daca pacientul a consumat alcool pentru o perioada scurta. Acamprosatul este foarte bine tolerat de pacienti, nu interactioneaza cu disulfiramul si nu este hepatotoxic. Primele rezultate se obtin

dupa primele 30-90 zile de tratament, interval in care riscul de bea este inca mare si nevoia de a sustine eforturile pacientului este evidenta.

Ca si in cazul naltrexonei, acamprostaul nu reprezinta o terapie singulara ci trebuie asociat cu alte mijloace de sustinere a pacientului, cel mai importante fiind terapiile psihosociale si comportamentale.

Se cuvine sa reamintim ca cei doi agenti folositi in prevenirea recaderii actioneaza diferit. Astfel naltrexona se adreseaza mecanismului de intarire pozitiva mediat de dopamine, scazand capacitatea de premiere a consumului de alcool, in timp ce acamprosatul actioneaza asupra reintaririi negative, adica elimina dorinta de premiere prin alcool odata ca individual a dobandit-o. Dupa Littlton si Zieglansberger (2003)<sup>26</sup> : “Pare probabil ca o combinatie a acamposatului cu naltrexona ar fi cel mai buna abordare pentru aceste doua tipuri de alcoolici (daca exista) si va preveni trecerea unui individ de la o categorie la alta”.

Desi se considera ca cea mai buna perioada de administrare a agentilor anticraving este dupa ace individual a trecut printr-o perioada de “wash-out” adica de detoxifiere sau de curatare, perioada in care se poate administra disulfiram, unele studii arata ca disulfiramul se poate asocia cu rezultate foarte bune cu acamprosatul ceea ce a condus la cresterea numarului de zile de abstinenta prin cresterea semnificativa a motivatiei comparative cu subiectii care au primit numai acamprosat sau, in cazul asocierii naltrexonei cu disulfiram a condus la cresterea semnificativa a numarului de subiecti care au ramas abstinenti dupa 6 luni<sup>29</sup>

In cadrul programului de practica clinica bazata pe evidenta, Agentia pentru politica ingrijirii si cercetare (Agency for Health Care Policy and Research-AHCPR) din SUA, prin Research Triangle Institute si Universitatea North Carolina, Chapel Hill, a intrepris o evaluare comparativa si critica a metodelor actuale de tratament ale alcoolismului<sup>30</sup>. Acest studiu a cautat sa evalueze calitatea

datelor prezentate de foarte multe studii care au prezentat rezultate in utilizarea diferitilor compusi farmacologici in terapia nucleului alcoolismului (craving, pierderea controlului, abstinenta, numarul total zile de consum, numarul de zile de neconsum). In acest studiu s-au introdus cercetarile raportate in diferite baze de date precum MEDLINE, HealthSTAR, EMBASE, Alcohol and Alcohol Problems Database sau PsycINFO si care au indeplinit diferite criterii de includere si excludere precum lotul studiat, locul unde s-a desfasurat cercetarea, tara in care s-au intreprins cercetarile, in ce reviste au fost publicate rezultatele, etc. In plus s-au evaluat si documente guvernamentale, monografii, raporate ale industriei de medicamente, studii in manuscris, cercetari in desfasurare sau raportari la conferinte. Datele culese au fost introduce in analiza electronica conform unor protocoale standardizate care a permis ulterior extragerea datelor pe baza calitatii si gradarea lor pe baza eficacitatii. In final rezultatele se prezinta astfel:

#### 1. Disulfiramul

- O literature intreaga a fost generata privitor la utilizarea disulfiramului in alcoolism dar numarul studiilor controlate este limitat;
- Trialurile clinice controlate releva date mixte. Exista putina evidenta ca disulfiramul creste abstinenta, dar exista evidenta ca el reduce zilele de consum. Atunci cand este masurata, complianta este un predictor puternic al rezultatului;
- Studiile asupra implantului cu disulfiram sunt slabe din punct de vedere metodologic si in general fara o buna evidenta a biodisponibilitatii;
- Studiile privind supervizarea administrarii disulfiramului sunt provocatoare dar limitate.

#### 2. Naltrexona

- Trialurile cu naltrexona in tratamentul alcoolismului sunt recente si in general de buna calitate.

- Exista o buna evidenta ca naltrexona reduce recaderea si numarul de zile de consum la alcoolicii dependenti.
- Exista evidenta ca naltrexona reduce cravingul si creste abstinenta.
- Exista o buna evidenta ca naltrexona are un profil bun din punct de vedere al efectelor secundare.

### 3. Acamprosatul

- Sunt multe trialuri cu acamprosat in dependenta de alcool dar limitate doar la Europa.
- Exista o buna evidenta ca acamprosatul creste abstinenta si reduce numarul de zile de consum la alcoolicii dependenti.
- Exista o minima evidenta asupra efectelor acamprosatului asupra cravingului sau a ratelor de recadere severa la alcoolicii dependenti.
- Exista o buna evidenta ca acamprosatul este bine tolerat si fara efecte secundare notabile.

### 4. Agentii serotonergici

- Exista mai multe trialuri clinice controlate asupra agentilor serotonergici la alcoolicii primari fara comorbiditate depresiva sau anxioasa.
- Exista evidenta minima asupra eficacitatii agentilor serotonergici in tratamentul simptomelor nucleare ale dependentei de alcool.
- Exista ceva evidenta asupra eficacitatii agentilor serotonergici in tratamentul simptomelor dependentei de alcool la pacientii alcoolici cu comorbiditate afectiva sau anxioasa, desi datele sunt limitate.

### 5. Litiul

- Exista un numar limitat de studii asupra efectelor litiului la alcoolicii primari fara comorbiditate de tulburari afective.

- Exista evidenta ca litiu nu este eficace in tratamentul simptomelor nucleare ale dependentei alcoolice.
- Exista o minima evidenta asupra eficacitatii litiului in tratamentul dependentei alcoolice la pacientii cu comorbiditate de depresie.

Acest studiu de calitate a datelor produse de terapiile actuale ale alcoolismului se incheie cu unele recomandari din care citam ca evaluarea eficacitatii unui tratament farmacologic in alcoolism trebuie sa se intinda pe studii etalate pe mult mai multi ani, terapiile care combina mai multi agenti farmacologici trebuie examinate atent, iar interventiile psihosociale concomitente cu farmacoterapiile solicita o mai mare standardizare.

---

## **Bibliografie:**

- <sup>1</sup> Brewer C (1984): How effective is the standard dose of disulfiram? A review of the alcohol-disulfiram reaction in practice, *British Journal of Psychiatry*, 144:200-202.
- <sup>2</sup> Fuller RK (1995): Antidipsotropic medication, in RK Hestr & WR Miller: *Handbook of alcoholism treatment approaches*, 2<sup>nd</sup> ed. Allyn and Bacon, Needham Heights, MA.
- <sup>3</sup> Iber F, Lee K, Lacoursiere R, Fuller R (1987): Liver toxicity encountered in the Veteran Administration trial of disulfiram in alcoholics, *Alcoholism: Clinical and experimental Research*, 11:301-304
- <sup>4</sup> Anton RF, Swift RM (2003): Current pharmacotherapies of alcoholism: A US perspective, *American Journal on Addctions*, 12: S53-S68.
- <sup>5</sup> Kranzler HR (2000): Pharmacotherapy of alcoholism: Gaps in knowledge and opportunities for research, *Alcohol & Alcoholism*, 35: 537-547.
- <sup>6</sup> Fuller RK, Roth HP (1979): Disulfiram for the treatment of alcoholism: An evaluation in 128 men, *Annals of Internal Medicine*, 90:901-904.
- <sup>7</sup> Fuller RK, Branchey L, Brightwell DR et al (1986): Disulfiram treatment of alcoholism: A Veteran Administration cooperative study, *Journal of Nervous and Mental Disease*, 256:1449-1455.

- 
- <sup>8</sup> Mueser KT, Noordsy DL, Fox, L, Wolfe R (2003): Disulfiram treatment for alcoholism in severe mental illness, *American Journal on Addictions*, 12:242-252.
- <sup>9</sup> Annis HM, Peachey JE (1992): The use of calcium carbamide in relapse prevention counseling: Results of a randomized controlled trial, *British Journal of Addiction*, 87:63-72 .
- <sup>10</sup> Akiskal HS (1983): Diagnosis and classification of affective disorders: new insights form clinical and laboratory approaches, *Psychiatric Developments*, 2:123-160.
- <sup>11</sup> Judd LL, Huey LY (1984): Lithium antagonizes ethanol intoxication in alcoholics, *American Journal of Psychiatry*, 141:1517-1521.
- <sup>12</sup> Fawcett J, Clark DC, Aagesen CA et al (1987): A double-blind, placebo-controlled trial of lithium carbonate therapy for alcoholism, *Archives of General Psychiatry*, 44:248-256.
- <sup>13</sup> Dorus W, Ostrow DG, Anton R et al (1989): Lithium treatment od depressed and nondepressed alcoholics, *JAMA*, 262:1646-1652.
- <sup>14</sup> Shaw JA, Donely P, Morgan DW, Robinson JA(1975): Treatment of depression in alcoholics, *American Journal of Psychiatry*, 132:641-644.
- <sup>15</sup> Butterworth AT, Watts RD (1971): Treatment of hospitalized alcoholics with doxepine and diazepam: a controlled study. *Quarterly Journal of Studies on Alcohol*, 32:78-81
- <sup>16</sup> xxx (2000): Research refines alcoholism treatment options, *Alcohol Research & Health*, 24 (1):53-61.
- <sup>17</sup> Tiihonen J, Ryyanen OP, Kachranen J et al (1996): Citalopram in the treatment of alcoholics: A double-blind placebo controlled study, *Pharmacopsychiatry*, 29: 27-29.
- <sup>18</sup> Volpicelli J.R, Alterman AI, Hayashida M, O'Brien, CP (1992): Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry*, 49(11):876–880.
- <sup>19</sup> Swift RM (1995): Effect of naltrexone on human alcohol consumption. *Journal of Clinical Psychiatry*, 56 (supp. 7):24–29
- <sup>20</sup> O'Malley SS, Croop RS, Wroblewski JM, et al (1995): Naltrexone in the treatment of alcohol dependence: A combined analysis of two trials. *Psychiatric Annals*, 25(11):681–688

---

<sup>21</sup> National Clearinghouse for Alcohol and Drug Information (2000): Naltrexone and Alcoholism Treatment, Treatment Improvement Protocol (TIP) Series 28

<sup>22</sup> Mark TL, Henry R, Kranzler HR, et al (2003): Barriers to use of medications to treat alcoholism, *American Journal on Addictions*, 12: 281-294.

<sup>23</sup> Daoust M, Legrand E, Gewiss M et al (1992): Acamprosate modulates synaptosomal GABA transmission in chronically alcoholised rats, *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 41:69-674.

<sup>24</sup> Al Qatari, M, Littleton J (1995): The anticraving drug acamprosate inhibits calcium channel antagonist binding to membranes from the rat cerebral cortex [Abstract]. *Alcohol Alcohol*, 30(4):S12

<sup>25</sup> Lhuintre JP, Moore N, Tran G et al (1990): Acamprosate appears to decrease alcohol intake in weaned alcoholics, *Alcohol & Alcoholism*, 25:613-622.

<sup>26</sup> Soyka M (1996): Clinical efficacy of acamprosate in the treatment of alcoholism. In: Soyka, M., ed. *Acamprosate in Relapse Prevention of Alcoholism*. Berlin, Germany: Springer-Verlag, pp. 155–171.

<sup>27</sup> Littleton J, Zieglgansberger W (2003): Pharmacological mechanisms of Naltrexone and Acamprosate in the prevention of the relapse of alcohol dependence, *American Journal on Addictions*, 12: S3-S11.

<sup>28</sup> Saa H, Soyka M, Mann K, Zieglgansberger W (1996): Relapse prevention by acamprosate, Results from a placebo-controlled study on alcohol dependence, *Archives of General Psychiatry*, 53:673-680

<sup>29</sup> Fuller RK, Gordis E (2004): Does disulfiram have a role in alcoholism treatment today? *Addiction*, 99, 21-24.

<sup>30</sup> Agency for Health Care Policy and Research (1999): *Pharmacotherapy for Alcohol Dependence, Evidence Report/Technology Assessment: Number 3*, Rockville, MD. <http://www.ahrq.gov/clinic/alcosumm.htm>