

TIAMÍN A JEHO ÚČINOK V LIEČBE ZÁVAŽNÝCH PSYCHIATRICKÝCH A SOMATICKÝCH NÁSLEDKOV CHRONICKÉHO ALKOHOLIZMU

A. VLADIMÍR

Súkromná psychiatrická ambulancia, Košice

S ú h r n

Chronický a často dlhodobý (často niekoľko desiatok rokov trvajúci) abúzus alkoholu má za následok častú koincidenciu psychiatrických a somatických (najmä neurologických) chorôb. V mnohých prípadoch majú spoločnú príčinu a tou je toxometabolické poškodenie centrálného a periférneho nervového systému. Aj keď dlhodobý abúzus alkoholu zhoršuje prognózu vyliečenia, v prípade liečby správne zvoleným farmakom v primeranej dávke a dĺžke liečby je možné dosiahnuť výborný liečebný výsledok. Vo svojom príspevku chcem zdôrazniť opodstatnenosť liečby tiamínom (vitamín B1) v kontexte nových vedeckých a klinických neurobiologických poznatkov aj v prípade pokročilého štádia alkoholizmu s výskytom závažných psychiatrických a neurologických komplikácií.

Súčastou článku je aj kazuistika pacienta.

Klíúčové slová: poškodenie centrálného a periférneho nervového systému-farmakum v primeranej dávke a dĺžke liečby – tiamín vo svetle nových neurobiologických poznatkov

Téma bola prednesená na 7. slovenskej a 45. česko-slovenskej AT konferencii na OLUP Predná Hora n.o. dňa 7. 10. 2006.

Je venovaná okrúhlemu jubileu prof. MUDr. V. Novotného, PhD.

A. VLADIMÍR / TIAMÍN A JEHO ÚČINOK V LIEČBE ZÁVAŽNÝCH PSYCHIATRICKÝCH A SOMATICKÝCH NÁSLEDKOV CHRONICKÉHO ALKOHOLIZMU

S u m m a r y

The serious one from a results of the chronic and longlasting (often for many decades) alcohol drinking is the coincidence of psychiatric and somatic (especially neurological) diseases. Many times the main reason is toxic disturbance of the central and peripeheral nerve system metabolism. It si known, that longlasting alcohol drinking has been worsening the recovery prognosis but if a treatment runs with the suitable kind of pharmacon in an appropriate dosis of and a lenght of a time, a very good result is to be reached.

In this article do I want do draw the attention to the validity of thiamine (B1 vitamine) treatment in the context of nex neurobiological acknowlidges from the research and the practice in a period of alcoholism with serious psychiatric and neurological disorders. In the article is also the case report.

Key words: toxic disturbance of central and peripheral nerve systém-drug in the available dosis and treating period-thiamine in the light of new neurobiological acknowlidges.

Úvod

Tiamín je chemická látka patriaca do skupiny amínov nevyhnutných na primerané fungovanie živého organizmu (v doslovnom preklade životne dôležité amíny). Presnejšie patrí k vitamínom skupiny B (vitamín B1). Nachádza sa v rastlinných produktoch (obilniny, orechy, melasa, droždie) a tiež v živočíšnych produktoch (vnútorné orgány, ústrice, jogurt).

V organizme je dôležitý na formovanie kokarboxylázy potrebnej na premenu kyseliny pyruvovej na acetyl-CoA v cykle kyseliny citrónovej, pomáha regulovať uhľovodíkový metabolizmus a posilňuje produkciu kyseliny chlór vodíkovej (HCl). Jeho deficit má za následok objavenie sa závažných telesných porúch a chorôb (narušený metabolizmus uhľovodíkov, zmeny na periférnom nervovom systéme, opuchy, chorobu beri-beri, zlyhanie srdca, zápchu, anorexiu) a psychických porúch.

Indikácie na liečbu tiamínom sú avitaminózy, neuropatie, neuritídy, neuralgie, paréza periférnych nervov, sclerosis multiplex, herpes zoster, malabsorpčný syndróm rôznej etiológie, komplikácie pri liečbe antibiotikami a chemoterapeutikami, etylizmus a psychické poruchy. V rámci liečby alko-

A. VLADIMÍR / TIAMÍN A JEHO ÚČINOK V LIEČBE ZÁVAŽNÝCH PSYCHIATRICKÝCH A SOMATICKÝCH NÁSLEDKOV CHRONICKÉHO ALKOHOLIZMU

holizmu sa tiamín odporúča pri liečbe následkov alkoholického amnestického syndrómu alebo Korsakovovej psychózy (Kaplan a kol., 1994).

Mechanizmus účinku tiamínu, jeho pôsobenie na centrálny a periférny nervový systém

Lekári v praxi a pracovníci v klinickom výskume už dávnejšie poznali dôležitosť tejto látky pre ľudský organizmus a možnosť vzniku komplikácií pri jeho nedostatku alebo chýbaní.

Starnutie, hypoxia a deficit tiamínu môžu zhoršovať motorický výkon, môžu znižovať výdaj acetylcholínu (Ach) a stimulovať výdaj dopamínu a glutamátu. Zvýšenie výdaja dopamínu a glutamátu môže byť jeden z dôležitých faktorov smrti neurónu a smrť nervových buniek môže prispieť k deficitu kognitívnych a motorických funkcií (Freeman a kol., 1988).

Podľa výsledkov vtedajších výskumov tiamín má acetylcholinomimetický efekt v centrálnom nervovom systéme. Môže byť dôležitý nielen pre metabolizmus acetylcholínu, ale tak isto aj pre jeho výdaj z presynaptickej časti neurónu a jeho deficit poškodzuje fungovanie acetylcholinergického neurotransmiterového systému (Meador a kol., 1993).

Acetylcholín je neurotransmitter, ktorý je syntetizovaný v cholinergickom axonálnom terminále z acetylkoenzýmu A a cholínu pomocou enzýmu cholinacetyltransferázy, metabolizovaný je enzýmom acetylcholinesterázou. Sú dva druhy acetylcholinových receptorov: muskarínové a nikotínové. Acetylcholín pôsobí excitačne aj inhibične, ovplyvňuje neuromuskulárnu a neuroglandulárnu transmisiu a je zahrnutý do mechanizmu pamäti. Nedostatok tiamínu má za následok vznik Korsakovovej psychózy a Wernickeho encefalopatie (Kaplan a kol., 1994).

Predpokladá sa tiež, že má dôležitú úlohu vo vzájomnom vzťahu medzi bunkovým metabolizmom a transportom cez bunkovú membránu, ktorého existencia je kľúčová pre reguláciu syntézy, výdaja a uskladňovania rôznych neurotransmiterových systémov (Parkhomenko a kol., 1996).

Novšie výsledky z výskumu a klinickej praxe už prinášajú presnejšie a užitočnejšie poznatky. Podľa nich nedostatok tiamínu v organizme sa podieľa na vzniku rôznych psychických a telesných chorôb.

A. VLADIMÍR / TIAMÍN A JEHO ÚČINOK V LIEČBE ZÁVAŽNÝCH PSYCHIATRICKÝCH A SOMATICKÝCH NÁSLEDKOV CHRONICKÉHO ALKOHOLIZMU

Liečba tiamínovej deplécie je opodstatnená tiež preto, lebo okrem liečby polyneuropatie dolných končatín tiamín v pozitívnom zmysle slova udržiava úroveň vedomia modifikáciou kinetiky acetylcholinových receptorov ionových kanálov (Kikuchi a kol., 2000).

V porovnaní s muskarínovými Ach receptormi je denzita nikotínových Ach receptorov v CNS nižšia. Nachádzajú sa však nielen na synapsiách vlastného acetylcholinergického systému, ale aj na presynaptických termináloch ďalších neurotransmiterových systémov v kortexe, hipokampe, talame, striate a cerebelle, kde facilitujú alebo modifikujú uvoľňovanie ďalších neurotransmiterov (GABA, dopamín, noradrenalín, serotonín, glutamát). Predpokladá sa, že Ach nikotínové receptory pre nesmiernu diverzitu svojej štruktúry a funkcie a šírkou svojho pôsobenia prispievajú podstatnou mierou k zabezpečeniu optimálneho výkonu neuronálnych okruhov v CNS a v riadení kompletných činností organizmu ako správanie sa a adaptáciu na prostredie a tiež na udržiavanie vigily (Benešová, 2003).

Deficit tiamínu (a tiež pravdepodobná alterácia acetylcholinovej neurotransmisie) sa stále považuje za hlavný príčinný faktor vzniku Korsakovej psychózy a Wernickeho encefalopatie (Kolibáš a Novotný, 1996; Home-wood a Bond, 1999; Todd a Butterworth, 1999; Harper, 2006).

Zo somatických ochorení jeho aplikácia a účinnosť sú popísané tiež pri liečbe diabetes mellitus a pri kongestívnom zlyhaní srdca, ale bez bližších podrobností (Malecka a kol., 2006).

Mutácia génu pre tiamínový transportér SLC19A2 a následný nedostatok tiamínu spôsobuje zriedkavú formu monogenetického diabetes mellitus, anémie a hluchoty. Jeho surogácia spôsobí podstatne zlepšenie hematologických parametrov a diabetu, ale neovplyvňuje hluchotu (Alzahrani a kol., 2006).

Z uvedených literárnych zdrojov vyplýva, že deplécia tiamínu je jednou z príčin vzniku rôznych psychických a somatických komplikácií a jeho náhrada je opodstatnená a nevyhnutná, čo chcem podporiť konkrétnou kazuistikou pacienta.

Kazuistika pacienta

V rámci uvedenia príkladu s pozitívnym terapeutickým prínosom tiamínu v praxi uvádzam kazuistiku pacienta hospitalizovaného na vte-

A. VLADIMÍR / TIAMÍN A JEHO ÚČINOK V LIEČBE ZÁVAŽNÝCH PSYCHIATRICKÝCH A SOMATICKÝCH NÁSLEDKOV CHRONICKÉHO ALKOHOLIZMU

dajšom Psychiatrickom oddelení FN L. Pasteura v období 12/2004 až 1/2005. V tom čase som pracoval ešte na uvedenom pracovisku a bol som ošetrojúcim lekárom tohto pacienta.

Všeobecné údaje

50-ročný pacient mužského pohlavia, rozvedený, toho času žije s družkou v spoločnej domácnosti. Alkohol pije nadmerne asi 20 rokov s preferenciou denného pitia destilátov, dennou konzumáciou 10 až 15 poldecilitrov destilátu. Somaticky liečený pre arteriálnu hypertenziu, toxometabolickú hepatopatiu a polyneuropatiu. Psychiatricky opakovane hospitalizovaný, naposledy v októbri 2003.

Konkrétne ochorenie, priebeh a záver

Pacient bol prijatý na Psychiatrické oddelenie FN L. Pasteura 4. 12. 2004 o 00-30 kvôli odpadnutiu doma. Pred prijatím alkohol nepožil, ináč podľa udania syna pil alkohol denne. Prijatý cestou internej ambulancie so záverom epileptický záchvat na podklade chronického etylizmu, spastická paraparéza DK, kolísavé hodnoty krvného TK, hepatomegália, susp. chronická renálna insuficiencia a hypokaliémia. V klinickom obraze prevažujúca zmätenosť, zhoršené vedomie a myslenie, dezorientácia v čase a mieste a psychomotorického nepokoja. Začatá psychofarmakoterapia (diazepam, tiaprid, KCL, tiamín tbl a tiež diazepam amp i.m. každých 6 hod.).

Dňa 7. 12. 2004 pacient mal údajne epileptický paroxysmus, 8. 12. 2004 tak isto. Privolaný konziliárny lekár neurológ, ktorý podľa symptomatiky (pri pokuse sadnúť si náhle odkrvenie, pokles krvného TK, strata vedomia) vylúčil epilepsiu, pacient absolvoval CT vyšetrenie so záverom ťažká atrofia mozgovej kôry, bez známok intrakraniálneho krvácania. Pre podozrenie na tzv. vazovagálnu synkopu pacient bol preložený 13. 12. 2004 na III. Internú kliniku s cieľom diferencovania stavu. Počas pobytu na III. Internej klinike pacient absolvoval head up tilt test (išlo o vyšetrenie v ležiacej polohe v rôznych rovinách, pričom výsledky nameraných hodnôt krvného TK, pulzovej frekvencie a stavu vedomia sa vyhodnocujú počítačom) so záverom ortostatická hypotenzia sympatikotónneho typu a pseudosynkopálne stavy na toxometabolickom podklade. Dňa 22. 12. 2004 bol pacient opäť preložený na psy-

A. VLADIMÍR / TIAMÍN A JEHO ÚČINOK V LIEČBE ZÁVAŽNÝCH PSYCHIATRICKÝCH A SOMATICKÝCH NÁSLEDKOV CHRONICKÉHO ALKOHOLIZMU

chiatrické oddelenie s nezmeneným psychickým stavom, v psychofarmakoterapii bol naordinovaný tiamín 300 mg/d, piracetam 2400 mg/d. od 5. 1. 2005 sa pacientov psychický stav čiastočne zlepšil, pretrvávala len neistá orientácia v čase, myšlienkové procesy boli v norme, symptómy ortostatickej hypotenzie a pseudosynkopálne stavy ustúpili a už sa neobjavili. Jeho psychický a somatický stav sa naďalej zlepšoval, pacient začal byť mobilný a dokázal zvládnuť bežné nároky denného režimu na lôžkovom psychiatrickom pracovisku. Prepustený do ambulantnej psychiatrickej liečby so záverom: syndróm závislosti od alkoholu, toxometabolický organický psychosyndróm, toxometabolická hepatopatia a stavy ortostatickej hypotenzie sympatikotónneho typu toxometabolickej genézy.

Diskusia

Tiamín ako jeden zo skupiny vitamínov skupiny B je nevyhnutný na fungovanie živého (ľudského) organizmu. Jeho účinok spočíva pravdepodobne v ovplyvnení kľúčových metabolických dejov, priamej facilitácie acetylcholinergného neurotransmitérového a v nepriamom pozitívnom ovplyvnení ostatných neurotransmitérových systémov, napriek evidentnému nárastu poznatkov z výskumu a klinickej praxe je jeho úloha pre optimálne fungovanie ľudského organizmu nespochybniteľná, ale stále nie dostatočne prebádaná. Tak isto nie je ešte uzavreté diagnostické spektrum odôvodnené na jeho použitie. Doposiaľ sa tiež nenašla zhoda v rozsahu terapeutickú dávku, ktorá závisí od diagnózy a kolíše od 300 mg/denne (Kaplan a kol., 1994) do 50 mg/denne (Yenilmez a kol., 2006). Sústreďenie sa na tento aspekt problému už ale presahuje rámec tohto článku.

Záver

Tiamín ako liek a jeho indikačné spektrum sú dostatočne dlhý čas známe. Preto na základe uvedených starších a nových odborných informácií o mechanizme účinku tiamínu, o význame acetylcholínu a acetylcholinergnej neurotransmisie v CNS a periférnom nervovom systéme je možné domnievať sa, že za špecifických podmienok (vhodný pacient, choroba alebo choroby v štádiu aspoň parciálneho terapeutického ovplyvnenia, dostatočne dlhý čas liečby, primeraná dávka lieku) môže mať sľubný liečebný účinok.

A. VLADIMÍR / TIAMÍN A JEHO ÚČINOK V LIEČBE ZÁVAŽNÝCH PSYCHIATRICKÝCH A SOMATICKÝCH NÁSLEDKOV CHRONICKÉHO ALKOHOLIZMU

Cieľom tohto príspevku nie je nekritickým spôsobom vyzdvihovať jeho účinnosť voči ostatným farmakám určených na liečbu toho istého okruhu ochorení. Chcem poukázať na skutočnosť, že tento liek z hľadiska podstaty svojho pôsobenia by sa nemusel stratiť v „záplave“ iných (novších a modernejších) prípravkov a že ako monoterapia alebo v kombinácii s inými látkami je jeho terapeutický prínos stále dostatočný na to, aby jeho preskripcia a ordinovanie neboli záležitosťou mechanickou, ale cieľenou s opodstatneným očakávaním.

Je tak isto potrebné vystríhať sa pred prehnaným nadšením a poskytnúť dostatočný priestor na primeranú kritickosť a rozvahu. Uvedených informácií je stále málo a sú po obsahovej stránke veľmi strohé. Acetylcholinový neurotransmiterový systém stále nie je úplne preskúmaný, otvorená je aj otázka jeho pôsobenia okrem uvedených neurotransmiterov na ostatné a možno aj na neuromodulátorové systémy. Tak isto je na mieste položiť si otázku, do akých farmakologických interakcií môže vstúpiť tiamín podávaný s mnohými ďalšími farmakami a psychofarmakami. Nech ale tieto otázky sú podnetom na ďalší výskum, ktorého výsledky vo forme publikácií poskytnú presnejšie a obsažnejšie odpovede.

L i t e r a t ú r a

- Alzahrani, A. S. – Baitei, E. – Zou, M. – Shi, X.*: Thiamine transporter mutation: an example of monogenic diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol*, 155 (6), 2006, s. 787 – 792
- Benešová, O.*: Štruktúra a funkcie nikotínových acetylcholinových receptoru. *Čes Slov Psychiatrie*, 1, 2003, s. 31 – 37
- Freeman, G. B. – Gibson, G. E.*: Dopamine, acetylcholine, and glutamate interactions in aging. Behavioral and neurochemical correlates. *Ann N Y Acad Sci*, 515, 1988, s. 191 – 202
- Harper, C.*: Thiamine (vitamin B1) deficiency and associated brain damage is still common throughout the world and prevention is simple and safe! *Eur J Neurol*, 13 (10), 2006, s. 1078 – 1082
- Homewood, J. – Bond, N. W.*: Thiamine deficiency and Korsakoff's syndrome failure to find memory impairments following nonalcoholic Wernicke's encephalopathy. *Alcohol*, 19, 1999, 1, s. 75 – 84
- Kaplan, H. – Sadock, B. J. – Grebb, J. A.*: Synopsis of Psychiatry. Baltimore, Williams-Wilkins 1994. 1257
- Kikuchi, A. – Chida, K. – Misu, T. – Okita, N. – Nomura, H. – Kouno, H. – Takase, S. S. – Takeda, A. – Itogama, Y.*: A case of Wernicke-Korsakoff's syndrome with

A. VLADIMÍR / TIAMÍN A JEHO ÚČINOK V LIEČBE ZÁVAŽNÝCH PSYCHIATRICKÝCH A SOMATICKÝCH NÁSLEDKOV CHRONICKÉHO ALKOHOLIZMU

- dramatic improvement in consciousness immediately after intravenous infusion of thiamine. *No to Shinkei*, 52, 2000, 1, s. 59 – 63
- Kolibáš, E. – Novotný, V.*: Alkoholizmus a drogové závislosti, Bratislava, Univerzita Komenského, 1996, s. 120
- Malecka, S. A. – Poprawski, K. – Bilski, B.*: Prophylactic and therapeutical application of thiamine (vitamin B1) – a new point of view. *Wiad lek*, 59, 2006, s. 383 – 387
- Meador, K. – Loring, D. – Nichols, M. – Zamrini, E. – Rivner, M. – Posas, H. – Thompson, E. – Moore, E.*: Preliminary findings of high dose of thiamine in dementia of Alzheimer's type. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 6, 1993, s. 222 – 229
- Parkhomenko, Iu. – Donchenko, G. V. – Protasova, Z. S.*: The neural activity of thiamine: facts and hypotheses. *Ukr Biokhim Zh*, 68, 1996, s. 3 – 14
- Todd, K. – Butterworth, R. F.*: Mechanism of selective neuronal death due to thiamine deficiency. *Ann N Y Acad Sci*, 983, 1999, s. 404 – 411
- Yenilmez, A. – Ozciftci, M. – Aydin, Y. – Turgut, M. – Uzuner, K. – Erkul, A.*: Protective effect of high-dose thiamine (B1) on rat detrusor contractility in Streptozocin-induced diabetes mellitus. *Acta Diabetol*, 43, 2006, s. 103 – 108

Adresa autora: MUDr. A. Vladimír, Súkromná psychiatrická ambulancia
so zameraním na všeobecnú psychiatriu a liečbu alkoholizmu
a iných toxikománií PROSPERITAS, s.r.o.
Pajorova 2, 040 01 Košice
e-mail: diving@pobox.sk