

**SYMPOZIUM NOVÉ BIOLOGICKÉ
A FARMAKOTERAPEUTICKÉ PRÍSTUPY
K ALKOHOLIZMU (V RÁMCI 8. KONGRESU
ECNP V BENÁTKACH, OKTÓBER 1995)**

V rámci kongresu sa usporiadalo sympóziom venované závislostiam. Podujatiu predsedali p. O'Brien a Ackenheil.

Úvodná prednáška prof. Gessu a spoluprac. (Gagliari, Taliansko) sa venovala animálnym modelom vo výskume alkoholizmu. Ich tím je jeden z viacerých, ktorý vyselektoval krysy alkohol preferujúce a nepreferujúce. Označujú sa ako "sardínska varieta" (v skratke sP a sNP). Krysy sP konzumujú denne 5,0 g/kg etanolu denne, krysy sNP len 1,0 g/kg/deň. Konzum je stabilný, krysy sP dosahujú hladinu 80 mg % pri vrchole konzumácie. Na takto pripravených krysiach autori študujú metabolizmus dopaminu, čo je možný neurotransmitter posilňovania konzumu alkoholu. Autori našli nižšiu denzitu receptorov D1 a D2 u sP kryš než u kryš sNP. Niektoré oblasti krysieho mozgu sú na stimuláciu etanolom citlivejšie u kryš sP než u sNP. Autori tiež sledovali tzv. anxiózný profil kryš. Zistili, že krysy sP majú viacero anxiózných prejavov než krysy nepreferujúce alkohol. Preferujúce krysy tiež mali tendenciu v anxiogénnych situáciách konzumovať viac alkoholu, teda v pokuse to imponovalo ako sebameditácia.

Profesorka Romeová (Rím, Taliansko) sa so svojim fyziologicko-biochemickým tímom zaoberá úlohou neurosteroidov u alkoholiz-

mu. Bunky glie produkujú progesteron (PROG) a jeho metabolity (5- α -dehydroprogesteron (DHP) a allopregnalon (AP). AP sa viaže na miesto lokalizované na GABA A receptore a pozitívne moduluje odpoveď tohto receptora. Ostatné dva steroidy sa viažu na tzv. steroidný receptorový komplex, ktorý v bunkovom jadre reguluje génovú expresiu. Prof. Romeová je autorkou hypotézy, že deficit nesteroidnej biosyntézy hrá rolu v tvorbe patologických symptómov ako anxieta a depresia počas alkoholového abstinénčného syndrómu práve tým, že je deficitná modulácie GABA A receptora. V štúdiu u 12 mužov-alkoholikov zistili, že vo včasnej fáze abstinénčného syndrómu (1. až 5. deň) dochádza skutočne k poklesu AP (aj DPH) o 50 – 60 %. Neskôr sa úroveň steroidov vracia k norme. V ďalšej štúdiu podávali pacientom indometacin, látku, ktorá zvyšuje aktivitu reductázy a ktorá enzymaticky podporuje premenu PROG na DHP a AP. Po podaní indometacinu dochádza k významnejšie vyšším hladinám AP u liečených alkoholikov než u neliečených. Indometacin takto skracoval abstinénčné prejavy. Tento prístup k možnostiam liečby alkoholického abstinénčného syndrómu je veľmi originálny a zaujímavý.

Kolektív Ackenheila (Mníchov, SRN) sa

zaoberal karbohydrát-deficientným transferinom (CDT ako možným biologickým markerom alkoholizmu). CDT je proteínový transferrin transportujúci železo. Ide o glykoproteín, u ktorého existujú subtypy B, C a D. U belochov prevažuje vysoko subtyp C, vyskytuje sa asi u 98 % populácie. Syntetizuje sa v pečeni a v 10 % v CNS. Obsahuje aj manózu a galaktózu. V roku 1976 sa zistilo, že CDT má vysoké koncentrácie u alkoholikov s vážnymi neurologickými príznakmi. Hladiny nad 20 U/l u mužov a nad 26 U/l u žien možno považovať za patologické. Zistilo sa, že tento marker má senzitivitu 90 % a špecificitu 98 %. Autori zisťovali hladiny CDT u 20 žien-alkoholických a 57 mužov-alkoholikov hospitalizovaných na psychiatrickej klinike v Mníchove; 107 pacientov slúžili ako kontroly. Okrem toho sa zisťovali aj hladiny enzýmov (GGT, AST, ALT) a priemerný korpuskulárny volem erytrocytov (MCV). Zistili, že v ich súbore mal najvyššiu senzitivitu CDT (89 %), GGT (74 %) MCV (70 %), AST (56 %) a ALT (40 %). CDT malo špecificitu 96 %. Podľa autorov CDT je dobrým indikátorom vysokej konzumácie alkoholu.

Chick (Edinburg, VB) referoval o farmakoterapeutických prístupoch k prevencii relapsu. Podal prehľad informácií o ovplyvnení jednotlivých neuroreceptorových systémov u alkoholikov farmakami. V podstate mechanizmu sprostredkovania odmeny sú v mezolimbickom systéme zahrnuté dopamin, serotonin, N-metyl-D-aspartát (NMDA), GABA a endorfiny. Autor poukázal na práce, ktoré využívajú možnosti ovplyvnenia jednotlivých systémov farmakami. Pri dopamine je známe, že tiaprid (D2 receptorový antagonista) redukuje abstinénčné prejavy a anxiétu a depresiu pri detoxikácii. Naopak bromkriptin (D2 agonista) pomáha redukovať konzum alkoholu. Citalopram a fluoxetin podľa zatiaľ solitárnych štúdií redukujú konzum u ťažkých pijanov. Štúdie boli zatiaľ 4 – 6 týždňové. Buspiron – parciálny agonista S1 A receptora znižuje u alkoholikov anxiétu, ale aj konzum v dlhšom období. Gamahydroxymaslová kyselina redukovala relapsy počas 3-mesačného podávania. Pri tejto látke nie je zatiaľ jasné, či sama nemá adiktívny potenciál. Pacienti si ju veľmi pochvaľovali. Akaprozát je nová látka, ktorá sa vyskúšala u zvierat aj u ľudí. Ide o GABA agonistu. Podávala sa už rok v dvoch štúdiách. Redukovala relapsy o 30 % v jednej štúdií, v druhej o 50 %. V pos-

lednej časti prednášky Chick zhrnul informácie o podávaní naltrexonu. Ide o opiatového antagonistu. Látka nealteruje náladu, nemá adiktívny potenciál. Je preukázané, že dochádza k redukcii konzumu alkoholu aj niekoľko mesiacov po prerušení administrácie naltrexonu.

Naltrexonu sa venovali exkluzívne nasledujúce dve prednášky. O'Brien a Volpicelli zhrnuli informácie zo svojich početných štúdií na túto tému z posledného desaťročia. Z animálnych štúdií je známe, že konzum alkoholu je stimulovaný malými dávkami morfinu, ale vyššie dávky morfinu majú za následok supresiu konzumu alkoholu. Opiátové antagonisty u opíc s preferenciou alkoholu spôsobili takisto supresiu konzumu alkoholu. Autori sa po týchto informáciách rozhodli testovať naltrexon u závislých ľudí. Najprv skúsili podávať 50 mg naltrexonu u pacientov s opiatovou závislosťou. Zistili, že naltrexon v uvedenej dávke blokuje účinky exogénne podaného opiátu aspoň 72 hodín. Potom skúsili naltrexon podávať 3 mesiace u 70 alkoholikov s 20-ročnou anamnézou konzumu alkoholu. Došlo k významnému poklesu konzumu alkoholu oproti skupine s placebom a aj tí alkoholicy, ktorí pili, referovali o podstatne nižšom euforickom účinku vypitého alkoholu. V ďalšej štúdií podávali naltrexon 97 alkoholikom (alebo placebo) za dvojito slepých podmienok (v kombinácii s psychoterapiou). V naltrexonovej skupine bolo významne menej relapsov než u placeba a čo bolo zaujímavé, efekt naltrexonu pretrvával ešte 6 mesiacov po skončení 3-mesačného experimentu. V ďalších prácach autori zisťovali iné vlastnosti naltrexonu. Zistili, že naltrexon znižuje stimulačné a euforizačné efekty alkoholu, že aj malý konzum pri naltrexone nevedie ku klinicky manifestnému relapsu. Napriek tomu sa domnievajú, že alkoholicy s naltrexonom nie sú schopní kontrolovať piť a jediným terapeutickým cieľom má byť plná abstinencia. V záverečnej prednáške Soyka z Mníchova informoval o dvoch ešte neukončených štúdiách s naltrexonom u alkoholikov v Európe. Jedna štúdia sa realizuje vo Veľkej Británii, druhá v Nemecku. V oboch štúdiách bolo zaradených po 150 alkoholikov za dvojito slepých, placebom kontrolovaných podmienok. Obe štúdie sa mali ukončiť začiatkom roku 1996. Ale už počas štúdie sa dala koštatovať dobrá tolerancia na naltrexon a malý počet predčasných ukončení liečby.

V. Novotný