

Zastosowanie antagonistów kanału wapniowego w leczeniu alkoholowych zespołów abstynencyjnych

Clinical experiences with calcium channel blockers in the treatment of alcohol withdrawal syndromes

BOGUSŁAW HABRAT

Z Zespołu Profilaktyki i Leczenia Uzależnień IPiN w Warszawie

STRESZCZENIE. Autor analizuje wszystkie dostępne prace o zastosowaniu antagonistów kanału wapniowego (AKW) w leczeniu alkoholowych zespołów abstynencyjnych. Nie są one liczne i najczęściej zawierają mankamenty metodologiczne. Wyniki ich sugerują, że skuteczność AKW w leczeniu zespołów abstynencyjnych jest niska. Wysokie jest natomiast ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych.

SUMMARY. The paper presents an overview of the available research literature on the application of calcium channel blockers (CCB) in the treatment of alcohol withdrawal syndromes. Such studies are not numerous and they usually have some methodological flaws. Reported results suggest a rather limited effectiveness of CCBs in the treatment of withdrawal syndromes. At the same time, the treatment involves a rather high risk of undesirable side effects.

Słowa kluczowe: antagoniści kanału wapniowego / alkoholowe zespoły abstynencyjne

Key words: calcium channel antagonists / alcohol withdrawal syndrome

Benzodiazepiny i kłometiazol byłyby idealnymi środkami do leczenia alkoholowych zespołów abstynencyjnych (AZA), gdyby nie ich własności uzależniające, niekorzystne interakcje z alkoholem i nadmierny wpływ sedatywny.

Tych niekorzystnych właściwości pozbawione są leki antagonistyczne wobec kanału wapniowego (AKW). Badania na zwierzętach były na tyle zachęcające, że rozpoczęto prace kliniczne nad zastosowaniem AKW w leczeniu alkoholowych zespołów abstynencyjnych. W 1987 r. Koppi i wsp. (9) wykazali, że karoweryna może być użyteczna w leczeniu AZA.

Przegląd prac klinicznych wykazuje jednak zaskakująco małą ich liczbę. Wszystkie dostępne mi wyniki badań zebrano w tabeli 1. Na dodatek prace te najczęściej są niepoprawne metodologicznie. Ostre alkoholowe zespoły abstynencyjne mają naturalną właściwość spontanicznego przemijania po kilku dniach i

to niezależnie od tego, czy podjęto leczenie, czy nie. Dlatego minimalnym wymogiem metodologicznym są badania z grupą kontrolną.

Ten minimalny wymóg spełnia praca Koppiego i wsp. (9), w której oceniano skuteczność karoweryny, chociaż jako lek kontrolny wybrano meprobamat, który nie jest lekiem standardowym w leczeniu AZA. Zastrzeżenia budziły też nieodpowiednie narzędzia do oceny nasilenia AZA. Stwierdzono, że oba leki (karoweryna i meprobamat) działają podobnie skutecznie, a karoweryna dodatkowo nie powoduje sedacji.

Poza Austrią (6) nie badano już karoweryny, która należy do leków blokujących kanał wapniowy grupy B. Natomiast częściej badano leki należące do grupy A, głównie nimodypinę.

W pracy Altamury i wsp. (2) sugerowano skuteczność nimodypiny w dawce 120-220 mg/dobę w leczeniu AZA. Znamienną staty-

Tablica 1. Wyniki badań klinicznych nad zastosowaniem leków blokujących kanał wapniowy w leczeniu alkoholowych zespołów abstynencyjnych

Autor	Lek i dawka	Liczba chorych	Wyniki
Allikmets i wsp. 1993 (1)	nifedypina z chlordiazepoksydem i chlordiazepoksyd z placebo jako grupa kontrolna	13 + 13 kontrola	W grupie leczonej nifedypiną obserwowano mniej objawów vegetatywnych, lęku i zaburzeń snu. Jednocześnie w grupie leczonej nifedypiną częściej występowały: hypotonia, zawroty i bóle głowy. U 2 osób przerwano leczenie z powodu w.w. objawów niepożądanych
Altamura i wsp. 1990 (2)	nimodypina śr. 140 mg/d, max. 180 mg/d	9	Szybkie (do 3 dni) ustępowanie objawów abstynencyjnych. Nie obserwowano poważniejszych objawów niepożądanych
Banger i wsp. 1992 (3)	nimodypina 240 mg/d +klometiazol vs placebo + klometiazol	16 + 16 kontrola	Pacjenci przyjmujący nimodypinę brali tylko nieznacznie mniej klometiazolu niż przyjmujący placebo. Nie obserwowano poważniejszych objawów niepożądanych
Deckert i wsp. 1991 (4)	nimodypina 240 mg/d vs flunaryzyna 20 mg/d vs klometiazol 1200 mg	8 + 2 ośmioosobowe grupy kontrolne	U 2 z 8 pacjentów rozwinęło się majaczenie alkoholowe, u jednego wystąpił napad drgawkowy. Dwóch opuściło szpital przed zakończeniem leczenia. U dwóch wystąpiły ciężkie objawy abstynencyjne ustępujące wolno
Gatti i wsp. 1992 (8)	nimodypina śr. 137,5 mg/d	15	Szybka poprawa w zakresie objawów vegetatywnych
Koppi i wsp. 1987 (9)	karoweryna do 160 mg/d vs meprobamat do 3200 mg/d	10 + 10 kontrola	Liczba kapsulek użytych do leczenia obu grup była identyczna. Podobna skuteczność redukcji objawów. Karoweryna działała mniej sedatywnie. Tolerancja leków była dobra

stycznie poprawę nasilenia objawów abstynencyjnych obserwowano już w 3 dniu leczenia, ale wnioski wyciągano z badań niekontrolowanych, co podważa istotnie ich wartość. Nie dość, że badanie nie było kontrolowane, to przebadano jedynie 9 pacjentów. Do oceny nasilenia objawów AZA używano mało popularnej zmodyfikowanej skali Krausa i wsp. (10). Autorzy podkreślali dobrą tolerancję leku, szczególnie brak uciążliwej dla pacjentów sedacji. Z tego samego ośrodka pochodzi praca Gatty i wsp. (7), w której opisano poprawę u wszystkich 15 leczonych pacjentów, głównie w zakresie ustępowania vegetatywnych objawów abstynencyjnych.

Badania kontrolne z użyciem placebo wykonali Banger i wsp. (3) na grupie 32 pacjentów ze średnio nasilonym AZA (powyżej 6 punktów w skali MAWS). Zakładali oni, że jeśli nimodypina w dawce dobowej 120-240 mg ma działanie łagodzące AZA, to pacjenci przyjmujący ją powinni wymagać mniejszej ilości klometiazolu niż grupa otrzymująca placebo. Tymczasem pacjenci z grupy przyjmującej nimodypinę wymagali podawania podobnej ilości klometiazolu, co grupa przyjmująca placebo. W obu grupach obserwowano podobny spadek punktacji w skali MAWS. Autorzy zastanawiali się, czy brak leczniczego efektu nimodypiny nie wiąże się z małą da-

wką, ale podkreślali, że wyższe dawki niosą większe ryzyko objawów niepożądanych.

Deckert i wsp. zarówno w próbie otwartej (4), jak i w badaniach kontrolowanych z użyciem 20 mg *flunaryzyny* i 1200 mg *klometiazolu* (5) stwierdzili, że *nimodypina* w dawce 240 mg/dobę nie zapobiega ani majaczeniu (u 2 z 8 badanych wystąpiło DT), ani napadom drgawkowym (1 osoba), (działanie przeciwdrgawkowe miało być jednym z atutów AKW).

Różnice między wynikami badań przedklinicznych i klinicznych doprowadziły niektórych badaczy (3) do wniosku, że być może mechanizmy leżące u podstaw zespołów abstynencyjnych u ludzi i zwierząt są zupełnie różne.

Metodę podobną do wykorzystanej przez Bangerę i wsp. (3) zastosowali Allikmets i wsp. (1), którzy porównywali dwie 13-osobowe grupy pacjentów leczonych *chlorodiazepoksydem*, przy czym pacjentom z pierwszej grupy podawano dodatkowo *nifedypinę*, a z drugiej - placebo. W grupie leczonej dodatkowo *nifedypiną*, stwierdzili szybsze ustępowanie objawów wegetatywnych, lęku i zaburzeń snu. Jednocześnie stwierdzili, że *nifedypina* częściej powoduje występowanie objawów niepożądanych: hipotonię, zaburzenia równowagi, bóle głowy. W dwóch przypadkach na 13 leczonych nasilenie objawów ubocznych było tak znaczne, że zmuszało do przerwania kuracji.

Nie jest jasne, czy nieskuteczność AKW nie była spowodowana zbyt małymi dawkami, choć z drugiej strony wraz ze wzrostem dawki rośnie niebezpieczeństwo objawów niepożądanych (m. in. zapaści krążeniowe). Nie badano też skuteczności innych AKW. W obecnym stanie wiedzy AKW nie stanowią istotnej alternatywy dla leczenia AZA benzodiazepinami lub *klometiazolem*, ale być może mogą być użyteczne u pacjentów, u których "klasyczne" leczenie jest przeciwwskazane oraz w połączeniu z innymi lekami pierwszego lub drugiego rzutu.

Być może AKW znajdują zastosowania w innych zespołach abstynencyjnych niż ostre. Katta (8) pisał o skuteczności *nifedypiny* w leczeniu przetrwałych zespołów abstynencyjnych.

Perez-Reyes i wsp. (11) opisali zjawisko antagonizowania działania alkoholu przez przyjmowanie na 1,5 godzin przed pić 80-160 mg *werapamilu* lub 10-20 mg *nifedypiny*. Może to być podstawą do zastosowania AKW jako leków zapobiegających nawrotom picia alkoholu poprzez hamowanie wzmacniającego (euforyzującego) działania alkoholu. Istnieją jednak inne skuteczne leki działające w ten sposób (inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, leki blokujące receptory opiatowe, lit). Poza tym Zacny i Yajnik (12) nie potwierdzili powyższej obserwacji. Co prawda podanie *nimodypiny* (ale nie *werapamilu*) przed wypiciem alkoholu obniżało jego poziom we krwi, ale nie miało to wpływu na doznania subiektywne i funkcje psychomotoryczne.

PIŚMIENNICTWO

1. Allikmets E., Jarv A., Zharkovsky A.: Treatment of alcohol withdrawal: chlorodiazepoxide and placebo versus chlorodiazepoxide and nifedipine. *Alcohol and Alcoholism* 1993, 28, 241.
2. Altamura A.C. Regazetti M.G., Porta M.: Nimodipine in human alcohol withdrawal syndrome - an open study. *Europ. Neuropsychopharmacol.* 1990, 1, 37-40.
3. Banger M., Benkert O., Roeschke J., Herth T., Hebenstreit M., Philipp M., Aldenhoff J.B.: Nimodipine in acute alcohol withdrawal state. *J. Psychiatr. Res.* 1992, 26, 117-123.
4. Deckert J., Mueller T., Becker T., Lanczik M., Fritze J.: Treatment of alcohol withdrawal syndrome with nimodipine: Negative experiences from an open study. *Biol. Psychiatry* 1991, 29, suppl. 502S.
5. Deckert J., Mueller T., Lanczik M., Fritze J.: Nimodipine in der Behandlung des Alkoholentzugssyndrom: Erfahrungen aus einer offenen Studie. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* 1990, 58, suppl. 1, 36-37.
6. Fartacek R., Geretsegger C., Breitfuss A., Hittenberger B.B., Kartnik C., Keglevic M., Meusburger C., Paulus H., Stelzig R., Wielander E.: Infusional application of the calcium - channel - blocking agent caroverin in the treatment of alcohol withdrawal. *Biol. Psychiatry* 1991, 29, suppl. 507S.
7. Gatti A., Munari L., Perretti A., Porta M., Altamura C., Ragazzetti M.G.: Trattamento sequenziale nimodipina - glutatione ridotto nella sindrome da asti-

- nenza alcoholica. Esperienza preliminare. *Minerva Med.* 1992, 83, 277-281.
8. Katta B., Nifedipine for protracted withdrawal syndrome (letter). *Can. J. Psychiatry* 1991, 36, 155.
 9. Koppi S., Eberhardt G., Haller R., Koenig P.: Calcium - channel - blocking agent in the treatment of acute alcohol withdrawal - Caroverine versus meprobamate in a randomized double - blind study. *Neuropsychobiology* 1987, 17, 49-52.
 10. Kraus M.L., Gottlieb L.S., Horwitz R.I., Anscher M.: Randomized clinical trial of atenolol in patients with alcohol withdrawal. *N. Engl. J. Med.* 1985, 313, 951-952.
 11. Peres-Reyes M., White W.R., Hicks R.E.: Interaction between ethanol and calcium channel blockers in humans. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 1992, 16, 769-775.
 12. Zacny J.P., Yajnik S: Effects of calcium channel inhibitors on ethanol effects and pharmacokinetics in healthy volunteers. *Alcohol* 1993, 10, 505-509.

*Adres: Dr Bogusław Habrat, Zespół Profilaktyki i Leczenia Uzależnień IPiN,
Al. Sobieskiego 119, 02-957 Warszawa*