

Komplikace odvykacího stavu při závislosti na alkoholu – diagnostika a léčba

MUDr. Michal Dreisig¹, doc. MUDr. Tomáš Kašpárek Ph.D.²

¹Psychiatrická léčebna Jihlava

²Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno

V úvodu článku naleznete stručný přehled patofyziologie odvykacích stavů a definici základních pojmů. Stěžejní částí je potom podrobný přehled všech somatických komplikací odvykacího stavu spolu s kroky preventivními i terapeutickými. V další části je přehled kauzální terapie, pomocné terapie, terapie cílené na somatické komplikace odvykacího stavu i léčby samotné.

Klíčová slova: odvykací stav prostý (s deliriem), epileptiformní křeče, diagnostika, léčba, somatické komplikace.

Complications of alcohol withdrawal syndrome – diagnostics and treatment

In the first part of this article the definition of pathophysiology of alcohol withdrawal syndrome is mentioned. The most important part of this review consists of the description of somatic complications, their causes, preventive strategies and therapy. Causal, supportive and complications- treated therapeutic measures are also described.

Key words: alcohol withdrawal syndrome, alcohol withdrawal delirium, epileptiform seizures, diagnostics, treatment, somatic complications.

Psychiatr. praxi 2013; 14(1): 18–20

Úvod – klinický obraz a diagnostika

Odvykací stav při závislosti na alkoholu je projevem nastolování nové rovnováhy organizmu po vysazení nebo výrazné redukci dávky alkoholu.

Patofyziologie odvykacího stavu: po vysazení alkoholu převládne excitační neurotransmise nad inhibiční. Je přítomen hyperglutamatergní stav související s up-regulací NMDA receptorů, zvláště NR2A a NR2B podjednotky – to je podkladem křečí, tremoru, anxiety. Dále nalézáme hypogabaregární stav související s down-regulací GABA-A receptorů a sníženou expresí alfa4-podjednotky. Aktivita obou transmitterů je spojena s vyšším influxem kalcia do buňky. Hypodopaminergní stav (redukována funkce D2 receptoru) vede k dysforii, úzkosti a zvýšené citlivosti vůči stresu. Elevace acetylcholinu je opakem hypodopaminergního stavu. Limbický systém reaguje na odvykání sekrecí CRF. Serotonergní hypofunkce je zodpovědná za kompulzivní složku pití, depresi během odvykání. Hyperadrenergní stav je spojen s elevací glutamátu a ztrátou autoinhibice cestou alfa2 adrenergních receptorů. Odvykací stav je provázen hyperkortizolemií, která koreluje s tíží odvykacího stavu, ta je provázena chronickou aktivací osy hypothalamus-hypofýza-nadledviny. Dysfunkce CNS je spojena s excitotoxicitou a účinkem hyperkortizolemie (1, 2).

Pro diagnostiku odvykacího stavu je nejprve nutné stanovit diagnózu F10.2 – Závislost na alkoholu (dle kritérií MKN-10, dále lze využít dotazníky AUDIT, CAGE, z laboratorních vyšetření

můžeme vycházet z hodnot MCV, GMT, či CDT). Po verifikaci diagnózy závislosti je nutno ověřit vysazení (redukci dávky) alkoholu (anamnestické údaje, objektivní anamnéza). Odvykací stav může mít dvě podoby: odvykací stav prostý (F10.3), odvykací stav s deliriem (F10.4), oba stavy mohou být provázeny epileptiformními křečemi. Odvykací stav může začít u vysoce závislých ještě během odeznívající intoxikace alkoholem, během prvních 24 hodin je výrazná sympatická hyperaktivita, během 28–48 hodin je nejvyšší riziko křečí, delirium se může rozvinout i 7 dnů po vysazení alkoholu. Intenzitu odvykacího stavu lze kvantifikovat: **např. CIWA-Ar, DRS**. Některé terapeutické postupy z pravidelného hodnocení intenzity odvykacího stavu vycházejí a řídí dle něho režim podávání benzodiazepinů (2, 3, 4).

Diferenciální diagnostika zahrnuje intoxikační delirium, toxickou psychózu, delirium nasadající na demenci, Wernickeovu encefalopatii, cholinergní krizi a delirium způsobené tělesným onemocněním.

Pro potřeby diferenciální diagnostiky a zhodnocení rizik a závažnosti komplikací, které mohou při odvykacím stavu nastat, využíváme klinická i paraklinická vyšetření.

Laboratorní screening: urea, kreatinin, osmolarita, NH₃, natrium, kalium, chloridy, kalcium, fosfor, hořčík, glykemie, CRP, prokalcitonin, JT + bili, sAMS, TSH, KO, Tro, Myo, FDP, MCV, GMT, CDT, homocystein, prolaktin, Alb, CB, folát, B12, krevní srážlivost (fibrinogen, INR, aPTT), moč + sediment, sérologie.

Interní vyšetření: fyzikální vyšetření, RTG S + P, EKG, srdeční frekvence a tlak, saturace hemoglobinu, dechová frekvence.

Neurologické vyšetření: fyzikální vyšetření, CT mozku, EEG dle potřeby, lumbální punkce, pokud je indikováno (5).

Somatické komplikace odvykacího stavu

Poruchy elektrolytové rovnováhy

Dehydratace – je spojena s nízkým p.o. příjmem tekutin, zvracením, průjmem, tachypnoí. Intervence: rehydratace perorálně, pokud nelze, pak izosmolární roztoky (krystaloidy – fyziologický roztok, Ringer – laktát atd.), příjem kolem 3–5 litrů denně. **Hypokalemie** – důvodem mohou být renální ztráty, zvracení, malnutrice. Intervence: dostatečný příjem p.o. (KCl tbl, Kalnormin), parenterálně krystaloidy v kombinaci s 7,5 % KCl dle kalemie. **Hyponatremie** – natremie je regulována cestou ADH a aldosteronu, u pacienta se závislostí na alkoholu je projevem kompenzatorního mechanismu při hypoproteinemii. Intervence: mírnou hyponatremii není potřeba léčit, pokud se stabilizuje metabolismus a jaterní funkce, pak se natremie vyrovná, pokud by byla riziková – pod 120 mmol/l, pak by v případě kupících se epi-paroxysmů bylo možno akutně podat FR 1/1 500 ml + 1–2 amp 10 % NaCl iv., CAVE – rychlá normalizace hyponatremie nese riziko centrální pontinní myelinolýzy, substituci Na proto nutno řídit dle odpadů do moči, nárůst by neměl být rychlejší

než 12 mmol/l/den, rychlému nárůstu natremie lze například zabránit střídním FR 1/1 a G5% i. v. **Hypomagnezemie** s sebou nese vyšší riziko křečí, intervence: substituce per os, nebo parenterálně s aplikací MgSO₄ 10% nebo 20% i. v. **Hypofosfatemie** – zvyšuje riziko srdečního selhání v kombinaci s nedostatkem thiaminu a rabdomyolýzou, které jsou častým jevem u odvykacího stavu.

Kardiální a hematologické komplikace

Hypertenzní reakce je běžným doprovodem odvykacího stavu v rámci aktivace sympatiky. Pokud přetrvává i přes plnou dávku BZD či CLO, pak nutno korigovat (pokud se nejedná o kompenzatorní hypertenzi např. v rámci sepse). Intervence – lze podat např. **betablokátor** (betaxolol, vasocardin, labatelol), **ACE inhibitor** (kaptopril, enalapril), **isosorbid-dinitrát** (Isoket), furosemid, **urapidil** (Ebrantil).

Dekompenzace ICHS, IM, srdeční selhání – při obtížích provést pomocné metody (EKG, laboratoř: troponin, myoglobin, atriální natriuretický peptid – v rámci diferenciální diagnostiky srdečního selhání), intervence: betablokátor, ACE inhibitory, nitráty, diuretika, katecholaminy, PTCA.

Arytmie – 24 hodin po alkoholovém excessu bývá vyšší výskyt benigních arytmií (holiday heart), často bývá v rámci odvykacího stavu patrná prolongace QT intervalu, nižší variabilita srdeční frekvence, ke kterým přispívá iontová dysbalance. Intervence: dostatečná hydratace, reagovat na výchyly iontogramu, nepodávat léky prodlužující QT interval, nízké dávky betablokátorů, kde je indikováno, vzhledem k neklidu je možné telemetrické sledování EKG.

Hyperkoagulační stav: při nasedající infekci nebo sepsi je možný rozvoj hyperkoagulace, proto je na místě prevence rozvoje diseminované intravaskulární koagulopatie – lze podat preventivně 100 IU/kg/den nízkomolekulárního heparinu

Hypokoagulační stav – prodloužení INR, aPTT, trombocytopenie v rámci hepatopatie. Intervence: vitamín K (gtt., amp., Kanavit), při krvácení mražená plazma, při výrazné trombocytopenii trombonáplavy.

Gastrointerstiniální komplikace

Hepatopatie – typicky nejčastější důsledek chronického užívání alkoholu, tíží dosahující steatózy, fibrózy až cirhózy (Child Pughova klasifikace), součástí bývá portální hypertenze, hypokoagulace, krvácení z jícnových varixů, jaterní encefalopatie, která je důsledkem elevace amoniaku při poruše bariéry střevo – portální řečiště,

kdy krev obchází přes portokavální anastomózy játra. Intervence: laktulóza, lokální střevní ATB – rifaximin (Normix), celková ATB – např. ciprofloxacin (Ciprinol, vhodný i u spontánní bakteriální peritonitidy), probiotika (např. Mutaflor), jaterní parenterální výživa, při jaterním selhání náhrada části funkcí jater – MARS.

Pankreatopatie – lze se setkat s iritací pankreatu, ale i s edematózní až nekrotizující pankreatitidou, je přítomná elevace sAMS, uAMS, lipázy, CRP, KO, Ca, gly. Intervence: plná blokáda žaludeční i pankreatické sekrece inhibitory protonové pumpy, analgésie, enterální (nazojejunalní), parenterální výživa, masivní rehydratace, ATB léčba.

Renální komplikace

Selhávání ledvin prerenální etiologie – tj. v důsledku dehydratace, opatřením je dostatečná perorální, či parenterální rehydratace, akcelarovat lze cestou nízké dávky furosemidu, **tubulointersticiální nefritida** – kombinace dehydratace, myoglobinurie v rámci třesu. Intervence: dostatečná hydratace, maximální omezení třesu kauzální léčbou, podpora diurézy.

Plicní komplikace

Při odvykacím stavu je častější výskyt těžkých a letálních bronchopnemonií, vyskytují se kulturně jiné patogeny (anaeroby, *Klebsiella pneumoniae*), zvýšené riziko je dáno kolonizací orofaryngu, zvýšeným výskytem gingivo-dentální patologie, častějším výskytem aspirace během odvykacího stavu (kombinace snížení hlenotvorby a kašlacího reflexu vlivem medikace a patologického refluxu – proto je vhodná poloha s elevací horní části těla), depresivním efektem odvykacího stavu na imunitu, je přítomno vyšší riziko rozvoje ARDS (Adult Respiratory Distress Syndrome) a vyšší riziko rozvoje sepse. Intervence: zvýšená poloha těla, dostatečná hydratace, mukolytika, expektorancia, racionální léčba BZD, časná razantní léčba širokospektrými antibiotiky.

Poruchy acidobazické rovnováhy

Metabolická acidóza – laktátová při anaerobním metabolismu, hypermetabolizmu, dehydrataci a hyposaturaci. Intervence: rehydratace, doplnění energetických substrátů, udržení dostatečné saturace hemoglobinu, dostatečný perfuzní tlak. **Alkoholová ketoacidóza** – důsledek deplece jaterního glykogenu. Intervence: nutriční substituce a stabilizace sekreční funkce jater, např. jaterní parenterální výživa.

Metabolická alkalóza – při hypokalemii rozvoj paradoxní acidurie; intervence: substituce kalia.

Neurologické komplikace

Epileptiformní křeče – pokud máme periferní vstup, pak možno aplikovat medikaci, i. m. podání nemá smysl. **Diazepam (Apaurin)** 10 mg i. v., lze podat do 100 ml FR + 2 amp MgSO₄ 10–20%, **fenytoin (Epanutin)** – 0,5–1 amp i. v., pomalu, netlumí. **Status epilepticus** – např. 1 000 mg fenytoinu do 100 ml FR přes filtr i. v. za kontroly EKG, lorazepam, diazepam, **refrakterní SE** – anestezie, BZD + propofol, OTI + UPV (6, 7).

Terapie zaměřená na somatické komplikace:

Léčba odvykacího stavu

Clomethiazol (Heminevrin) cps a 300 mg – maximální dávka 12–16 kapslí denně, tedy 5 g/24 hodin, za observace na JIP jsou zkušenosti s dávkami až do 12 g denně, různá dávkovací schémata, fixní vs. dle tíže symptomatologie, ta kvantifikována např. dle CIWA.

Diazepam (Apaurin, Seduxen) – denní dávka 80–150 mg, delší biologický poločas, vyšší riziko kumulace, možnost p. o. i parenterálního podání.

Lorazepam a chlórdiazepoxid se užívají v našich podmínkách minimálně. Léčba agonisty potlačuje zároveň i některé somatické projevy odvykacího stavu. Rizikem podávání v somatické oblasti je porucha vědomí, nebo plicní komplikace (BPN, aspirační), v případě útluhu možnost podání antagonisty BZD **flumazenilu (Anexate)**, u plicních komplikací redukce dávky a **mukolytika + expektorancia**.

Haloperidol – pouze v kombinaci s BZD, zvyšuje záchvatovitý práh, prolongace QTc, vyšší riziko NMS, dávka 5–10 mg pro die ke zklidnění při maximální dávce BZD.

Tiaprid – D2/D3 antagonist, na slabší intenzitu odvykání, dávka 600–1 200 mg za den, nechrání proti křečím, proto nutné kombinovat s antiepileptiky.

Kazbamazepin – antiepileptikum podávané v dávce 600–800 mg pro die v kombinaci s tiapridem, krom aditivního tlumícího efektu zvyšuje jaterní testy.

Pro **léčbu refrakterního deliria** je vyhrazena kombinace **BZD + anestetikum (propofol ev fenobarbital)** – vyhrazeno pro léčbu na JIP nebo ARO.

Léčba somatických projevů

Potlačení vegetativní symptomatologie: **clonidin** – potlačení vegetativní symptomatologie

tologie centrálně, **betablokátory** – potlačení vegetativní symptomatologie periferně (betaxolol 10–20 mg, vasocardin 50–100 mg pro die, labetalol).

Hydratace – pokud možno perorální, rehydratační iontové roztoky, pokud neupije, pak parenterálně krystaloidy – izosmolární (Glu 10 %, fyziologický roztok, Hartmann, Ringer-laktát), hypotonické roztoky rychle odcházejí extravazálně, hlavně tam, kde je zároveň hyponatremie, hypoproteinemie.

Iontová rovnováha – substituujeme hlavně kalium a magnezium, natrium opatrně, tak rychle, jak vznikla porucha, pokud nevíme, tak ne rychleji než 12 mmol l/den (riziko centrální pontinní myelinolýzy), rychlému nárůstu natremie lze například zabránit střídáním FR 1/1 a G5% i. v., u pacientů s cirhózou jater, pokud jsou asymptomatictí, nekorigujeme vůbec.

Další preparáty: Thiamin – 100 mg vitamínu B1 denně parenterálně 5–7 dnů, pak převod na perorální podávání, prevence alkoholové kardiomyopatie. **Inhibitory protonové pumpy** – dávka 20–40 mg omeprazolu, snižuje sekreci žaludku i pankreatu, léčí vřed, refluxní chorobu jícnu. **Folát, vitamín B12** – léčíme, tam kde je malnutrice, neurologický a laboratorní korelát.

Hepatoprotektiva – jejich přínos pro léčbu alkoholové hepatopatie je poměrně sporný, náklady relativně vysoké, většinou postačí vysazení alkoholu a dostatečná výživa (6, 7, 8, 9).

Závěr

Pevně věřím, že tento článek pomůže komplexněji vnímat problematiku odvykacích stavů.

Léčba by neměla být omezena pouze na podávání tzv. kauzální terapie, ale měla by být pravidlem léčba podpůrná, která má potenciál snížit množství potenciálních komplikací – zlepšit tak prognózu našich pacientů. Dále bylo cílem poukázat na nutnost intenzivního sledování somatického stavu a eventuálně časnější nasazení kauzální – komplikace řešící terapie.

Po zvládnutí odvykacího stavu by měla následovat krátká intervence, která by v ideálním případě měla pacienta motivovat ke specializované léčbě.

Literatura

1. Gursharan Kalsi, et al. Unraveling the molecular mechanisms of alcohol dependence. Trends in Genetics 2008; 25: 49–53.
2. Kohnke M, et al. Approach to the genetics of alcoholism: A review based on pathophysiology, Biochemical Pharmacology 2008; 75: 160–177.

3. Smolík P. Duševní a behaviorální poruchy, Maxdorf Jessenius 2002; (2. vydání): 129–133.

4. Addiction Research Foundation: Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol <http://addiction-medicine.org>.

5. Praško J, et al. Delirium in Postupy v léčbě psychických poruch, Medical Tribune, 2008: 29–33.

6. Maňák J. Abstinční syndrom v intenzivní péči, Interní JIP FN Hradec Králové, PPT prezentace, 2005: 1–39.

7. Ševčík P, et al. Intenzivní medicína, Galén, 2000: 18–373.

8. Mayo – Smith, Pharmacological management of alcohol withdrawal. A meta-analysis And Evidence-based Practice Guideline. American Society of Addiction Medicine Working Group on Pharmacological Management of Alcohol Withdrawal, JAMA 1997; 9(278): 144–151.

9. Nešpor, et al. Návykové nemoci in Postupy v léčbě psychických poruch, Medical tribune, 2008: 54.

Článek doručen redakci: 21. 9. 2012

Článek přijat k publikaci: 16. 12. 2012

MUDr. Michal Dreisig

Psychiatrická léčebna Jihlava
Brněnská 54, 586 24 Jihlava
md30@centrum.cz

