

Farmakoterapia alkoholowych zespołów abstynencyjnych – zalecenia Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego i Sekcji Farmakoterapii Polskiego Towarzystwa Badań nad Uzależnieniami

Pharmacotherapy of alcohol withdrawal syndromes – Recommendations of the Polish Psychiatric Association and the Pharmacotherapy Section of the Polish Society for Addiction Research

Paweł Mierzejewski¹, Przemysław Bieńkowski², Andrzej Jakubczyk²,
Jerzy Samochowiec³, Andrzej Silczuk⁴, Marcin Wojnar^{2,5}

¹ Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie, Zakład Farmakologii

² Warszawski Uniwersytet Medyczny, Katedra i Klinika Psychiatryczna

³ Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, Katedra i Klinika Psychiatrii

⁴ Warszawski Uniwersytet Medyczny, Zakład Zdrowia Publicznego

⁵ University of Michigan, Department of Psychiatry, Ann Arbor, MI, USA

Summary

Alcohol addiction is one of the most common health problems. Long-term consumption of high doses of ethanol leads to numerous adaptive changes in the central and peripheral nervous systems, most notably a decrease in the activity of inhibitory GABAergic pathways and an increase in the activity of excitatory glutamatergic pathways. Up to half of patients may develop alcohol withdrawal syndrome (AWS) when they stop drinking alcohol.

This article contains the recommendations of the Polish Psychiatric Association and the Pharmacotherapy Section of the Polish Society for Addiction Research for the pharmacotherapy of AWS. This paper presents the aetiopathogenesis, neurotransmitter and receptor mechanisms, symptoms and diagnostic criteria of AWS, medications used in the treatment of alcohol withdrawal syndromes, management of uncomplicated and complicated alcohol withdrawal syndromes, and discusses the management of special populations. First-line drugs in the management of AWS are benzodiazepines (BDZ). Most studies have not shown a superiority of any BDZ in the treatment of AWS. The decision to choose a formulation should be based on its pharmacokinetic properties, comorbidities, and the patient's current condition. The most commonly used BDZs are diazepam, lorazepam, oxazepam, and clorazepate.

Słowa kluczowe: alkoholowy zespół abstynencyjny (AZA), leczenie, zalecenia, benzodiazepiny

Key words: alcohol withdrawal syndrome (AWS), treatment, recommendations, benzodiazepines

Wprowadzenie

W 2013 roku opublikowano zalecenia Sekcji Farmakoterapii Polskiego Towarzystwa Badań nad Uzależnieniami (PTBU) i Sekcji Psychofarmakologii Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (PTP) dotyczące farmakoterapii uzależnienia od alkoholu [1]. W 2019 roku powstała aktualizacja tych rekomendacji [2]. Niniejsze opracowanie zawiera zalecenia Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego i Sekcji Farmakoterapii Polskiego Towarzystwa Badań nad Uzależnieniami dotyczące farmakoterapii alkoholowych zespołów abstynencyjnych, co stanowi bardzo ważne uzupełnienie wcześniejszych dokumentów.

Uzależnienie od alkoholu jest jednym z najczęstszych problemów zdrowotnych [3]. Po odstawieniu lub zredukowaniu ilości regularnie spożywanego alkoholu nawet u połowy uzależnionych pacjentów może się rozwinąć alkoholowy zespół abstynencyjny (AZA) [4–8]. Z problemem AZA spotykają się praktycznie wszyscy pracownicy medyczni. Objawy zespołu często występują u pacjentów hospitalizowanych, którzy z powodu pobytu w szpitalu przegrali picie alkoholu, u pacjentów izby przyjęć, oddziałów ratunkowych czy zespołów ratownictwa medycznego.

Przedstawione w pracy zalecenia mają stanowić wsparcie dla lekarzy w podejmowaniu decyzji terapeutycznych, nie zastąpią jednak dokładnej diagnozy pacjenta połączonej z indywidualnym doбором terapii. Celem opracowania jest przedstawienie aktualnych wytycznych dotyczących farmakoterapii objawów alkoholowego zespołu abstynencyjnego. Należy przy tym pamiętać, że leczenie objawów AZA powinno być powiązane z dalszym leczeniem uzależnienia od alkoholu. Każdy pacjent z objawami AZA powinien być kierowany na terapię odwykową, u każdego pacjenta należy także rozważyć włączenie farmakoterapii uzależnienia [2].

Intencją autorów niniejszego opracowania było podanie zaleceń, które są poparte wynikami badań zgodnie z zasadami medycyny opartej na faktach (*Evidence-based Medicine* – EBM) i zarazem praktyczne – zrozumiałe i łatwe do zastosowania w codziennej praktyce lekarskiej. Zalecenia te przeznaczone są zarówno dla lekarzy psychiatrów, jak i lekarzy wszystkich innych specjalności, szczególnie tych, którzy w codziennej pracy leczą pacjentów z objawami AZA.

Zamieszczone poniżej zalecenia sformułowano na podstawie przeglądów wytycznych i zaleceń innych towarzystw naukowych i grup eksperckich oraz piśmiennictwa, ze szczególnym uwzględnieniem wyników badań klinicznych i metaanaliz takich badań. Przedstawione zalecenia są wynikiem kolejnych uzgodnień w gronie autorów.

Alkoholowy zespół abstynencyjny – etiopatogeneza, mechanizmy neuroprzebieżnikowe i receptorowe

Przewlekła konsumpcja dużych dawek alkoholu etylowego prowadzi do licznych zmian adaptacyjnych w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym [9]. Nagłe zaprzestanie picia lub znaczące ograniczenie spożycia alkoholu prowadzi do ujawnienia się neuroadaptacji o kierunku zasadniczo przeciwnym do działania alkoholu. Ponadto mózg, reagując na silne, przewlekłe bodźce farmakologiczne zakłócające jego funkcjonowanie, np. alkohol, wspomaga się swego rodzaju pamięcią neuroadaptacji, która pojawia się szybciej i z większą intensywnością przy kolejnym nawrocie picia. Tolerancja na alkohol wzrasta, a powtarzające się zespoły abstynencyjne mogą ulegać rozniecaniu (*kindling*) [10, 11].

Najważniejsze adaptacje ośrodkowe rozwijające się jako konsekwencja przewlekłego picia to: (1) zmniejszenie aktywności szlaków neuroprzebieżnikowych o typowym działaniu hamującym na struktury korowe i podkorowe, (2) wzrost aktywności szlaków pobudzających [10]. Zmniejszenie aktywności hamujących szlaków GABA-ergicznym i wzrost aktywności pobudzających szlaków glutaminergicznym prowadzi m.in. do wzrostu napięcia mięśniowego, wygórowania odruchów, obniżenia progu drgawkowego, a w skrajnych wypadkach do drgawek toniczno-klonicznych. Te same zmiany adaptacyjne mogą odpowiadać za zaburzenia architektury snu, obniżenie progu dla bodźców czuciowych oraz zaburzenia świadomości występujące w AZA o ciężkim przebiegu. Leki o działaniu hamującym na ośrodkowy układ nerwowy w mechanizmie GABA-ergicznym (benzodiazepiny, barbiturany) niwelują objawy AZA [11, 12].

Duże dawki alkoholu tłumią aktywność układu współczulnego, najprawdopodobniej w mechanizmie ośrodkowym, prowokując powstawanie neuroadaptacji o przeciwnym kierunku [9, 10]. Odstawienie alkoholu prowadzi więc do nadaktywności układu sympatycznego z nadmiernym wydzielaniem noradrenaliny i rozregulowaniem podstawowych parametrów życiowych (wzrost ciśnienia tętniczego, tachykardia, nadmierna potliwość, hipertermia, wzrost napięcia mięśniowego) [11]. Leki, które zmniejszają aktywność układu sympatycznego w mechanizmie ośrodkowym (deksmedetomidyna, klonidyna) lub obwodowym (β -blokery), mogą łagodzić niektóre objawy AZA. Nikotyna i silniejsze od nikotyny środki psychostymulujące o działaniu noradrenergicznym mogą zaostrzać niektóre objawy AZA przez nasilenie aktywności współczulnej [11, 12].

Zmiany neuroadaptacyjne związane z alkoholem mogą dotyczyć także ośrodkowych neuronów produkujących serotoninę i dopaminę [10]. Pobudzenie szlaków dopaminergicznym i serotonergicznym przez alkohol prowadzi, jak się wydaje, do zmian adaptacyjnych o przeciwnym kierunku, widocznych po odstawieniu alkoholu. Osłabienie aktywności neuronów serotonergicznym i dopaminergicznym po zaprzestaniu picia, przynajmniej u niektórych pacjentów, może prowokować występowanie objawów AZA dotyczących sfery popędowej i emocjonalnej (anergia, lęk, anhedonia, obniżenie nastroju). Te ostatnie adaptacje i objawy mogą trwać dłużej niż nadaktywność układu sympatycznego czy obniżenie progu drgawkowego, zwiększając ryzyko nawrotów picia [11, 12].

Alkoholowy zespół abstynencyjny

Alkoholowy zespół abstynencyjny (*alcohol withdrawal*) oznacza zespół objawów pojawiających się u osoby uzależnionej od alkoholu w okresie nagłego odstawienia lub znaczącego ograniczenia regularnie spożywanych ilości alkoholu. Kryteria diagnostyczne AZA zawarte w klasyfikacjach chorób (ICD-10, ICD-11 i DSM-5) są podobne i obejmują analogiczny zestaw objawów [13–15], które wymieniono w tabeli 1.

Tabela 1. Kryteria rozpoznania alkoholowego zespołu abstynencyjnego według klasyfikacji ICD-10 (F10.3) [13]

| |
|---|
| 1) aktualne przerwanie lub ograniczenie picia alkoholu po okresie picia powtarzającego się, zwykle długotrwałego i/lub w dużych ilościach |
| 2) wystąpienie 3 z następujących objawów: |
| a) drżenie języka, powiek i wyciągniętych rąk |
| b) pocenie się, nudności lub wymioty |
| c) tachykardia i/lub podwyższone ciśnienie tętnicze |
| d) pobudzenie psychoruchowe |
| e) ból głowy |
| f) bezsenność |
| g) złe samopoczucie lub osłabienie |
| h) przemijające omamy lub iluzje wzrokowe, dotykowe lub słuchowe |
| i) napady drgawkowe toniczno-kloniczne (<i>grand mal</i>) |
| 3) objawów nie można wyjaśnić występowaniem zaburzeń somatycznych niezwiązanych z pićm alkoholu lub używaniem innych substancji psychoaktywnych, innych zaburzeń psychicznych lub zaburzeń zachowania |
| 4) jeśli występują objawy majaczenia, właściwe jest rozpoznanie AZA z majaczeniem (F10.4) |

Objawy alkoholowego zespołu abstynencyjnego rozwijają się zazwyczaj w ciągu 6–12 godzin od ostatniego spożycia alkoholu i utrzymują się typowo przez okres 5–10 dni. Większość osób doświadcza łagodnych lub umiarkowanych objawów (niepowikłany AZA); około 5% przypadków AZA przebiega z powikłaniami neuropsychiatrycznymi, w szczególności z napadami drgawkowymi i/lub majaczeniem alkoholowym (majaczenie drżenne, *delirium tremens*) [16–18]. Powikłania te zazwyczaj występują w 2.–3. dobie od ostatniego spożycia alkoholu, jednak u osób głęboko uzależnionych, z wysoką tolerancją alkoholu, objawy ciężkich lub powikłanych postaci AZA mogą się pojawić jeszcze w trakcie picia alkoholu, przy obecności alkoholu w surowicy krwi [19–21]. Majaczenie alkoholowe rozpoznaje się, gdy nasilonym objawom AZA towarzyszą zaburzenia świadomości o typie majaczenia, w szczególności nieprawidłowa orientacja, zaburzenia uwagi, zaburzenia spostrzegania (omamy wzrokowe, czuciowe,

sluchowe) i myślenia (urojeniowa interpretacja przeżyć i doznań omamowych), lęk, silne pobudzenie psychoruchowe, fluktuacje okołodobowe z typowym nasileniem objawów w godzinach wieczorno-nocnych [16, 17, 22].

Ryzyko rozwoju AZA jest trudne do przewidzenia, niewątpliwie jest wyższe u osób pijących alkohol intensywnie i narasta wraz ze zwiększaniem ilości spożywanego alkoholu oraz częstości picia. Jest szczególnie duże u osób pijących powyżej 8 porcji standardowych dziennie przez co najmniej kilka kolejnych dni. Powtarzane epizody odstawienia alkoholu i wzmożonej aktywności OUN u osób uzależnionych mogą sprzyjać rozwojowi zjawiska kindlingu, które może być odpowiedzialne za obniżenie progu drgawkowego i predyspozycję do napadów drgawkowych i majaczenia alkoholowego [17, 22–24].

W celu rozpoznania AZA i jego powikłanych postaci należy się posługiwać kryteriami diagnostycznymi klasyfikacji międzynarodowej (ICD-10; tab. 1) lub amerykańskiej klasyfikacji zaburzeń psychicznych (DSM-5). U osób z objawami sugerującymi AZA powinno się przede wszystkim potwierdzić wzorec picia alkoholu (ilość i częstość) w ostatnim okresie oraz czas od ostatniego spożycia, aby się upewnić, że obserwowane objawy mają związek z odstawieniem lub redukcją ilości spożywanego alkoholu u osoby uzależnionej. Informacje można uzyskać od badanej osoby, jej rodziny lub znajomych; intensywne picie alkoholu można także potwierdzić na podstawie oznaczenia biologicznych markerów picia alkoholu (objętość krwinki czerwonej (MCV), desialowana transferyna (CDT), beta-heksozaminidaza (β -HEX), glukuronian etylu (EtG), fosfatydyloetanol (PETH)) [11, 25].

Nasilenie objawów AZA można określić za pomocą skali CIWA-Ar (*Clinical Instrument Withdrawal Assessment for Alcohol – Revised*) [26], która stanowi kluczowe narzędzie kliniczne rekomendowane przez większość standardów i wskazówek terapeutycznych. Nie jest to narzędzie diagnostyczne, tylko opisowe. Jego wynik należy uzupełnić o podstawowe parametry vegetatywne, m.in. o badanie czynności serca i ciśnienia tętniczego. Ocena nasilenia objawów AZA i punktacja skali CIWA-Ar u danego pacjenta może stanowić uzasadnienie do podjęcia leczenia farmakologicznego i podstawę dawkowania leków (tab. 2). W przebiegu leczenia AZA ocenę nasilenia objawów skalą CIWA-Ar trzeba powtarzać wielokrotnie w celu monitorowania przebiegu AZA i oceny efektów jego leczenia. Powinno się również ponawiać badanie fizykalne w trakcie terapii, gdyż niektóre objawy neurologiczne lub powikłania somatyczne mogą się rozwijać później w przebiegu AZA [11, 25, 27]. Istotna jest także ocena ryzyka rozwoju ciężkich/powikłanych postaci AZA przez określenie predyktorów majaczenia alkoholowego i napadów drgawkowych (tab. 3) [28, 29].

Tabela 2. Ocena nasilenia objawów AZA

| Nasilenie objawów AZA | Zakres punktacji CIWA-Ar | Opis objawów |
|-----------------------|--------------------------|---|
| Łagodne | CIWA-Ar < 10 | Łagodny lub umiarkowany lęk, pocenie się, bezsenność, bez drżenia |
| Umiarkowane | CIWA-Ar 10–18 | Umiarkowany lęk, pocenie się, bezsenność, drżenie mięśniowe |

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

| | | |
|-----------|-------------------|--|
| Ciężkie | CIWA-Ar \geq 19 | Nasilony lęk, umiarkowane lub bardzo nasilone drżenie, bez zaburzeń świadomości, omamów lub napadów drgawkowych |
| Powikłane | CIWA-Ar \geq 19 | Napady drgawkowe lub objawy wskazujące na zaburzenia świadomości (majaczenie) – nieprawidłowe rozumienie poleceń, przymglenie świadomości, omamy |

Tabela 3. Predyktory rozwoju ciężkiego AZA (napady drgawkowe i majaczenie alkoholowe)

| |
|---|
| Wiek \geq 45 lat |
| Współistniejąca ciężka choroba somatyczna |
| Majaczenia alkoholowe lub napady drgawkowe w przebiegu uprzednich epizodów AZA |
| Ciężki przebieg/bardzo nasilone objawy od początku obecnego epizodu AZA |
| Nasilone objawy AZA przy obecności alkoholu we krwi |
| Odwodnienie |
| Napad drgawkowy/napady drgawkowe w czasie obecnego epizodu AZA |
| Hiponatremia lub hipokaliemia |
| Podwyższone stężenia AST lub GGT w surowicy krwi |
| Niski poziom płytek krwi |
| Strukturalne uszkodzenie mózgu |
| Czas trwania ciągu picia i dobową ilość spożywanego alkoholu nie są stałymi predyktorami ciężkich postaci AZA |

Leki stosowane w terapii alkoholowych zespołów abstynencyjnych

Benzodiazepiny (BDZ) są lekami pierwszego rzutu w leczeniu alkoholowych zespołów abstynencyjnych i są w tym wypadku uważane za „złoty standard”. Jest to jedyna forma leczenia, która ma charakter przyczynowy, ponieważ ukierunkowana jest bezpośrednio na normalizację aktywności GABA-ergicznego (patrz mechanizmy neurobiologiczne prowadzące do wystąpienia AZA). BDZ działają agonistycznie na receptor GABA-A, przez co hamują aktywność ośrodkowego układu nerwowego, prowadząc do redukcji wszystkich objawów AZA, zarówno tych o charakterze somatycznym (związanych ze wzbudzeniem układu współczulnego), neurologicznym (hiperalgezia, drżenie, zaburzenia koncentracji uwagi), jak i psychicznym (lęk, bezsenność, pobudzenie psychoruchowe, omamy). Benzodiazepiny są jedynymi substancjami, dla których udowodniono zmniejszenie śmiertelności w przebiegu AZA oraz skuteczność w zapobieganiu powikłaniom AZA: napadom drgawkowym i majaczeniu alkoholowemu [30]. Jednocześnie benzodiazepiny są również leczeniem pierwszego rzutu w leczeniu powikłań AZA.

Poniżej przedstawiono w punktach podstawowe cechy i rekomendacje dotyczące stosowania BDZ:

- Ze względu na występującą u osób uzależnionych od alkoholu adaptację receptorów GABA-A (regulacja w dół) w leczeniu AZA potrzebne są wyższe dawki niż te stosowane u osób nieuzależnionych w celach uspokajających, miorelaksacyjnych lub nasennych. Dawka musi być indywidualnie dostosowana do pacjenta i do jego (wykształconej w toku wieloletniego używania alkoholu) tolerancji na działanie benzodiazepin. Dlatego uważa się, że w leczeniu AZA nie można zdefiniować dawki maksymalnej [31]. Jeżeli wymagane stanem pacjenta dawki przewyższają wartości zarejestrowane dla konkretnych preparatów BDZ, konieczne jest leczenie w warunkach szpitalnych.
- Połączenie leków z grupy BDZ z etanolem powoduje efekt synergistyczny. Dlatego zasadniczo przeciwwskazane jest podawanie BDZ pacjentom znajdującym się w stanie intoksykacji alkoholem, ponieważ grozi to zwiotczeniem mięśni, zahamowaniem ośrodka oddechowego i w konsekwencji może prowadzić do niewydolności oddechowej.
- Większość badań nie wykazała specyficznej farmakodynamicznej przewagi którejkolwiek substancji z grupy BDZ w leczeniu AZA. Decyzja o wyborze preparatu wynika z ich właściwości farmakokinetycznych, współwystępujących chorób, stanu pacjenta [20].
- W leczeniu AZA preferuje się w pierwszym rzucie benzodiazepiny długodziałające (np. diazepam). Ten profil farmakokinetyczny zapewnia mniejszą całkowitą dawkę podanego leku, płynniejszą redukcję objawów AZA, pewniejsze zabezpieczenie przed napadami drgawkowymi i mniejsze ryzyko tzw. efektu z odbicia (*rebound effect*) [28, 30, 32].
- U pacjentów w wieku podeszłym (po 60. roku życia) oraz u osób z objawami niewydolności wątroby ze względu na ryzyko kumulacji leku i nadmiernej sedacji preferowane są benzodiazepiny o pośrednim okresie półtrwania, nieposiadające aktywnych metabolitów, metabolizowane przez glukuronizację – mechanizm, który nawet w niewydolnej wątrobie pozostaje zazwyczaj niezaburzony (lorazepam, oksazepam) [32].
- W razie braku współpracy ze strony pacjenta (odmowa przyjmowania leków doustnie) lekiem z wyboru jest lorazepam w iniekcjach (najlepsze właściwości farmakokinetyczne po podaniu i.m.), alternatywnie klorazepat, który również dobrze się wchłania po podaniu domięśniowym.
- W wypadku niewystarczającej kontroli objawów i konieczności zastosowania dodatkowego leczenia (haloperydol, lek β -adrenolityczny) każdorazowo dodatkowe leczenie powinno być podawane w połączeniu z lekiem z grupy BDZ.

Diazepam

Ze względu na ogólną dostępność, właściwości farmakokinetyczne oraz dużą liczbę badań dotyczących tej substancji diazepam jest podstawowym lekiem stosowanym w leczeniu AZA. Diazepam ma okres półtrwania $T_{1/2} = 20\text{--}40$ h, jednak jest metabolizowany w wątrobie do czynnych metabolitów: nordiazepamu (desmetylodiazepamu, $T_{1/2} = 36\text{--}200$ h), 3-hydroksydiazepamu ($T_{1/2} = 5\text{--}20$ h) i oksazepamu ($T_{1/2} = 4\text{--}15$ h). Bardzo dobrze wchłania się po podaniu doustnym oraz dożylnym; po takim podaniu diazepam działa szybciej niż inne BDZ stosowane w leczeniu AZA (lorazepam, oksazepam czy klorazepat). Wynika to z jego lipofilności, dzięki której lek bardzo dobrze przekracza barierę krew–mózg. Diazepam źle i nieprzewidywalnie wchłania się po podaniu domięśniowym, dlatego nie jest wskazane jego aplikowanie tą drogą. Maksymalna zarejestrowana dawka diazepamu dla osób dorosłych wynosi 40 mg/d. W metodzie szybkiego nasycania można stosować istotnie wyższe dawki w zależności od stanu pacjenta, co należy zawsze uzasadnić odpowiednim wpisem w dokumentacji medycznej.

Dawkowanie:

- (1) Metoda dawek podzielonych: diazepam przez pierwsze 24 godziny 10 mg co 6 godzin (3–4 dawki); w kolejnych dobach stopniowa redukcja dawek diazepamu o 5 mg/dobę (II doba – 25 mg/d, III doba – 20 mg/d itd.). Ze względu na typową w przebiegu początkowego okresu AZA bezsenność racjonalne wydaje się odstawianie dawek wieczornych na końcu okresu detoksykacji.
- (2) Metoda szybkiego nasycania: 10–20 mg diazepamu co godzinę, aż do uzyskania senności lub obniżenia punktacji CIWA-Ar do poniżej 10 pkt.

Lorazepam

Lorazepam to benzodiazepina o pośrednim okresie półtrwania ($T_{1/2} = 9\text{--}19$ h), która nie ma aktywnych metabolitów i jest metabolizowana w wątrobie jedynie przez glukuronizację (nie jest poddawana procesowi oksydacji); dobrze i przewidywalnie wchłania się po podaniu domięśniowym. Występuje zarówno w formie doustnej, jak i w formie iniekcji. W związku z powyższą charakterystyką uważany jest za lek pierwszego rzutu u osób niewspółpracujących w leczeniu (konieczność podania leku i.m.) oraz u osób w wieku podeszłym lub ze stwierdzoną niewydolnością wątroby. Lorazepam i diazepam w formie i.v. znajdują zastosowanie do przerywania napadów drgawkowych występujących jako powikłanie AZA.

Dawkowanie:

- (1) Metoda dawek podzielonych: lorazepam przez pierwsze 24 godziny 2 mg co 6 godzin (3–4 dawki); w kolejnych dobach stopniowa redukcja dawek lorazepamu o 1 mg/dobę (II doba – 5 mg/d, III doba – 4 mg/d itd.).
- (2) Metoda szybkiego nasycania: 2–4 mg lorazepamu co godzinę, aż do uzyskania senności lub obniżenia punktacji CIWA-Ar do poniżej 10 pkt.

Oksazepam

Oksazepam – podobnie jak lorazepam – jest benzodiazepiną o pośrednim okresie półtrwania ($T_{1/2} = 4-15$ h), nie ma aktywnych metabolitów i jest metabolizowany w wątrobie jedynie przez glukuronizację (nie jest poddawany procesowi oksydacji). Lek ten nie występuje w formie iniekcji. Alternatywnie do lorazepamu jest lekiem pierwszego rzutu u osób w wieku podeszłym lub ze stwierdzoną niewydolnością wątroby. Dawkowanie analogicznie do diazepam i lorazepamu w dawkach ekwiwalentnych (patrz tab. 4).

Klorazepat

Klorazepat jest benzodiazepiną o długim okresie półtrwania, dobrze wchłania się po podaniu domięśniowym. Razem z lorazepamem (stosownie do wskazań wynikających z innych właściwości farmakokinetycznych) powinien być traktowany jako lek pierwszego rzutu u pacjentów niewspółpracujących w leczeniu (konieczność podania drogą i.m.). Występuje zarówno w formie doustnej, jak i w formie iniekcji. Dawkowanie analogicznie do diazepam i lorazepamu w dawkach ekwiwalentnych (patrz tab. 4).

Tabela 4. Farmakokinetyczne właściwości benzodiazepin stosowanych w leczeniu alkoholowych zespołów abstynencyjnych

| Substancja | Zalecana droga podania | Dawki ekwiwalentne do 10 mg diazepam [mg] | Okres półtrwania [h] | Aktywne, długodziałające metabolity |
|------------|------------------------|---|----------------------|-------------------------------------|
| Diazepam | p.o.; i.v. | 10 | 20–40 (36–200)* | Tak |
| Lorazepam | p.o.; i.m.; i.v. | 2 | 9–19 | Nie |
| Oksazepam | p.o. | 30 | 4–15 | Nie |
| Klorazepat | P.O.; I.M. | 20 | 48 | Tak |

p.o. – doustna; i.v. – dożylna; i.m. – domięśniowa

* nordiazepam – aktywny metabolit diazepam, okres półtrwania wysoce zmienny osobniczo.

Leki przeciwpsychotyczne

Dołączenie leku przeciwpsychotycznego (LPP) wskazane jest wyłącznie w razie wystąpienia w przebiegu AZA objawów wytwórczych. Nie zaleca się stosowania neuroleptyków w leczeniu niepowikłanych zespołów abstynencyjnych. LPP nie łagodzą większości objawów AZA i nie zapobiegają wystąpieniu napadów drgawkowych, a nawet obniżają próg drgawkowy. Zaleca się podawanie LPP o działaniu sedatywnym, bez działania cholinolitycznego, o jak najmniejszym wpływie na obniżenie progu drgawkowego. Każdorazową dawkę leku przeciwpsychotycznego należy podawać łącznie z benzodiazepiną. Po przebytych majaczeniu alkoholowym nie ma potrzeby

dalszego stosowania leku przeciwpsychotycznego. Ze względu na silne działanie przeciwpsychotyczne i sedatywne oraz brak efektu cholinolitycznego neuroleptykiem z wyboru w leczeniu majaczenia alkoholowego jest haloperydol. Haloperydol jest dostępny w formie tabletek oraz płynu do podania doustnego, dobrze wchłania się również po podaniu domięśniowym. Dobowa dawka maksymalna w leczeniu majaczenia alkoholowego nie powinna przekraczać 10 mg. Haloperydol należy zawsze stosować łącznie z benzodiazepinami (kontynuować podawanie benzodiazepin z każdą dawką neuroleptyku), co pozwala na minimalizację ryzyka działań niepożądanych leku (takich jak wzrost napięcia mięśniowego, hipertermia, obniżenie progu drgawkowego). Alternatywą dla haloperydolu mogą być inne neuroleptyki o zbliżonej charakterystyce farmakodynamicznej, np. rysperydon lub tiapryd.

Leki przeciwpadaczkowe

Metaanalizy dotyczące użycia leków przeciwpadaczkowych w terapii AZA jednoznacznie wskazują, że u pacjentów z umiarkowanym lub dużym nasileniem objawów AZA (leczonych w warunkach szpitalnych) podanie leku przeciwpadaczkowego nie przynosi korzyści [35]. Karbamazepina i gabapentyna w monoterapii mogą znaleźć zastosowanie w leczeniu ambulatoryjnym AZA o łagodnym nasileniu [27]. W wypadku AZA o umiarkowanym lub dużym nasileniu leki przeciwpadaczkowe wykorzystuje się wyłącznie w razie współistniejących innych wskazań do ich stosowania (np. stwierdzona wcześniej padaczka). Abstynencyjny napad drgawkowy nie jest *sensu stricto* napadem padaczkowym i dlatego nie wymaga rutynowego włączenia leczenia przeciwpadaczkowego ani w trakcie detoksykacji, ani przy wypisie pacjenta do domu. Należy pamiętać, że nagłe odstawienie przez pacjenta leku przeciwpadaczkowego jest samo w sobie czynnikiem ryzyka wystąpienia napadu drgawkowego.

Postępowanie w niepowikłanych i powikłanych alkoholowych zespołach abstynencyjnych

Prosty, kliniczny (ze względu na postępowanie terapeutyczne) podział AZA wyłania dwa główne jego rodzaje: (1) niepowikłany zespół abstynencyjny (nAZA), który w większości wypadków (blisko 75%) ma łagodny przebieg, często nie wymaga leczenia lub jest leczony ambulatoryjnie i na ogół nie wymaga hospitalizacji, oraz (2) powikłany alkoholowy zespół abstynencyjny (pAZA), w którym powikłaniem są abstynencyjne napady drgawkowe lub/i majaczenie alkoholowe.

Przy podejrzeniu AZA należy zabezpieczyć dostęp do żyły obwodowej, ocenić poziom nasilenia objawów za pomocą skali CIWA-Ar, odnotowując godzinę pomiaru i wynik. Bezwzględnie trzeba wykonać badanie alkometrem, ponieważ objawy AZA (a także jego powikłania) mogą wystąpić jeszcze przed uzyskaniem pełnej trzeźwości. Wynik pomiaru alkoholu w powietrzu wydychanym determinuje dalsze postępowanie terapeutyczne. Należy przyjąć, że w razie braku zabezpieczenia anestezjologicznego jakakolwiek zawartość etanolu w surowicy krwi/powietrzu wydychanym stanowi bezwzględne przeciwwskazanie do podania leków z grupy BDZ. W szczególnych

sytuacjach, gdy objawy majaczenia alkoholowego lub abstynencyjne napady drgawkowe występują w stanie intoksykacji alkoholem, należy ocenić ryzyko związane z ewentualnym podaniem BDZ przed wytrzeźwieniem pacjenta. Jeżeli ryzyko związane z zaniechaniem leczenia BDZ (silne pobudzenie psychoruchowe, objawy dużej nadaktywności układu współczulnego, stan padaczkowy) jest w ocenie lekarza wyższe niż ryzyko związane z podaniem BDZ osobie w stanie intoksykacji, dopuszcza się możliwość podania benzodiazepin (bezwzględnie przy zapewnionym zabezpieczeniu anestezyjologicznym). Należy podkreślić, że postępowanie takie dopuszczalne jest w wyjątkowych okolicznościach i nie może mieć charakteru rutynowej procedury. Ponadto wymaga sporządzenia szczegółowego uzasadnienia przez odpowiednie wpisy w dokumentacji medycznej. Standardowa procedura przewiduje podanie płynów i.v. lub p.o., a następnie włączenie leczenia BDZ po całkowitym wytrzeźwieniu.

Należy zebrać dokładny wywiad od osoby badanej, w miarę możliwości od osób z jej otoczenia, oraz zlecić pobranie badań wstępnych (m.in. morfologii, elektrolitów, AST, ALT, GGTP, bilirubiny, mocznika, kreatyniny, d-dimerów, amylazy w surowicy, CRP, glukozy, badania ogólnego moczu). Konieczne jest wykonanie diagnostyki różnicowej. Po potwierdzeniu AZA należy powtórzyć badanie poziomu nasilenia objawów skalą CIWA-Ar, odnotować godzinę pomiaru i porównać wynik z poprzednim pomiarem. Badanie wykonuje się nie rzadziej niż co godzinę do chwili ustąpienia objawów. Powinno się też ocenić stan fizyczny. W razie potrzeby zleca się dodatkowe badania lub konsultacje. Każdemu pacjentowi, przy braku przeciwwskazań (np. uczulenia), zleca się podanie preparatu witaminy B1. Istotne w prawidłowym postępowaniu w leczeniu pAZA jest zwrócenie szczególnej uwagi na potencjalnie występujące obciążenia somatyczne. W uproszczeniu trzeba założyć, że każdy pacjent wymaga pogłębionej diagnostyki stanu somatycznego, który może mieć istotny wpływ na przebieg leczenia. Do najczęstszych odchyień w stanie somatycznym należą m.in. zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej, w tym hipokaliemia, niedobory witamin z grupy B oraz inne niedobory pokarmowe (np. białkowe). Chorzy mogą mieć infekcje, często górnych dróg oddechowych, układu moczowego, a także ostre stany zapalne lub zaostrzenie zapalenia trzustki czy wątroby. U chorych z AZA obserwuje się często liczne przebyte lub świeże urazy [33, 35–39].

W postępowaniu diagnostycznym w nAZA zebranie prawidłowego wywiadu na ogół nie stwarza trudności. Bezwzględnie jednak wskazane są zlecenie i interpretacja badań oraz po indywidualnej ocenie chorego podjęcie decyzji o wprowadzeniu postępowania leczniczego i gdy jest to konieczne – leczenia benzodiazepinami. Każdorazowo, w miarę możliwości, preferowaną formą leczenia BDZ jest podanie doustne.

W zależności od nasilenia objawów i obecności powikłań AZA należy zakwalifikować pacjenta do jednej z 3 ścieżek terapeutycznych (patrz rys.):

- (1) Osoby z łagodnym AZA (CIWA-Ar < 10 pkt) nie wymagają leczenia farmakologicznego i nie wymagają hospitalizacji. W razie wątpliwości, mając na względzie możliwe nasilenie się w czasie objawów AZA, zalecane jest przeprowadzenie co najmniej 3-krotnej oceny skalą CIWA-Ar w odstępach 30-minutowych przed podjęciem decyzji o odstąpieniu od hospitalizacji.
- (2) Osoby z umiarkowanymi objawami AZA (CIWA-Ar = 10–18) powinny być w miarę możliwości leczone w warunkach szpitalnych metodą dawek podzie-

- lonych. Bezwzględnie zalecana jest ocena stanu somatycznego chorego. Gdy konieczne jest leczenie ambulatoryjne, należy wydać receptę na reglamentowaną liczbę tabletek BDZ wraz ze ścisłym zaleceniem ich przyjmowania oraz ostrzeżeniem przed ryzykiem uzależnienia się od leku i jego toksyczną interakcją z alkoholem.
- (3) Osoby z ciężkimi objawami AZA (CIWA-Ar \geq 19) lub z powikłanym AZA wymagają bezwzględnej hospitalizacji i leczenia metodą szybkiego nasycania BDZ (leczenie w formule dawkowania opartego na stopniu nasilenia objawów: *symptom-based approach*). Bezwzględnie konieczne są ocena stanu somatycznego chorego i wykluczenie innych, niepsychiatrycznych stanów zagrażających życiu.

Metoda dawek podzielonych

Metoda ta zakłada „szywne” dawkowanie BDZ zaplanowane na podstawie wyjściowej oceny nasilenia AZA. Dawkowanie: diazepam (lub dawki ekwiwalentne innych BDZ stosownie do wskazań) przez pierwsze 24 godziny 10 mg co 6 godzin (3–4 dawki) oraz monitorowanie stanu klinicznego skalą CIWA-Ar co 4–6 godzin i dodawanie BDZ w miarę potrzeb, gdy mimo podawanych leków objawy AZA są nadal obecne (CIWA-Ar $>$ 10).

W kolejnych dobach stopniowa redukcja dawek diazepamu o 5 mg/dobę (II doba – 25 mg/d, III doba – 20 mg/d itd.). Ze względu na typową w przebiegu początkowego AZA bezsenność racjonalne wydaje się odstawianie dawek wieczornych na końcu okresu detoksykacji.

Alternatywnie: od II doby przez następne 48 godzin diazepam 5 mg co 6 godzin (8 dawek) i odstawienie BDZ.

W razie zaobserwowania u pacjentów nadmiernej sedacji należy rozważyć szybszą (niż opisana powyżej) redukcję dawki diazepamu w kolejnych dniach w celu uniknięcia nadmiernej kumulacji. Elastyczne dostosowanie dawki BDZ do stanu psychicznego i fizycznego pacjenta może zmniejszać ryzyko nawrotu picia na skutek spadku stężenia BDZ w surowicy krwi kilka tygodni po wypisie z ośrodka detoksykacyjnego.

Metoda szybkiego nasycania

Metoda ta oparta jest na formule dawkowania zależnego od stopnia nasilenia objawów. Uznawana jest za leczenie bezpieczne i skuteczne, pozwala na zapewnienie optymalnej dawki w odpowiednim (szybkim) czasie, zmniejszenie całkowitej dawki podanych leków, skrócenie czasu trwania terapii i uniknięcie toksycznych powikłań. Wykazano, że w wypadku ciężkiego i powikłanego AZA wdrożenie metody nasycania jest skuteczniejsze niż zastosowanie metody dawek podzielonych, zmniejsza liczbę drgawkowych napadów abstynencyjnych oraz całkowity czas trwania objawów mąjaczności alkoholowej [40].

Sposób prowadzenia nasycania

- (1) Monitorowanie stanu klinicznego: skala CIWA-Ar co godzinę, przed każdą dawką.
- (2) Dawkowanie: 10–20 mg diazepam u p.o. (lub innych BDZ w dawkach ekwiwalentnych, stosownie do wskazań) co godzinę, aż do uzyskania senności lub obniżenia punktacji CIWA-Ar do poniżej 10 pkt. W kolejnych dobach po zakończeniu nasycania nie podaje się BDZ, mimo utrzymujących się niektórych objawów, np. zaburzeń snu.
- (3) Jeżeli pacjent nie współpracuje, nie przyjmuje leków doustnie: klorazepat dawka 20–40 mg domięśniowo co 2–3 h lub lorazepam 2–4 mg domięśniowo co 2–3 godziny aż do uzyskania senności lub poprawy umożliwiającej podawanie pacjentowi BDZ p.o.
- (4) Podanie dożylnie BDZ (diazepam lub lorazepam) według powyższego schematu zaleca się tylko i wyłącznie w ośrodkach dysponujących zapleczem anestezyjologicznym i personelem przeszkolonym w postępowaniu na wypadek wystąpienia nagłej niewydolności oddechowej.
- (5) Przy nieskuteczności 100 mg diazepam u na dobę lub dawek ekwiwalentnych innych BDZ bądź w razie znaczącego pobudzenia chorego, nieustępującego po podaniu benzodiazepiny, wskazane jest dołączenie haloperydolu i kontynuowanie nasycania.
- (6) Jeżeli po zakończeniu nasycania (CIWA-Ar poniżej 10 pkt) nastąpił nawrót objawów majaczenia alkoholowego (ponowny wzrost punktacji w CIWA-Ar), należy zweryfikować przyczyny zespołu majaczeniowego, a jeśli nie stwierdzono innych przyczyn niż alkoholowy zespół abstynencyjny i:
 - jeżeli pacjent według schematu nasycania otrzymał mniej niż 100 mg – powinno się kontynuować nasycanie aż do uzyskania senności lub CIWA-Ar < 10 pkt;
 - jeżeli pacjent otrzymał już według schematu nasycania 100 mg lub więcej diazepam u – powinno się włączyć leczenie neuroleptykiem, podając go za każdym razem łącznie z BDZ (1–5 mg haloperydolu p.o. lub i.m. co 4–6 godzin, dawka może być zwiększona lub zmniejszona w zależności od reakcji).
 - Przeciwwskazania do stosowania BDZ metodą nasycania
 - niedawno przebyty uraz głowy;
 - zaburzenia oddychania oraz choroby towarzyszące układu oddechowego, które mogą prowadzić do niewydolności oddechowej;
 - obecność alkoholu we krwi;
 - intoksykacja innymi lekami lub środkami psychoaktywnymi;
 - brak danych co do ilości podanych uprzednio leków z grupy BDZ.

Leczenie szpitalne chorych z AZA wymagających hospitalizacji najbezpieczniej jest przeprowadzić w oddziale z łózkami monitorowanymi. Z reguły chorych kieruje

się do leczenia w oddziale detoksykacyjnym – oddziale leczenia zespołów abstynencyjnych (OLZA, OLAZA). Celem leczenia AZA zawsze jest możliwie szybkie i bezpieczne wyrównanie stanu somatycznego i psychicznego chorego. Kluczowe jest takie prowadzenie farmakoterapii, by spowolnić, a następnie zahamować zagrażającą progresję AZA do jego powikłanych form (majaczenie alkoholowe, abstynencyjne napady drgawkowe). Jednym z istotnych czynników rokowniczych jest czas od wystąpienia objawów AZA do zgłoszenia się chorego do szpitala [27]. U części chorych ze świeżo rozpoznanym AZA mimo wdrożenia intensywnego leczenia i tak rozwija się majaczenie alkoholowe, zatem wydaje się istotne traktowanie każdego przypadku AZA jako zagrażającego wystąpieniem powikłania stanowiącego bezpośrednie zagrożenie życia.

Populacje specjalne

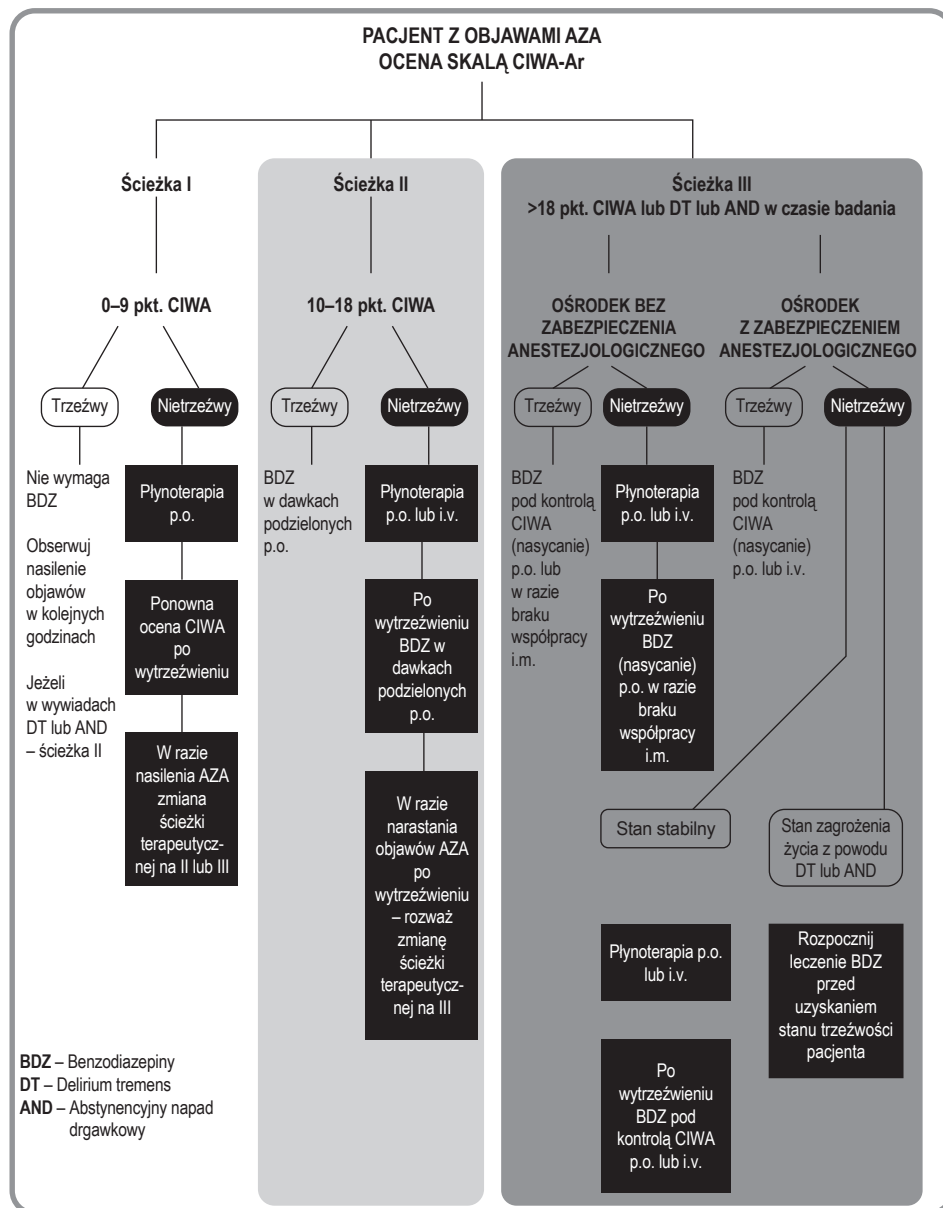
Pacjenci obciążeni somatycznie

W wypadku pacjentów cierpiących z powodu chorób współistniejących należy w porozumieniu z innymi specjalistami odpowiednio zmodyfikować farmakoterapię i/lub protokół postępowania stosowany w leczeniu zespołu abstynencyjnego. Pacjentom ze schorzeniami, które uniemożliwiają przyjmowanie leków doustnych, trzeba podawać je dożylnie lub domięśniowo. Ze względu na ryzyko wystąpienia powikłań związanych z nadaktywnością układu współczulnego u pacjentów z zaburzeniami sercowo-naczyniowymi wskazane jest intensywne leczenie objawów odstawiennych. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy odpowiednio dostosować dawkę leków lub wykorzystywać leki, które są w mniejszym stopniu zależne od metabolizmu wątrobowego.

Choroby serca wymagają wczesnego rozpoznania, a ich obecność uzasadnia wprowadzenie intensywnego leczenia. W takich przypadkach, aby zapobiec wystąpieniu nawet łagodnych objawów abstynencyjnych, można podać przynajmniej jedną dawkę benzodiazepin. Inne modyfikacje leczenia mogą być konieczne z powodu upośledzenia czynności wątroby, interakcji lekowych lub chorób, których obecność uniemożliwia podawanie leków drogą doustną [27, 31].

Kobiety w ciąży

U wszystkich kobiet w ciąży z uzależnieniem od alkoholu i objawami AZA należy rozważyć leczenie w trybie stacjonarnym. Hospitalizacja powinna obejmować pacjentki w ciąży z objawami abstynencyjnymi o co najmniej umiarkowanym nasileniu (tj. CIWA-Ar > 10 pkt). Należy rozważyć, czy obecność nudności, bólu głowy, lęku i bezsenności jest związana z odstawieniem alkoholu, czy z przebiegiem ciąży, zakładając, że objawy abstynencyjne powinny ustąpić w odpowiedzi na skuteczne postępowanie farmakologiczne. Leczenie objawów abstynencyjnych u kobiet w ciąży wymaga konsultacji ginekologicznej. Skierowanie na terapię uzależnienia od alkoholu jest szczególnie ważne u pacjentek w ciąży, u których występują objawy AZA,



Rysunek. Leczenie AZA – schemat postępowania

zważywszy na wysokie ryzyko wystąpienia płodowego zespołu alkoholowego (FAS) u dziecka [41, 42].

Przed podaniem jakichkolwiek leków pacjentkom w ciąży należy się upewnić, że rozumieją one ryzyko i korzyści płynące z farmakoterapii, zarówno dla nich samych,

jak i rozwijającego się płodu. Benzodiazepiny są lekami z wyboru w terapii objawów AZA u kobiet w ciąży. Choć ich stosowanie pociąga za sobą ryzyko działania teratogennego w pierwszym trymestrze ciąży, ryzyko to wydaje się niewielkie, zwłaszcza w porównaniu z ryzykiem wystąpienia płodowego zespołu alkoholowego u dziecka, a także biorąc pod uwagę konsekwencje dla matki i płodu w razie rozwinięcia się u matki ciężkiej postaci zespołu abstynencyjnego. Ze względu na wysokie ryzyko działania teratogennego nie zaleca się podawania pacjentkom w ciąży kwasu walproinowego. U pacjentek w późnym trzecim trymestrze ciąży lub zagrożonych przedwczesnym porodem zaleca się stosowanie krótkodziałających benzodiazepin. W związku z ich szybszym początkiem działania i krótszym okresem półtrwania ich używanie minimalizuje ryzyko zatrucia benzodiazepinami u noworodków. W dokumentacji medycznej należy starannie opisać okoliczności i uzasadnienie podjętych decyzji.

Podjęcie urazu głowy

Leczenie takich pacjentów powinno się odbywać w placówkach, które mają możliwość intensywnego monitorowania stanu pacjentów pod kątem wystąpienia ewentualnych powikłań.

Wskazania do hospitalizacji pacjenta z AZA w ośrodku wielospecjalistycznym dysponującym zapleczem anestezyjologicznym/internistycznym/neurologicznym:

- Pacjent z AZA po urazie głowy w ciągu ostatnich 3 miesięcy.
- Pacjent z AZA ze współistniejącymi ciężkimi, niewyrównanymi chorobami somatycznymi (niewydolność wątroby, niewydolność nerek, ciężka hipotermia, niestabilna cukrzyca, zapalenie płuc, ostre zapalenie trzustki, zaburzenia rytmu serca, niestabilna choroba niedokrwienna serca itd.).
- Pacjent z AZA w stanie intoksykacji alkoholem, u którego jeszcze przed uzyskaniem trzeźwości występują napady drgawkowe abstynencyjne/zaburzenia świadomości/objawy psychotyczne. Pacjent ten może wymagać podania BDZ przed uzyskaniem stanu trzeźwości.
- Pacjent z chorobami układu oddechowego, u którego stwierdza się zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych po podaniu wysokich dawek BDZ.
- Pacjent z wywiadem złej tolerancji, powikłań po zastosowaniu leków w rutynowej detoksykacji od alkoholu.

Podsumowanie

Uzależnienie od alkoholu jest jednym z najczęstszych problemów zdrowotnych. Przewlekła konsumpcja dużych dawek alkoholu etylowego prowadzi do licznych zmian adaptacyjnych w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym, w tym przede wszystkim do zmniejszenia aktywności hamujących szlaków GABA-ergicznych i wzrostu aktywności pobudzających szlaków glutaminergicznych. Po odstawieniu

alkoholu nawet u połowy pacjentów może rozwinąć się alkoholowy zespół abstynencyjny (AZA). Kryteria diagnostyczne AZA zawarte w klasyfikacjach chorób (ICD-10, ICD-11 i DSM-5) obejmują: pocenie się, nudności, wymioty, drżenie języka, powiek, rąk, tachykardię, podwyższone ciśnienie, pobudzenie psychoruchowe, ból głowy, bezsenność, przemijające omamy lub iluzje wzrokowe, dotykowe, słuchowe. W cięższych postaciach mogą dołączyć napady drgawkowe (toniczno-kloniczne) oraz majaczenie. Objawy alkoholowego zespołu abstynencyjnego rozwijają się zazwyczaj w ciągu 6–12 godzin od ostatniego spożycia alkoholu i utrzymują się typowo przez 5–10 dni. Większość osób doświadcza łagodnych lub umiarkowanych objawów (niepowikłany AZA); około 5% przypadków AZA przebiega z powikłaniami neuropsychiatrycznymi, zwłaszcza z abstynencyjnymi napadami drgawkowymi i/lub majaczeniem (powikłany AZA). Nasilenie objawów AZA można ocenić za pomocą skali CIWA-Ar. Niepowikłany AZA zazwyczaj nie wymaga leczenia lub jest leczony ambulatoryjnie, powikłany AZA zawsze stanowi wskazanie do hospitalizacji.

W leczeniu AZA lekami z wyboru są benzodiazepiny. Leki te stanowią jedyną formę leczenia, która ma charakter przyczynowy, ponieważ ukierunkowana jest bezpośrednio na normalizację aktywności GABA-ergicznego. Wszystkie BDZ wykazują podobną skuteczność w leczeniu AZA. Decyzja o wyborze danego leku powinna wynikać z jego właściwości farmakokinetycznych oraz współwystępujących chorób i stanu pacjenta. W leczeniu AZA preferuje się w pierwszym rzucie benzodiazepiny długodziałające (np. diazepam). U pacjentów w wieku podeszłym (po 60. roku życia) oraz u osób z objawami niewydolności wątroby – ze względu na ryzyko kumulacji leku i nadmiernej sedacji – preferowane są benzodiazepiny o pośrednim okresie półtrwania, nieposiadające aktywnych metabolitów, metabolizowane przez glukuronizację (np. lorazepam). W razie braku współpracy ze strony pacjenta (odmowa przyjmowania leków doustnie) lekiem z wyboru jest lorazepam lub klorazepat w iniekcjach, wykazujące najlepsze właściwości farmakokinetyczne po podaniu domięśniowym. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy odpowiednio dostosować dawkę leków lub stosować leki, które są w mniejszym stopniu zależne od metabolizmu wątrobowego. Choroby serca wymagają wczesnego rozpoznania, a ich obecność uzasadnia wdrożenie agresywnego leczenia. W takich przypadkach, aby zapobiec wystąpieniu nawet łagodnych objawów abstynencyjnych, można podać przynajmniej jedną dawkę benzodiazepin. U wszystkich ciężarnych pacjentek z uzależnieniem od alkoholu i objawami AZA należy rozważyć leczenie w trybie stacjonarnym.

Piśmiennictwo

1. Bieńkowski P, Habrat B, Jarema M, Mierzejewski P, Samochowiec M, Wojnar M, Rybakowski J. *Długoterminowa farmakoterapia wspierająca utrzymanie abstynencji lub zmniejszenie spożycia alkoholu u osób uzależnionych od alkoholu. Zalecenia Sekcji Farmakoterapii Polskiego Towarzystwa Badań nad Uzależnieniami (PTBU) i Sekcji Psychofarmakologii Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (PTP)*. Farmakoter. Psychiatr. Neurol. 2013; 29(3–4): 133–139.

2. Bieńkowski P, Wojnar M, Mierzejewski P, Samochowiec M, Habrat B, Jarema M, Rybakowski J. *Długoterminowa farmakoterapia wspierająca utrzymanie abstynencji lub zmniejszenie spożycia alkoholu u osób uzależnionych od alkoholu. Zalecenia Sekcji Farmakoterapii Polskiego Towarzystwa Badań nad Uzależnieniami (PTBU) i Sekcji Psychofarmakologii Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (PTP) – uaktualnienie 2019*. Farmakoter. Psychiatr. Neurol. 2019; 35(2): 95–110.
3. Moskalewicz J, Kiejna A, Wojtyński B. red. *Kondycja psychiczna mieszkańców Polski: raport z badań „Epidemiologia zaburzeń psychiatrycznych i dostęp do psychiatrycznej opieki zdrowotnej – EZOP Polska”*. Warszawa: Instytut Psychiatrii i Neurologii; 2012.
4. Schuckit MA, Danko GP, Smith TL, Hesselbrock V, Kramer J, Bucholz K. *A 5-year prospective evaluation of DSM-IV alcohol dependence with and without a physiological component*. Alcohol. Clin. Exp. Res. 2003; 27(5): 818–825.
5. Hall W, Zador D. *The alcohol withdrawal syndrome*. Lancet. 1997; 349(9069): 1897–1900.
6. Kosten TR, O'Connor PG. *Management of drug and alcohol withdrawal*. N. Engl. J. Med. 2003; 348(18): 1786–1795.
7. Bayard M, McIntyre J, Hill KR, Woodside J Jr. *Alcohol withdrawal syndrome*. Am. Fam. Physician. 2004; 69(6): 1443–1450.
8. Carlson RW, Kumar NN, Wong-Mckinstry E, Ayyagari S, Puri N, Jackson FK i wsp. *Alcohol withdrawal syndrome*. Crit. Care Clin. 2012; 28(4): 549–585.
9. Jesse S, Bråthen G, Ferrara M, Keindl M, Ben-Menachem E, Tanasescu R i wsp. *Alcohol withdrawal syndrome: Mechanisms, manifestations, and management*. Acta Neurol. Scand. 2017; 135(1): 4–16.
10. Becker HC, Mulholland PJ. *Neurochemical mechanisms of alcohol withdrawal*. Handb. Clin. Neurol. 2014; 125: 133–156.
11. Mirijello A, D'Angelo C, Ferrulli A, Vassallo G, Antonelli M, Caputo F i wsp. *Identification and management of alcohol withdrawal syndrome*. Drugs. 2015; 75(4): 353–365.
12. Gortney JS, Raub JN, Patel P, Kokoska L, Hannawa M, Argyris A. *Alcohol withdrawal syndrome in medical patients*. Cleve. Clin. J. Med. 2016; 83(1): 67–79.
13. World Health Organization. *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: Diagnostic criteria for research*. World Health Organization; 1993.
14. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed.* Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
15. World Health Organization. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (11th ed.)*. World Health Organization; 2020.
16. Mayo-Smith MF, Beecher LH, Fischer TL, Gorelick DA, Guillaume JL, Hill A i wsp. *Management of alcohol withdrawal delirium: An evidence-based practice guideline*. Arch. Intern. Med. 2004; 164(13): 1405–1412.
17. Schuckit MA. *Recognition and management of withdrawal delirium (delirium tremens)*. N. Engl. J. Med. 2014; 371(22): 2109–2113.
18. Schmidt KJ, Doshi MR, Holzhausen JM, Natavio A, Cadiz M, Winegardner JE. *Treatment of severe alcohol withdrawal*. Ann. Pharmacother. 2016; 50(5): 389–401.
19. Sarff M, Gold JA. *Alcohol withdrawal syndromes in the intensive care unit*. Crit. Care Med. 2010; 38(9 Suppl): S494–501.
20. Wolf C, Curry A, Nacht J, Simpson SA. *Management of alcohol withdrawal in the emergency department: Current perspectives*. Open Access Emerg. Med. 2020; 12: 53–65.

21. Simpson S, Wilson M, Nordstrom K. *Psychiatric emergencies for clinicians: Emergency department management of alcohol withdrawal*. J. Emerg. Med. 2016; 51(3): 269–273.
22. Ferguson JA, Suelzer CJ, Eckert GJ, Zhou XH, Dittus RS. *Risk factors for delirium tremens development*. J. Gen. Intern. Med. 1996; 11(7): 410–414.
23. Rogawski MA. *Update on the neurobiology of alcohol withdrawal seizures*. Epilepsy Curr. 2005; 5(6): 225–230.
24. Rathlev NK, Ulrich AS, Delanty N, D’Onofrio G. *Alcohol-related seizures*. J. Emerg. Med. 2006; 31(2): 157–163.
25. Kranzler HR, Soyka M. *Diagnosis and pharmacotherapy of alcohol use disorder: A review*. JAMA. 2018; 320(8): 815–824.
26. Sullivan JT, Sykora K, Schneiderman J, Naranjo CA, Sellers EM. *Assessment of alcohol withdrawal: The revised clinical institute withdrawal assessment for alcohol scale (CIWA-Ar)*. Br. J. Addict. 1989; 84(11): 1353–1357.
27. American Society of Addiction Medicine. *The ASAM Clinical Practice Guideline on Alcohol Withdrawal Management*. 2020.
28. Saitz R. *Medications for alcohol use disorder and predicting severe withdrawal*. JAMA. 2018; 320(8): 766–768.
29. Wood E, Albarqouni L, Tkachuk S, Green CJ, Ahamad K, Nolan S i wsp. *Will this hospitalized patient develop severe alcohol withdrawal syndrome? The rational clinical examination systematic review*. JAMA. 2018; 320(8): 825–833.
30. Caputo F, Agabio R, Vignoli T, Patussi V, Fanucchi T, Cimarosti P i wsp. *Diagnosis and treatment of acute alcohol intoxication and alcohol withdrawal syndrome: Position paper of the Italian Society on Alcohol*. Intern. Emerg. Med. 2019; 14(1): 143–160.
31. Long D, Long B, Koyfman A. *The emergency medicine management of severe alcohol withdrawal*. Am. J. Emerg. Med. 2017; 35(7): 1005–1011.
32. Isaac M, Pickett S. *Trust Guideline for the Management of: Acute Alcohol withdrawal (excluding pregnancy)*. Version 6. 2021.
33. Silczuk A. *Postępowanie w niepowikłanych i powikłanych alkoholowych zespołach abstynencyjnych*. Med. Dypl. 2020; 29: 102–108.
34. Rojo-Mira J, Pineda-Álvarez M, Zapata-Ospina JP. *Efficacy and safety of anticonvulsants for the inpatient treatment of alcohol withdrawal syndrome: A systematic review and meta-analysis*. Alcohol Alcohol. 2022; 57(2): 155–164.
35. Rybakowski J, Pużyński S, Wciórka J. red. *Psychiatria*, t. 2. Wrocław: Elsevier Urban & Partner; 2002. S. 158–194.
36. Wojnar M. red. *Medyczne aspekty uzależnienia od alkoholu*. Warszawa: PARPA; 2017.
37. Habrat B, Waldman W, Anand JS. *Postępowanie w alkoholowych zespołach abstynencyjnych*. Przegl. Lek. 2012; 69(8): 470–476.
38. Silczuk A, Habrat B, Lew-Starowicz M. *Thrombocytopenia in patients hospitalized for alcohol withdrawal syndrome and its associations to clinical complications*. Alcohol Alcohol. 2019; 54(5): 503–509.
39. Samochowiec J, Habrat B, Cierpiałkowska L, Wojnar M, Bienkowski P. *Leczenie zaburzeń związanych z używaniem alkoholu i innych substancji psychoaktywnych*. W: Jarema M. red. *Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych*, wyd. 2. Gdańsk: Via Medica; 2015. S. 250–286.

40. Muzyk AJ, Leung JG, Nelson S, Embury ER, Jones SR. *The role of diazepam loading for the treatment of alcohol withdrawal syndrome in hospitalized patients*. Am. J. Addict. 2013; 22(2): 113–118.
41. Bhat A, Hadley A. *The management of alcohol withdrawal in pregnancy – Case report, literature review and preliminary recommendations*. Gen. Hosp. Psychiatry. 2015; 37(3): 273.e1–3.
42. World Health Organization. *Guidelines for Identification and Management of Substance Use and Substance Use Disorders in Pregnancy*. Geneva: World Health Organization; 2014.

Adres: Paweł Mierzejewski
Zakład Farmakologii
Instytut Psychiatrii i Neurologii
02-957 Warszawa, ul. Sobieskiego 9
e-mail: mierzaje@ipin.edu.pl

Otrzymano: 16.02.2022
Zrecenzowano: 8.04.2022
Otrzymano po poprawie: 19.04.2022
Przyjęto do druku: 20.04.2022