

اثرات فارماکولوژیک اتانول و کنترل علایم قطع مصرف و جلوگیری از تکرار مصرف الکل

دکتر مرتضی ثمینی

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

سلولی، اثر اتانول کاملاً تضعیفی است، گرچه در بعضی از قسمت‌های سیستم عصبی مرکزی به ویژه در سلولهای عصبی دوپامینرژیک مزولیمبیک که در مسیر Reward[®] دخیل هستند باعث افزایش فعالیت عصبی می‌شود (احتمالاً با disinhibition). از اثرات اصلی اتانول در سیستم عصبی مرکزی می‌توان به موارد زیر اشاره نمود:

۱- افزایش مهار اعمال شده توسط گاما-

اتانول اثرات فارماکولوژیک متنوعی دارد که مهم‌ترین اثر آن روی سیستم عصبی مرکزی است. اثر تضعیفی اتانول در سیستم عصبی مرکزی مشابه اثر بیهوش کننده‌های فرار است. با این‌که اتانول با غلظتی که از لحاظ فارماکولوژیک مؤثر است اثرات مشابه بیهوش کننده‌های فرار دارد، احتمالاً اثرات آن بیشتر مربوط به اثرش روی کانالهای یونی ویژه در غشاء سلول و گیرنده‌ها می‌باشد. در سطح



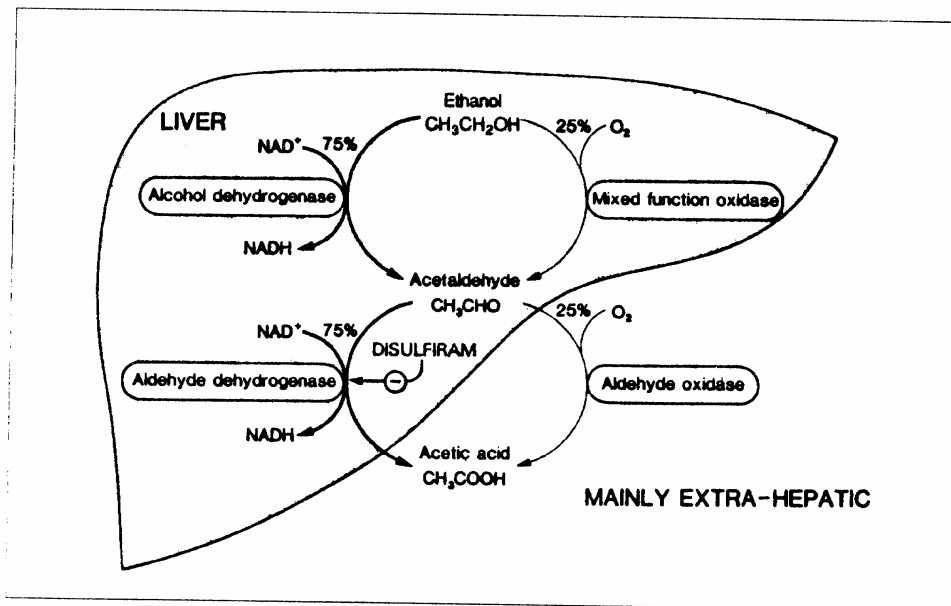
دیگر را نیز تحت تأثیر قرار می‌دهد. از اثرات محیطی بارز آن ایجاد دیورز خود محدود کننده (کاهش ترشح ADH)، گشاد کردن عروق پوستی، تأخیر در زایمان (کم کردن ترشح اوکسی توسین) می‌باشند. تخریب سلولهای عصبی در الکلی‌های قهار اتفاق می‌افتد که موجب کم شدن عقل و نوروپاتی‌های محیطی می‌شود. مصرف طولانی مدت اتانول باعث ایجاد بیماری کبدی، پیشرفت سیروز و نارسایی کبدی می‌شود. یکی از اثرات اتانول ایجاد هیپوگلیسمی در افرادی است که گلیکوژن کبدی آنها تخلیه شده باشد. گلوکز خون در حالت طبیعی به وسیله برون ده کبدی گلوکز ابقاء می‌شود که این برون ده از طریق گلیکوژنولیز و گلوکونئوژنز تأمین می‌گردد. در گرسنگی طولانی مدت، در عرض ۱۸ تا ۲۴ ساعت، ذخیره گلیکوژن تخلیه شده و برون ده کبدی گلوکز کاملاً وابسته به گلوکونئوژنز می‌شود. در این شرایط، اتانول با مهار گلوکونئوژنز می‌تواند هیپوگلیسمی مشخصی ایجاد کند. مصرف اتانول در دوران حاملگی باعث آسیب تکامل جنین همراه با کم بودن وزن، تکامل غیر طبیعی صورت و سایر ناهنجاری‌های فیزیکی و عقب ماندگی فکری نوزاد می‌شود. اتانول با دوزهای کم باعث افزایش قطر عروق کورونر شده، لیپوپروتئین با دانسته بالا را افزایش داده و باعث مهار به هم چسبیدن پلاکت‌ها می‌شود و با این اثرات وقوع بیماری‌های کورونری قلبی را کاهش می‌دهد.

آمینوبوتیریک اسید یا GABA (شبیه اثر بنزودیازپین‌ها)
۲- مهار ورود کلسیم از طریق کانالهای کلسیم Voltage-gated*
۳- مهار عمل کرد گیرنده گلوتمات (گیرنده N-متیل-D-آسپاراتات یا NMDA)
۴- مهار آزاد شدن ناقل در پاسخ به دپولاریزه شدن انتهای عصب.
مصرف حاد و طولانی مدت اتانول تغییرات مختلفی در رشته‌های عصبی سیستم عصبی مرکزی ایجاد می‌کند. اثر اتانول حاد، کم کردن ورود کلسیم از طریق کانالهای کلسیم - Voltage-gated و در نتیجه کم کردن آزاد شدن ناقل است. با مصرف طولانی اتانول، به علت افزایش یافتن کانالهای کلسیم، ورود کلسیم باز یافت پیدا می‌کند و در موقع قطع مصرف اتانول، ورود کلسیم ناشی از دپولاریزاسیون و آزاد شدن ناقل زیادتر از حد نرمال می‌شود که احتمالاً ایجاد کننده علائم فیزیکی قطع مصرف اتانول است.
در تجربیات حیوانی، کم شدن علائم قطع مصرف اتانول توسط داروهای مسدود کننده کانالهای کلسیم از نوع دی هیدروپیریدین با توضیح بالا سازگار می‌باشد. اثرات دیگر ایجاد شده به وسیله اتانول شامل افزایش در اثرات تحریکی ایجاد شده توسط فعال شدن گیرنده‌های نیکوتینی و گیرنده‌های 5HT₃ است و اهمیت نسبی این اثرات متنوع در تفسیر اثرات مرکزی اتانول دقیقاً مشخص نمی‌باشد.
اتانول علاوه بر اثرات مرکزی، سیستم‌های

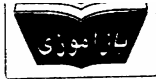
فارماکوکینتیک اتانول

اتانول عمدتاً در کبد متابولیزه می‌شود. ابتدا توسط الکل دهیدروژناز (آنزیم سیتوپلاسمیک) به استالدهید و سپس توسط آلدئید دهیدروژناز به استات تبدیل می‌شود (شکل ۱). حدود ۲۵ درصد استالدهید به طور خارج کبدی متابولیزه می‌شود. مقادیر کمی از اتانول از طریق ادرار و هوای بازدمی دفع می‌شود. متابولیسم کبدی اتانول کینتیک اشباع‌پذیر دارد زیرا میزان دسترسی به NAD^+ محدود است. حداکثر سرعت متابولیسم اتانول حدود ۱۰ میلی لیتر در ساعت است و لذا غلظت پلاسمایی آن به جای این که به طور Exponential (توانی) پایین آید به طور خطی کاهش می‌یابد. در صورت مهار شدن

آلدئید دهیدروژناز توسط دی سولفیرام. استالدهید در خون تجمع می‌یابد که موجب ایجاد اثرات سمی می‌گردد. متانول نیز مشابه اتانول متابولیزه می‌شود و محصول نهایی آن اسید فورمیک است که ماده سمی، به ویژه برای شبکه می‌باشد. اتانول با غلظت خونی 40 میلی گرم در 100 میلی لیتر (۵ میلی مول در لیتر) اثرات آستانه‌ای ایجاد کرده و با غلظت تقریباً 150 میلی گرم در 100 میلی لیتر مسمومیت شدید ایجاد کرده و با غلظت 500 میلی گرم در 100 میلی لیتر مرگ ناشی از نارسایی تنفسی ایجاد می‌کند. اتانول با بعضی از داروها که توسط سیستم اکسیداز با عملکرد مختلط *** متابولیزه می‌شوند تداخل ایجاد می‌کند.



شکل ۱ - متابولیسم اتانول



مورد استفاده قرار گیرند. دوز بنزودیازپین‌ها باید مطابق با شدت علائم تنظیم شود و به وجود احتمالی بیماری کبدی توجه شود. برای کنترل علائم خفیف تا متوسط، دوزهای خوراکی استاندارد که معمولاً برای تسکین اضطراب و شل کردن عضلات به کار می‌روند، کافی است ولی برای کنترل علائم شدید یا برای درمان جنون الکلی، ممکن است دوزهای بالاتر و استفاده از راه داخل وریدی نیاز باشد. در افراد مسن، بنزودیازپین‌های کوتاه اثر مثل لورازپام ترجیح دارند. برای بیماران مبتلا به بیماری‌های کبدی نیز بنزودیازپین‌هایی مثل لورازپام و اگزانپام که نیمه عمر کوتاه داشته و برای متابولیسم خود متکی به آنزیمهای کبدی نمی‌باشند، مناسب‌تر هستند. با این که گاهی داروهای ضد سایکوز برای کنترل علائم قطع مصرف الکل به کار می‌روند ولی توصیه شده که بهتر است این داروها به خاطر احتمال ایجاد اثرات جانبی شدید روی فشارخون، آستانه حملات، تنظیم دمای بدن و عملکرد کبد، که به ویژه در الکلیسم مزمن خطرناک هستند مورد استفاده قرار نگیرند. در صورتی که برای کنترل هیجان شدید یا توهمات، ضد سایکوزی لازم باشد هالوپریدول مناسب‌ترین دارو است و همراه آن، درمان با بنزودیازپین‌ها باید ادامه یابد (به خاطر اثر ضد تشنجی آنها). حملات عمومیت یابنده تونیک - کلونیک ناشی از قطع مصرف الکل معمولاً خود محدود کننده بوده و بیمارانی که فقط یک یا دو حمله داشته باشند معمولاً علاوه بر

سیندرم قطع مصرف الکل

(Alcohol Withdrawal Syndrome)

قطع ناگهانی مصرف بعضی از داروها به ویژه داروهایی که ایجاد وابستگی می‌کنند منتهی به ظهور علائمی موسوم به علائم قطع مصرف می‌شود. علائم قطع مصرف الکل در مراحل اولیه شامل علائم کلاسیک هیپراآدرنرژیک مثل لرزش، تاکیکاردی، عرق کردن و هیپرتانسیون است که گاهی این علائم همراه با عدم تعادل، اضطراب، آسیب تمرکز افکار، افسردگی، هیجان و علائم گوارشی و بسی‌خوابی می‌باشد. این علائم می‌توانند خود محدود کننده بوده و نیازی به درمان نداشته باشند و یا ممکن است شدید بوده و به حالت وخیم جنون الکلی (delirium tremens) که غالباً همراه با هذیان، ناهماهنگی و توهمات می‌باشد پیشرفت نماید. در بعضی موارد در عرض ۲۴ ساعت پس از ترک مصرف الکل، تشنجات - کلونیک اتفاق افتاده و به جنون الکلی ختم می‌شود که در این مرحله بیمار آسمیه و هیجان زده بوده و غالباً حالت تهاجمی داشته و از توهمات شدید رنج می‌برد.

کنترل علائم قطع مصرف و جلوگیری از

عود مصرف الکل

برای کم کردن علائم قطع مصرف الکل، عموماً از سداداتیوها استفاده می‌شود. بنزودیازپین‌ها و کلرمتیازول بیشترین مصرف را دارند. این داروها برای جلوگیری از پیدایش وابستگی به آنها، باید در دوره‌های کوتاه مدت

ادامه درمان با بنزودیازپین‌ها یا کلرمتیازول، نیازی به درمان اختصاصی ندارند ولی در مواردی که حملات راجعه یا حالت تشنجات مکرر و ممتد وجود داشته باشد دیازپام می‌تواند داخل وریدی مصرف شود. داروهای ضد تشنج دیگر مثل کاربامازپین و اسید والپروئیک نیز در تشنج ناشی از قطع مصرف الکل مورد استفاده قرار گرفته‌اند. چون بنزودیازپین‌ها در جلوگیری از حملات قطع مصرف مصرف اتانول مؤثرند سایر داروهای پروپیلکاتیک معمولاً مورد مصرف ندارند. بتابلاکرها غالباً برای کنترل لرزش و تاکیکاردی به عنوان درمان کمکی در سیندرم قطع مصرف الکل به کار می‌روند. کلونیدین و لوفکسیدین (Lofexidine) نیز برای کنترل علائم قطع مصرف سودمند هستند. این داروها، آگونیستهای α_2 -آدرنوسپتور بوده و با مهار آزاد شدن ناقل زیادی که در فاز قطع مصرف الکل اتفاق می‌افتد عمل می‌کنند. داروهای دیگری که در سیندرم قطع مصرف اثر سودمند دارند شامل دکزامتازون و اسید گاما-هیدروکسی بوتیریک هستند. پیراستام نیز برای کنترل علائم قطع مصرف الکل به کار رفته است. در همه موارد سیندرم قطع مصرف الکل، باید هیپوگلیسمی، دهیدراته شدن، اختلالات الکترولیتی به ویژه منیزیم و کمبودهای ویتامینی به ویژه تیامین اصلاح شوند. از آنجایی که افراد الکلی بیشتر مستعد پیدایش خیز مغزی هستند باید درمان دهیدراتاسیون با احتیاط زیاد انجام گیرد.

وقتی قدمهای اولیه برای قطع مصرف الکل برداشته شد، بایستی درمان در جهت ابقاء دراز مدت این اقدام انجام گیرد. فارماکوتراپی یک روش درمانی کمکی است که همراه روان درمانی و درمانهای حمایتی به کار گرفته می‌شود. داروهای که برای تغییر دادن رفتار جستجو به دنبال الکل به کار می‌روند دو نوع هستند:

۱- داروهای که بیمار را به الکل حساس می‌کنند (عوامل ایجاد کننده تنفر از الکل یا Aversive)

۲- داروهای که اشتیاق به مصرف الکل را کاهش می‌دهند.

داروهای که عمدتاً به عنوان عوامل ایجاد کننده تنفر از الکل به کار می‌روند دی‌سولفیرام و کلسیم کاربیماید هستند. بیماری که پس از خوردن الکل، یکی از این دو دارو را دریافت کند دچار واکنش شدید و نامطبوع می‌شود. هدف از این نوع درمان این است که تجربه حالت نامطبوع، بیمار را از مصرف مجدد الکل باز دارد. ارزش این نوع داروها و سمیت بالقوه آنها موضوع مورد بحث بوده است. داروهای دیگری مثل مترونیدازول، نیکلوزامید و بعضی از سفالوسپورینها نیز در صورت مصرف توأم با اتانول، واکنش مشابه دی‌سولفیرام ایجاد می‌کنند ولی در کنترل الکلیسم مورد مصرف پیدا نکرده‌اند. گزارش شده که نالتروکسون (آنتاگونیست گیرنده‌های اوبیوئیدی) می‌تواند در خودداری و کم کردن میزان عود مصرف الکل



کانالهای کلسیم L type در مغز زیاد می‌شوند در حالی که ناقل مهارتی یعنی GABA کم می‌شود. به فرض آن که در شخص وابسته به الکل این تغییرات رخ داده باشد، در موقع قطع مصرف ناگهانی مصرف الکل، با حذف اثر مهارتی الکل روی گیرنده‌های NMDA، اثرات تحریکی موجب به وجود آمدن علائم قطع مصرف الکل مثل اضطراب، بی‌خوابی و اشتیاق به مصرف الکل می‌کند. آکامپروسیت از اسید آمینه‌ای به نام تورین مشتق شده و ساختمانش شبیه GABA و گلوتامات است. این دارو از سد خونی-مغزی عبور می‌کند. مطالعات حیوانی نشان داده که اثر اسیدهای آمینه تحریکی مثل گلوتامات را کاهش داده و انتقال عصبی توسط GABA را افزایش می‌دهد. در مطالعات حیوانی، این دارو مصرف الکل را در حیواناتی که قبلاً به الکل وابسته شده بودند کاهش داده است. در انسان، پس از کنترل علائم قطع مصرف الکل توسط بنزودیازپین‌ها، آکامپروسیت برای ادامه کنترل و جلوگیری از تکرار مصرف الکل مورد مطالعه قرار گرفته و نشان داده شده که پس از سه ماه مصرف، باعث کاهش مصرف الکل در الکی‌هایی می‌شود که الکل را ترک کرده‌اند. مهم‌ترین اثرات جانبی این دارو اسهال و آسیمیگی بوده است. گاهی تهوع و درد شکم و به ندرت خارش و بثورات ماکولوپاپولار ایجاد شده است. آکامپروسیت از راه خوراکی برای بیماران زیر ۶۰ کیلوگرم با دوز ۱/۳۳۲ گرم در روز (به صورت دوزهای منقسم) و برای بیماران ۶۰ کیلوگرمی و بالاتر

اثر سودمند داشته باشد و اخیراً به عنوان درمان کمکی در درمان الکلیسم مورد استفاده قرار گرفته است. مصرف این دارو در بیماران مبتلا به هیپاتیت حاد یا نارسایی کبدی ممنوع است و در بیماران مبتلا به بیماری فعال کبدی باید با احتیاط مصرف شود. بعضی از مطالعات نشان داده‌اند که مهار کننده‌های برداشت سروتونین مثل سیتالوپرام، فلوکستین و ویکوالین قادر به کم کردن مصرف الکل در بیماران وابسته به الکل هستند. داروهای دیگری که میل به خوردن الکل را کم کرده یا تغییرات سوومندی در رفتار خوردن الکل ایجاد می‌کنند آکامپروسیت (Acamprosate)، بتابلاکرها و تیاپراید هستند. افرادی که معتاد به الکل بوده و اقدامات ترک اعتیاد روی آنها انجام می‌شود، علی‌رغم اقدامات نوتوانی (Rehabilitation) به مصرف مجدد الکل روی می‌آورند. یکی از داروهایی که از سال ۱۹۹۶ برای ابقاء خودداری از مصرف الکل در افراد معتاد به الکل پس از ترک اعتیاد به کار گرفته شده است آکامپروسیت است که در این مقاله خواص این دارو را مرور می‌کنیم.

پیدایش وابستگی به الکل، ظاهراً مربوط به ایجاد تغییراتی در انتقال پیام‌های عصبی در مغز می‌باشد. نشان داده شده که در حیوانات مصرف حاد الکل گیرنده‌های NMDA را مهار می‌کند که این گیرنده‌ها در حالت طبیعی توسط گلوتامات که ناقل عصبی تحریکی اصلی در سیستم عصبی مرکزی است، تحریک می‌شوند. با مصرف طولانی مدت اتانول، گیرنده‌های NMDA و نیز



۱/۹۹۸ گرم، جهت جلوگیری از تکرار مصرف الکل در الکی‌هایی مصرف می‌شود که مصرف الکل را ترک کرده‌اند. درمان با این دارو باید همیشه همراه با پند و نصیحت بیمار و مشورت باشد. کمتر از ۱۰ درصد دوز خوراکی آکامپروسیت از دستگاه گوارش جذب می‌شود. این دارو در پلاسما به پروتئین متصل نمی‌شود و متابولیسم قابل توجهی ندارد. دفع آن از طریق ادرار است و در بیمارانی که عمل کلیه‌ها آسیب دیده باشد دفع آن آهسته‌تر می‌شود.

آکامپروسیت به صورت قرصهای در روده باز شونده ۳۳۳ میلی‌گرمی در دسترس است. درمان بلافاصله پس از ترک الکل شروع شده و به مدت یک سال (حتی اگر عود اعتیاد اتفاق افتد) ادامه می‌یابد.

مصرف آکامپروسیت در دوران حاملگی و شیردهی، بیمارانی که غلظت کره آنتی‌نین آنها بالای ۱۲۰ میکرومول در لیتر باشد و بیماران مبتلا به نارسایی کبدی ممنوع است. دارو برای بچه‌ها و افراد پیر توصیه نمی‌شود. با دیازپام و دی سولفیرام تداخل اثری ندارد. هزینه یک سال درمان با این دارو برای بیمارانی زیر ۶۰ کیلوگرمی و ۶۰ کیلوگرمی و بالاتر به ترتیب ۴۲۴ و ۶۵۰ لیره انگلیسی است.

زیر نویس:

* یکی از مسیرهای Reward برای بیشتر انواع داروهای ایجاد کننده وابستگی مسیر عصبی دوپامینرژیک

مزولیمبیک است. داروهای ایجاد کننده وابستگی مثل اوپیوئیدها، نیکوتین، آمفتامین‌ها، اتانول و کوکائین، آزاد شدن دوپامین در این سیستم را افزایش می‌دهند. ایجاد آسیب در این مسیر دوپامینرژیک، رفتار جستجوی دارو (drug - seeking behaviour) را در بیشتر شرایط تجربی آسیب می‌زند. داروهای نورولپتیک که آنتاگونیستهای گیرنده‌های دوپامینی هستند نیز فعالیت جستجو به دنبال دارو را در بعضی از مدل‌های حیوانی کاهش می‌دهند. مسلماً مسیر دوپامینرژیک تنها مسیر ریوارد نیست و عقیده بر این است که مسیرهای ریوارد جداگانه اوپیوئید، سروتونرژیک و گاباerژیک نیز وجود دارند.

** این کانالها موقعی باز می‌شوند که غشاء سلول دپولاریزه شود. در مقابل کانالهای کلسیم موسوم به کانالهای کلسیم عمل کننده از طریق گیرنده‌ها، موقعی باز می‌شوند که لیگندها (مثل نوراپی نفرین) روی گیرنده (مثل α_1 -آدرنوسپتور) عمل نماید.

*** واکنشهای اکسیداتیو به وسیله یک سیستم آنزیمی کمپلکس موسوم به mixed function oxidase کاتالیز می‌شوند که روی شبکه آندوپلاسمیک صاف مستقر است و آنزیمهای متعددی در این سیستم فعالیت می‌کنند که مهم‌ترین آنها سیتوکرم P-450 است. حدود ۲۵ درصد اتانول توسط این سیستم متابولیزه می‌شود و به همین جهت اتانول با داروهایی مثل فنوباریتون، وارفارین و استروئیدها، که توسط این سیستم اکسیده می‌شوند تداخل دارد. این تداخل ابتدا به صورت مهار متابولیسم داروها (از طریق رقابتی) و سپس افزایش متابولیسم داروها (به علت القاء آنزیمی توسط الکل) می‌باشد.

منبع:

- 1- DTB, Acamprostate for alcohol dependence, 35 (9) : 70 - 71, 1997.
- 2- Karam, J H, Alcohol - related Hypoglycemia. in : Current Medical Diagnosis and treatment (Tierney et al eds) 1136, 1998.
- 3- Rang, H P. et al , Pharmacology, Churchill Livingstone, 654 - 661, 1995.
- 4- Reynolds JEF. et al, Martin dale, The Extra Pharmacopoeia, 675 - 676, 1996.