ALKOHOLIZMUS A DROGOVÉ ZÁVISLOSTI
(PROTIALKOHOLICKÝ OBZOR)

58, 2023, 1 – 2, s. 7 – 25

PÔVODNÉ PRÁCE

ÚČINNOSŤ INOVOVANEJ LIEČBY ZÁVISLOSTI OD ALKOHOLU S VYUŽITÍM DISULFIRAMU

M. BROŠKOVÁ, Z. KAMENDY, J. HALČÍNOVÁ

Centrum pre liečbu drogových závislostí Bratislava
Riaditeľ: MUDr. Ľubomír Okruhlica, CSc.

S ú h r n

Disulfiram je jedným z preparátov účinných a odporúčaných na prevenciu relapsu pri liečbe závislosti od alkoholu. Centrum pre liečbu drogových závislostí v Bratislave od roku 2019 zaviedlo inovovaný liečebný program s využitím tohto lieku. Cieľom našej práce bolo preskúmať účinnosť komplexného terapeutického programu s využitím disulfiramu. Výskumnú vzorku tvorilo dohromady 159 probandov, ktorí sa liečili pre diagnózu závislosť od alkoholu (F10.2) v našom centre. Porovnávali sme výskumný súbor 35 probandov v disulfiramovom programe s kontrolnou skupinou 124 probandov v obvyklej liečbe. Sledovali sme kompliancu a počet relapsov v období 12 mesiacov od vstupu do liečby v disulfiramovom programe a v obvyklej liečbe. Kompliancou v našom výskume rozumieme účasť pacienta na liečbe v dvojtýždňových intervaloch počas 1 roka od vstupu do liečby. Pacienti v disulfiramovom programe dosiahli priemernú kompliancu 20,83 z 24 dvojtýždňových intervalov. Pacienti v obvyklej liečbe sa liečby zúčastnili priemerne 7,52 z 24 intervalov. Pacienti

v disulfiramovom programe mali v sledovanom období priemerne 0,32 relapsu. Pacienti v obvyklej liečbe mali priemerne 0,91 relapsu. Rozdiely oboch premenných boli štatisticky významné. Naše skúsenosti a výskumné zistenia naznačujú vysokú účinnosť liečby s využitím disulfiramu a podporujú odôvodnenosť obnovenia regulárnej disulfiramovej liečby na Slovensku v inovovanom komplexnom terapeutickom usporiadaní.

K ľ ú č o v é s l o v á : závislosť od alkoholu – účinnosť liečby – disulfiram

M. Brošková, Z. Kamendy, J. Halčínová: EFFICACY OF THE INNOVATED TREATMENT OF ALCOHOL DEPENDENCE USING DISULFIRAM

S u m m a r y

Disulfiram is one of the medicines that are effective and recommended for relapse prevention in alcohol dependence treatment. Centre for treatment of drug dependencies in Bratislava since January 2019 started to implement innovated treatment programme utilizing disulfiram. The aim of our study was to explore the effectiveness of a complex therapeutic disulfiram programme. The study involved 159 participants treated for alcohol dependence (F10.2) in our centre. We have compared disulfiram group consisting of 35 subjects with control group consisting of 124 subjects in treatment as usual. The groups were compared in compliance and relapse rate over 12 months period after entering the treatment in either disulfiram programme or treatment as usual. Compliance in our study is defined as participation of patient in treatment in 2-week intervals for the first year after entering the treatment. Patients in disulfiram programme have average compliance rate 20,83 out of 24 two-week intervals. Patients in treatment as usual have participated 7,52 out of 24 intervals on average. Patients in disulfiram programme have average relapse rate 0,32 times per year. Patients in treatment as usual have relapsed 0,91 times on average. We have found statistically significant differences in both variables. Our experiences and study results indicate high efficacy of disulfiram and support justification of disulfiram treatment renewal in Slovakia, as a part of innovated complex therapeutic programme.

M. BROŠKOVÁ, Z. KAMENDY, J. HALČÍNOVÁ / ÚČINNOSŤ INOVOVANEJ LIEČBY ZÁVISLOSTI OD ALKOHOLU S VYUŽITÍM DISULFIRAMU

K e y w o r d s : alcohol dependence – treatment efficacy – disulfiram

Úvod

Konzumácia alkoholu na Slovensku patrí medzi hlavné príčiny nízkeho veku dožitia, úmrtia spôsobené pitím alkoholu sa radia na druhé miesto najčastejšej príčiny smrti hneď za chronickú ischemickú chorobu srdca (Okruhlica, 2020). Na Slovensku je ročná prevalencia porúch v dôsledku užívania alkoholu 12,2 %, zatiaľ čo v prípade závislosti od alkoholu (F10.2) je to 5,5 % populácie (WHO, 2018). V roku 2021 sa u nás podľa ročenky psychiatrickej starostlivosti Národného centra zdravotníckych informácií (NCZI, 2022) realizovalo 92 108 ambulantných vyšetrení s diagnostickým záverom závislosť od alkoholu (F10.2), tieto vyšetrenia zahŕňajú 20 607 osôb, vyše 70 % z nich tvoria muži. Najviac hospitalizácií spomedzi všetkých psychických porúch si podobne ako v predchádzajúcich rokoch vyžiadali poruchy psychiky a správania zapríčinené užívaním alkoholu, ktoré predstavovali 25,8 % zo všetkých hospitalizácií.

Liečba závislosti od alkoholu v praxi znamená dosiahnutie dlhodobej abstinencie, predchádzanie relapsom a v odôvodnených prípadoch aj redukciu konzumu alkoholu ako prechodný cieľ na ceste k dlhodobej abstinencii v rámci stratégie redukcie škôd (Turček et al., 2021). Existujú viaceré na dôkazoch založené behaviorálne intervencie, z ktorých najväčšiu podporu výskumných zistení majú motivačné rozhovory, kognitívno-behaviorálna terapia a kontingenčný manažment (Knox et al., 2019).

V porovnaní s inými chorobami, vrátane ochorení mozgu, je počet liekov schválených na liečbu závislosti od alkoholu veľmi nízky. Tieto lieky majú relatívne malú účinnosť, čo je pravdepodobne dôsledok faktu, že fungujú iba u niektorých pacientov a personalizovaný prístup párovania vhodnej medikácie danému pacientovi je stále v začiatkoch (Leggio et al., 2020). Primárnym mechanizmom účinku naltrexónu, nalmefénu a akamprosátu je cielená farmakologická modifikácia tzv. cravingu na alkohol. Terapeutický účinok disulfiramu je primárne založený na jeho inkompatibilite s alkoholom, čím efektívne pôsobí ako „odstrašujúci prostriedok“ – a spomedzi ostatných liečiv má tak jedinečnú pozíciu (Mutschler et al., 2016).

Podľa Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO, 2012), disulfiram sa má ponúkať motivovaným pacientom s adherenciou a rodinnou podporou, pri zohľadnení potenciálnych nežiaducich účinkov.

História disulfiramu

Inkompatibilita disulfiramu s alkoholom bola objavená náhodne v 19. storočí (Mutschler et al., 2016). Disulfiram bol pôvodne používaný vo výrobe gumy v procese vulkanizácie, čo malo za následok intoleranciu alkoholu u robotníkov, ktorí boli exponovaní tejto látke. Po konzumácii alkoholu sa u nich prejavili nepríjemné príznaky ako začervenanie, zrýchlený pulz, palpitácie. To vo svojom dôsledku spôsobilo ich „nedobrovoľnú" abstinenciu. Americký lekár E. E. Williams ako prvý popísal túto disulfiram-alkoholovú reakciu v roku 1937 (Williams, 1937) v jeho liste editorovi časopisu Journal of the American Medical Association (JAMA). Williams postuloval, že disulfiram môže pomôcť v „liečbe alkoholizmu". Disulfiram bol schválený U.S. Food and Drug Administration (FDA) na liečbu alkoholovej závislosti v roku 1951 a bol prvým liekom na túto indikáciu. Bol to jediný liek po niekoľko desaťročí až do roku 1994 (Kerfoot a Petrakis, 2013).

V minulosti sa disulfiram používal na liečbu závislosti od alkoholu aj na Slovensku. Pri averzívnej terapii disulfiramom si pacient sám prešiel „cvičnou" nepríjemnou disulfiram-alkoholovou reakciou spočívajúcou v prepití disulfiramu malým, symbolickým množstvom alkoholu, aby sa vytvorila in vivo skúsenosť procesom averzívneho negatívneho podmieňovania. Odporúčalo sa, aby liečba trvala aspoň rok, pričom disulfiram sa užíval 2-krát do týždňa (Pokora a Mošťák, 2006). Averzívna terapia pozostáva z opakovanej expozície nepríjemnej odpovede na nežiadúce správanie (v tomto prípade pitie) v procese klasického podmieňovania. Použitie disulfiramu v rámci averzívnej terapie však neprinášalo veľkú úspešnosť (Kerfoot a Petrakis, 2013). Dnes sa disulfiram používa iným spôsobom, za účelom úplného vyhnutia sa konzumácie alkoholu. Väčšina pacientov v súčasnej disulfiramovej liečbe nikdy nezažili nepríjemnú odpoveď vo forme disulfiram-alkoholovej reakcie a ani to zažiť nepotrebujú (Brewer et al., 2017).

Mechanizmus účinku a disulfiram-alkoholová reakcia (DAR)

V metabolizme alkoholu enzým alkoholdehydrogenáza konvertuje etanol na acetaldehyd, ktorý je následne štiepený aldehyd-dehydrogenázou na kyselinu octovú a oxid uhličitý. Disulfiram blokuje tento proces, a to tak, že inhibuje enzým aldehyd-dehydrogenáza. V dôsledku toho sa acetaldehyd nemôže v pečeni odbúrať, hromadí sa v tele, a to vedie k nepríjemnej disulfiram-alkoholovej reakcii (DAR). Tá sa prejavuje predovšetkým pocitom tepla v tvári, začervenaním spojiviek, cefaleou, dýchavičnosťou, palpitáciami, zvracaním a ďalšími nepríjemnými príznakmi podobnými tzv. „opici" (Pokora a Mošťák, 2006; Brewer et al., 2017; Dreisig et al., 2013; Skinner et al., 2014; Kerfoot a Petrakis, 2013).

Mierne DAR obvykle pozostávajú zo začervenania, potenia a bolesti hlavy. Stredné DAR sa prejavujú nevoľnosťou, zvracaním, zrýchleným pulzom, palpitáciami, ťažkosťami s dýchaním a poklesom krvného tlaku. Najťažšie DAR môžu vyústiť v zástavu dýchania, srdcovú arytmiu, srdcové zlyhanie, infarkt, kardiovaskulárny kolaps, stratu vedomia až smrť. Môže trvať aj 7-14 dní, kým sa disulfiram kompletne eliminuje z tela po poslednom užití (Kerfoot a Petrakis, 2013).

Ako prevencia užitia alkoholu tu funguje psychologická resp. kognitívna hrozba, ktorá je kľúčová v odradení pacienta od pitia. Hrozba DAR, obzvlášť očakávanie negatívnych dôsledkov v prípade konzumácie alkoholu, a z toho vyplývajúce myšlienky o vyhnutí sa bolesti a nevoľnosti, vysvetľujú účinok disulfiramu (Skinner et al., 2014). Pacienti sú odstrašení od pitia možnou skúsenosťou DAR, ale aj tým, že sa o nej dozvedia od svojho lekára, terapeuta, z internetu, od iných pacientov (Brewer et al., 2017). Autori sa zhodujú, že väčšina pacientov nepotrebuje zažiť DAR, samotný strach z predstavy reakcie je dostatočne odstrašujúcim prvkom.

Účinnosť disulfiramu

Literatúra týkajúca sa výskumu účinnosti disulfiramu je značne rozporuplná (Garbutt et al., 1999; Brewer a Streel, 2018). Retrospektívna štúdia kolektívu autorov (Walker et al., 2019) na vzorke 715 pacientov ukázala, že adherencia je nízka u všetkých dostupných liekov na závislosť od alkoholu,

avšak pri disulfirame signifikantne nižšia. Preto napriek potenciálnej klinickej užitočnosti, disulfiram vo všeobecnosti nie je považovaný za primárny liek pre prevenciu relapsu (Soyka et al., 2017). Na druhej strane, disulfiram sa používa na liečbu alkoholovej závislosti s konzistentne úspešnými výsledkami u pacientov s dobrou kompliancou alebo pri supervidovanom užívaní lieku (Azrin et al., 1982; Brewer et al., 2000; Miller et al., 2011).

Mechanizmus účinku disulfiramu pre udržanie abstinencie je primárne psychologický (Skinner et al., 2010), a to vedie k možnej úvahe, či samotný rituál užívania tablety nie je kľúčovým faktorom v rozhodnutí piť alebo abstinovať, bez ohľadu na to, či tableta obsahuje disulfiram alebo nie. To však záleží od toho, či je pacient informovaný o zložení tablety. Chick a kol. (1992) preukázali, že supervidovaný disulfiram aj v miernych dávkach je účinnejší ako supervidovaná kyselina askorbová.

Fuller s kolektívom autorov publikovali klasickú výskumnú RCT štúdiu (Fuller et al., 1986). Tretina pacientov dostávala 250 mg disulfiramu denne. Druhej skupine povedali, že dostávajú disulfiram, avšak podávali im iba 1 mg denne, čo predstavuje dávku prakticky neschopnú vyvolať DAR, ale dostatočnú na to, aby výskumníci presvedčili samých seba, že pacientov neklamú. Poslednej, tretej skupine, podávali vitamín B (riboflavín). Užívanie disulfiramu v tejto štúdii nebolo supervidované. Vo výsledku, počet dní abstinencie v roku bol mierne vyšší u skupiny, ktorá dostávala 250 mg disulfiramu denne, tento rozdiel však bol klinicky prakticky nevýznamný. Historicky, v dôsledku tejto a iných zaslepených štúdií, disulfiram získal zlú reputáciu, že nie je efektívnejší v porovnaní s kontrolnou skupinou.

Avšak pacienti v RCT výskume nevedia, či dostávajú disulfiram alebo placebo, a to predstavuje metodologický problém, lebo odstrašujúci efekt funguje rovnako dobre v placebo skupine, ako v skupine s disulfiramom. Obidve skupiny sa rovnako zdráhajú riskovať DAR. Autori Brewer a Streel (2018) ponúkajú vysvetlenie pomocou metafory kamier monitorujúcich rýchlosť jazdy vozidiel. Všetci vodiči vedia, že niektoré kamery môžu byť pokazené alebo neaktívne „placebo“ kamery, ale pokiaľ naisto nevedia, či sa ide o aktívnu alebo neaktívnu kameru, takmer všetci sa správajú, akoby každá kamera bola aktívna a prispôsobujú svoju rýchlosť. Tento rys ľudskej povahy nebol výskumníkmi vždy zohľadnený.

Metaanalýza 22 štúdií (Skinner et al., 2014) jasne preukázala signifikan-

tnú účinnosť disulfiramu. Dôležitým zistením je záver, v ktorom autori konštatujú, že disulfiram je efektívnejší v porovnaní s kontrolnou skupinou iba v tých štúdiách, kde pacienti boli informovaní, či tableta ktorú dostávajú, je placebo alebo disulfiram (effect size g=0,70), teda v nezaslepených štúdiách. V zaslepených štúdiách sa nezistili žiadne signifikantné rozdiely. Za zmienku stojí aj to, že výsledky v dvojito zaslepených RCT štúdiách s placebom nehovoria v prospech priameho farmakologického efektu disulfiramu v prevencii relapsu. Z výskumných zistení sa ukazuje, že práve fakt, že pacienti sú si vedomí, že disulfiram spôsobuje nepríjemnú reakciu v kombinácii s alkoholom, odstrašuje pacientov od pitia.

Supervízia sa ukazuje ako jeden z rozhodujúcich faktorov úspešnosti. Azrin et al. (1982) preukázal veľmi presvedčivo, že takmer všetci pacienti, ktorým bol predpísaný disulfiram bez tretej strany (supervízie), ho prestali užívať do troch mesiacov. V spomenutej metaanalýze (Skinner et al., 2014) autori tiež zistili signifikantný rozdiel medzi supervidovanými a nesupervidovanými programami. V štúdiách so supervidovanou kompliancou bol veľký effect size (g=0,82).

Veľmi inšpiratívnou prácou je terapeutická 9-ročná prospektívna štúdia abstinencie OLITA v Nemecku s využitím disulfiramu (Krampe et al., 2006). Štúdia bola zameraná na 180 pacientov s chronickou závislosťou od alkoholu. Pacienti boli priemerne vo veku 43,6 roka, pričom ich problémy s alkoholom trvali v priemere 18,2 roka. Absolvovali ústavnú detoxifikačnú liečbu v priemere 7,3-krát a pili v priemere 437,1 g alkoholu denne, čo predstavuje viac ako fľašu destilátu. Po dvoch rokoch, 75 % z nich abstinovalo po väčšinu času. Ba čo viac, polovica tejto skupiny pacientov abstinovala aj po ďalších siedmich rokoch, kedy už nemali pravidelnú alebo intenzívnu liečbu. Dĺžka ambulantného liečebného programu bola minimálne dva roky, program pozostával z častých ambulantných kontrol, krízovej intervencie, sociálnej reintegrácie a supervidovaného disulfiramu, pravidelnej toxikológie, asertívnej starostlivosti, práce v terapeutickom tíme. Spomedzi týchto 180 pacientov, 73 sa nenapilo vôbec v priebehu 9 rokov. Autori sa domnievajú, že schopnosť disulfiramu predísť prvému relapsu bol kľúčový faktor vo výnimočnom výsledku abstinencie polovice vzorky po dvoch rokoch, ale aj v relatívnej stabilite v ďalších 7 rokoch pozorovania. Centrálnym cieľom terapeutického snaženia by preto malo byť získanie abstinentského času.

M. BROŠKOVÁ, Z. KAMENDY, J. HALČÍNOVÁ / ÚČINNOSŤ INOVOVANEJ LIEČBY ZÁVISLOSTI OD ALKOHOLU S VYUŽITÍM DISULFIRAMU

Inovovaný terapeutický program s využitím disulfiramu

Podľa Európskej medicínskej agentúry (EMA, 2010) je disulfiram jedným z troch preparátov účinných a odporúčaných na prevenciu relapsu pri liečbe závislosti od alkoholu. Na Slovensku je vyše 20 rokov neregistrovaný, je však dostupný v okolitých krajinách. Centrum pre liečbu drogových závislostí Bratislava (CPLDZ) požiadalo Ministerstvo zdravotníctva SR o výnimku na mimoriadny dovoz a od roku 2019 sme zaviedli inovovaný liečebný program s využitím tohto lieku. Program bol schválený Etickou komisiou CPLDZ.

Program je dobrovoľný, výberový, zaraďujeme do neho motivovaných pacientov, ktorí majú podporné zázemie. Dávkovanie disulfiramu je denné, čo má okrem farmakologického (dostatočná dávka na vyvolanie DAR v prípade požitia alkoholu) aj významný psychologický komponent. V rámci liečby spolupracujeme s vybraným príbuzným alebo blízkym, ktorý poskytuje supervíziu užívania. Zároveň, vzhľadom na súčasné možnosti laboratórnej toxikológie, využívame sledovanie prítomnosti metabolitu etanolu – etylglukuronidu (ETG) v moči pacienta, ktorý je schopný detegovať užitie alkoholu do 5 dní retrospektívne.

Predpokladom zaradenia pacienta do programu je psychiatrické vyšetrenie s diagnózou závislosti od alkoholu (F10.2). Obvykle má pacient v anamnéze ťažký chronický priebeh závislosti od alkoholu, kde doterajšie liečebné intervencie nemali potrebnú účinnosť. Nasleduje psychoedukačné sedenie s pacientom a blízkym – potenciálnym supervízorom. V našom programe bol supervízorom najčastejšie manžel/ka, partner/ka, rodič, dospelé dieťa, či súrodenec. Ďalším predpokladom nastavenia je podpísaný informovaný súhlas pacienta a supervízora a ich schopnosť pravidelne sa dostavovať do zariadenia CPLDZ. Súčasťou lekárskeho vyšetrenia pred prvým podaním disulfiramu sú aj hepatálne testy, meranie krvného tlaku, dychová skúška a odber moču na prítomnosť ETG.

V prípade, že je pacient zaradený do programu, užíva disulfiram (250 mg) v tabletovej forme. Disulfiram pacienti užívajú vždy pod supervíziou. Disulfiram podávame buď v CPLDZ, alebo ho pacientovi podáva príbuzný – supervízor, podľa stanoveného harmonogramu. Každé podanie disulfiramu sa zapisuje do preukazu pacienta.

Pacientom zároveň odporúčame zúčastňovať sa psychoterapeutických skupín pre ľudí závislých od alkoholu. Pacient a jeho supervízor absolvujú pravidelný individuálny pohovor so psychológom, ktorého cieľom je udržanie motivácie a overenie supervízie, prípadne konzultácia k vzniknutým problémom. Disulfiramový program je dlhodobý, odporúčame ho aspoň na 1 rok.

Ciele

Cieľom našej práce bolo preskúmať účinnosť inovovaného komplexného disulfiramového programu v porovnaní s obvyklou liečbou. Zaujímala nás kompliancia a priemerná miera počtu relapsov u pacientov v disulfiramovom programe v porovnaní s obvyklou liečbou. Predpokladáme vyššiu kompliancu a menej relapsov u pacientov po zaradení do disulfiramového programu v porovnaní s obvyklou liečbou.

Pacienti a metódy

Ide o klinickú retrospektívnu komparatívnu štúdiu. Výskum bol schválený Etickou komisiou CPLDZ a zaradili sme do neho len participantov, ktorí podpísali informovaný súhlas o použití údajov na výskumné účely.

Výskumnú vzorku tvorili pacienti CPLDZ v Bratislave, ktorí vstúpili do liečebného programu pre závislosť od alkoholu od roku 2019 do roku 2021, a u ktorých uplynulo 12 mesiacov od nastavenia.

Rozhodli sme sa pre výber vzorky typu „matching“. Ku každému pacientovi zaradenému v disulfiramovom programe od jeho spustenia v januári 2019 sme vybrali pacientov v obvyklej liečbe porovnateľných v kritériách: diagnóza F10.2, vek, pohlavie, obdobie vstupu do liečby. Výskumnú vzorku tvorilo dohromady 159 participantov s diagnózou syndrómu závislosti od alkoholu (F10.2). Údaje sme získavali zo zdravotnej dokumentácie. Základné charakteristiky výskumnej vzorky sú zobrazené v tab. 1.

Tabuľka 1. Popis výskumnej vzorky

	N	% mužov	Priemerný vek	Priemerné skóre v AUDIT
Disulfiram (DP)	35	67 %	42,74 (SD±8,73)	24,08 (SD±9,35)
Obvyklá liečba (OL)	124	76 %	41,65 (SD±8,09)	23,89 (SD±7,61)

V prípade, že sme ku konkrétnemu pacientovi v disulfiramovom programe (DP) našli viacerých vhodných porovnateľných pacientov v obvyklej liečbe (OL), rozhodli sme sa ich všetkých ponechať v kontrolnom súbore. Je pomerne časté, že pacienti predčasne ukončia liečbu, nie zriedka už hneď v úvode, čím by sme sa vystavili riziku malého počtu dát na porovnávanie, ak by sme sa rozhodli pre náhodný výber. V prípade, že sme ku konkrétnemu pacientovi v DP nenašli ani jedného vhodného pacienta v OL spĺňajúceho uvedené kritériá, rozhodli sme sa rozšíriť kategóriu roku narodenia o ±1 rok. Týmto rozšírením sa nám podarilo nájsť vhodných porovnateľných participantov ku všetkým pacientom zaradeným v DP.

Následne sme sa pozreli na porovnateľnosť oboch súborov v miere závažnosti problémov s alkoholom, ako boli subjektívne vnímané. Závažnosť užívania alkoholu bola meraná pomocou *Alcohol Use Disorders Identification Test* (AUDIT; Saunders et al., 1993). Medzi oboma súbormi nebol v skóre dotazníka AUDIT štatisticky významný rozdiel (priemerné skóre 24 v AUDIT u oboch súborov), teda aj pacienti v DP, aj pacienti v OL, považovali svoje pitie pri vstupe do liečby v priemere za rovnako závažné (viď tab. 1).

Účinnosť liečby sme sledovali na základe premenných „kompliancia“ a „počet relapsov“, definovaných nasledovne:

Kompliancia. Kompliancia v našom výskume rozumieme sledovanú účasť pacienta na liečbe v dvojtýždňových intervaloch počas 1 roka od vstupu do liečby. Rok liečby sme si rozdelili do 24 dvojtýždňových intervalov. Zo

zdravotnej dokumentácie pacientov sme zisťovali, ako sa dostavovali na liečbu, a teda či v danom intervale im bola poskytnutá intervencia formou zdravotného výkonu (návšteva ambulancie, účasť na skupine, podanie lieku a i.). Ak sa pacient v danom dvojtýždňovom intervale dostavil do CPLDZ aspoň raz, získal 1 bod. Celkový rozsah skóre kompliancie je tak od 1 po 24.

Pri súbore pacientov v DP, kompliancia vypovedá výhradne o účasti v disulfiramovom programe liečby. Ak pacient z DP vypadol, ale pokračoval v obvyklej liečbe, do kompliancie sme mu zarátali iba obdobia, počas ktorých sa liečil s využitím disulfiramu.

Počet relapsov. Za relaps sa v našom výskume považovalo, ak u pacienta toxikológia moču preukázala prítomnosť metabolitu etanolu – etylglukuronidu (ETG), ak pacient odmietol odovzdať moč, pozitívna dychová skúška, alebo ak pacient pri kontrole v psychiatrickej či psychologickej ambulancii uviedol konzum alkoholu.

Výsledky

Kompliancia

Škála „kompliancia" vyjadruje účasť pacienta v liečbe prostredníctvom počtu intervalov, počas ktorých pacient prišiel do CPLDZ. Nemuselo pritom ísť o časovo nadväzujúce intervaly.

Tabuľka 2. Kompliancia

Kompliancia					
	M	Med	SD	Min	Max
Disulfiram N (35)	20,83	24	6,09	1	24
Obvyklá liečba N (124)	7,52	5	6,78	1	24
U- test	418				
p	0,000				

Pacienti v disulfiramovom programe dosiahli signifikantne lepšiu priemernú kompliancu v porovnaní s pacientmi v obvyklej liečbe. Rozdiel je na hladine významnosti p<0,001 (Cohen's d effect size 2,30). Za zmienku stojí fakt, že 23 z 35 pacientov sa bez prerušenia udržali v disulfiramovom programe po celý rok, 24 z 24 intervalov, teda mali plnú kompliancu.

Relapsy

Relapsy sme počítali iba u tých participantov, ktorí ostali v liečbe dlhšie ako 1 dvojtýždňový interval, keďže pacienti nezriedka žiadajú o liečbu ešte intoxikovaní, resp. môže nejaký čas trvať, kým sa u pacienta dosiahne abstinencia.

Tabuľka 3. Počet relapsov

Počet relapsov					
	M	Med	SD	Min	Max
Disulfiram N (34)	0,32	0	0,684	0	3
Obvyklá liečba N (104)	0,91	0	1,286	0	5
U-test	2209,5				
p	0,013				

Pacienti v disulfiramovom programe mali v sledovanom období priemerne signifikantne menej relapsov v porovnaní s pacientmi v obvyklej liečbe. Rozdiel je na hladine významnosti p<0,05 (Cohen's d effect size 0,57).

Diskusia

Výsledky našej štúdie potvrdzujú naše predpoklady, že pacienti v disulfiramovom programe majú signifikantne vyššiu kompliancu a menej relapsov v porovnaní s obvyklou liečbou.

Naše zistenia liečebných výsledkov podporujú zistenia výskumníkov, že použitie disulfiramu v rámci komplexného programu liečby je účinné a môže byť účinnejšie v porovnaní s obvyklou liečbou (Skinner et al., 2014; Azrin et al., 1982; Brewer et al., 2000; Miller et al., 2011; Hughes a Cook, 1997).

Hoci naša výskumná štúdia neadresuje kauzalitu, zistené výsledky naznačujú, že faktory ako zvýšená externá štruktúra vo forme supervízie a možnosť nepríjemných účinkov disulfiramu môžu v kombinácii pomôcť „vyriešiť" pacientovu ambivalenciu ohľadom liečby a abstinencie. To je v zhode so zisteniami uvedených prác.

Čo je však prekvapivé, je miera úspešnosti, resp. veľkosti rozdielu medzi výskumným súborom (disulfiramovým programom) a kontrolnou skupinou (obvyklou liečbou). To pravdepodobne súvisí s metodologickými limitmi našej štúdie. Jedným z limitov nášho výskumu je len čiastočná porovnateľnosť oboch súborov, keďže disulfiramový program v CPLDZ je výberový, vysokoprahový, vyžaduje si pacientov s podporným zázemím, a to nemá každý pacient. Domnievame sa, že výskumné súbory sa mohli líšiť práve v sile motivácie k liečbe (Miller et al, 2011). Pristúpiť na pomerne náročný terapeutický kontrakt disulfiramového programu, ktorý v sebe obsahuje povinnosť častých návštev zariadenia a spoluprácu s príbuzným, predpokladá istú mieru odhodlania.

Čo sa týka kompliancie, v našom výskume sa ukázalo, že práve vysokoprahový disulfiramový program má vysokú kompliancu. To môže súvisieť aj s motiváciou, a tu je potrebné dodať, že v prípade pacientov v disulfiramovom programe sa často jednalo o externú motiváciu (problémy v rodine, problémy v práci). Aj externá motivácia pravdepodobne funguje, najmä v úvode liečby. Tým, že je to výberový program, istú úlohu môže zohrávať aj faktor „exkluzivity". Na druhej strane, kompliancia pri obvyklej liečbe sa zdá byť nízka, v kontraste s disulfiramovým programom. Čo sa týka závislostí, nízka kompliancia nie je len častý problém, ale aj inherentná charakteristika stavu, spolupráca býva najmä zo začiatku zdráhavá a ambivalentná (Brewer a Streel, 2018).

Napriek vysoko pozitívnym výsledkom, nemyslíme si, že disulfiramová liečba robí liečbu závislosti ľahkou, alebo s garantovaným výsledkom. Ale domnievame sa, že tam, kde je disulfiram použitý vhodne, v rámci širšieho psychosociálneho programu (Krampe et al., 2006), môže výrazne pomôcť aj

takým pacientom, ktorých by sme inak mohli označiť za ťažkých, chronických, ak nie beznádejných.

Hoci relapsov bolo signifikantne menej v porovnaní s obvyklou liečbou, aj vo vzorke disulfiramových pacientov sme ich zaznamenali. Nie všetky relapsy znamenali aj DAR. Častejšie sa jednalo o predčasné vysadenie disulfiramu, a až následné pitie alkoholu. Zaznamenali sme však aj prípady DAR, sprevádzané začervenaním, búšením srdca, kŕčmi, nevoľnosťou, zvracaním, incipientným dyspnoe.

Aj na základe našich skúseností, disulfiram má terapeutický potenciál k náprave dôvery a rodinných vzťahov (Brewer a Streel, 2018). Ak bol užitý disulfiram, príbuzní si môžu vydýchnuť – pacient nebude piť. Nekonečné vnútorné boje pacienta „piť alebo nepiť" nahrádza disulfiram vnútorným nastavením, v ktorom pitie takmer už nie je možné. Užitie tablety znamená, že pacient sa rozhodol prežiť deň bez alkoholu (Newton-Howes et al., 2016). Veľmi účinný môže byť preto aj u pacientov so sklonmi k racionalizácii a intelektualizácii, pre svoj jednoduchý a zrejmý farmakologický účinok v prípade požitia alkoholu. Disulfiramová liečba vracia kontrolu nad životom aj tým, že odbremeňuje od neproduktívnej ruminácie (Newton-Howes et al., 2016). Oproti minulosti, kedy sa disulfiram užíval 2-krát za týždeň, súčasný program denného užívania disulfiramu sám o sebe znižuje riziko relapsu spojeného s DAR. Pre pacienta je oveľa ťažšie „prepíjať" disulfiram pri jeho každodennom podávaní.

Aj malé relapsy môžu podkopať pacientovu sebadôveru a vieru v možnosť zmeny. Pre niektorých disulfiram dláždi cestu k psychoterapii, ktorej sa môžu venovať komfortnejšie, bez prerušovania progresu relapsami. Na druhej strane, niektorí pacienti „visia" len na disulfirame, poľavia v psychoterapii, čo sa prejavuje aj v ich postoji: „Antabus abstinuje za mňa". Tak či onak – pacienti si zvyknú nepiť. Tak ako nadmerné pitie, aj nepitie sa môže vypracovať v návyk, ak ho pacient praktizuje dostatočne často a dostatočne dlho v reálnom živote (Brewer et al., 2017).

Fyziologický efekt disulfiramu a jeho reakcia s alkoholom vysvetľuje jeho efektivitu iba čiastočne, väčšina pacientov ho nezažila. Mechanizmus, na základe ktorého disulfiram vedie človeka od excesívneho pitia k abstinencii je edukačný a psychologický (Knox et al., 2019; Skinner et al., 2014; Brewer a Streel, 2018). Liečba disulfiramom podľa súčasného vedeckého poznania

nie je averzívna terapia, ale napomáha kognitívnym, behaviorálnym, edukačným a psychosociálnym intervenciám (Brewer et al., 2017). Cieľom liečby teda nemá byť averzia, ale indiferencia k alkoholu, aby už neokupoval také významné miesto v myšlienkach a predstavách pacientov. Užitím disulfiramu je rozhodnutie nepiť dané a pacient môže energiu investovať do iných vecí potrebných pre liečbu, zotavenie a zlepšenie životnej situácie.

Závery

Závislosť od alkoholu predstavuje závažnú psychickú poruchu, ktorá má negatívny dosah nielen na samotného jedinca, ale obvykle aj na jeho rodinu a širšiu spoločnosť. Inovovanie terapeutických postupov v súlade s pokrokom v možnostiach liečby, v úmysle efektívnej pomoci čo najširšiemu spektru pacientov, je súčasťou nášho snaženia.

Naše skúsenosti a výskumné zistenia naznačujú vysokú účinnosť liečby s využitím disulfiramu a podporujú odôvodnenosť obnovenia regulárnej disulfiramovej liečby na Slovensku v inovovanom komplexnom terapeutickom usporiadaní. Pacienti v disulfiramovom programe majú signifikantne vyššiu kompliancu a menej relapsov v porovnaní s obvyklou liečbou.

Liečba disulfiramom je nielen farmakologická, ale je súčasťou komplexnej psychosociálnej a psychoterapeutickej intervencie. Vysoká úspešnosť programu podporuje vysvetlenie, že spôsob, akým sa v komplexnom programe s využitím disulfiramu dosahuje liečebný efekt, je viac kognitívne-behaviorálny a edukačný, než iba farmakologický alebo psychofarmakologický.

Vyhlásenie autorov o konflikte záujmov:
Žiaden deklarovaný potenciálny konflikt záujmov vo vzťahu k tejto publikácii.

Práca bola prednesená na XV. Slovenskom psychiatrickom zjazde a na 15. slovenskej a 61. česko-slovenskej AT konferencii.

Literatúra

Azrin, N. H. – Sisson, R. W. – Meyers, R. – Godley, M.: Alcoholism treatment by disulfiram and community reinforcement therapy. Journal of behavior therapy and experimental psychiatry, 13, 1982, 2, s. 105 – 112. https://doi.org/10.1016/0005-7916(82)90050-7

Brewer, C.: Disulfiram for alcohol abuse: Why is such an effective drug so underprescribed? Primary Care in the New NHS. Autumn, 2001, s. 227 – 231

Brewer, C. – Meyers, R. J. – Johnsen, J.: Does disulfiram help to prevent relapse in alcohol abuse? CNS Drugs, 14, 2000, 5, s. 329-341. https://doi.org/10.2165/00023210-200014050-00001

Brewer, C. – Streel, E.: Antabuse treatment for alcoholism: An evidence-based handbook for medical and non-medical clinicians, 259, 2018

Brewer, C. – Streel, E. – Skinner, M.: Supervised Disulfiram 's Superior Effectiveness in Alcoholism Treatment: Ethical, Methodological, and Psychological Aspects. Alcohol and alcoholism (Oxford, Oxfordshire), 52, 2017, 2, s. 213 – 219. https://doi.org/10.1093/alcalc/agw093

de Meneses-Gaya, C. – Zuardi, A. W. – Loureiro, S. R. – Crippa, J. A. S.: Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): An updated systematic review of psychometric properties. Psychology & Neuroscience, 2, 2009, 1, s. 83 – 97. https://doi.org/10.3922/j.psns.2009.1.12

Dreisig, M. – Barteček, R. – Kašpárek, T.: Cíle molekulárněgenetické analýzy závislosti na alkoholu. Česká a slovenská psychiatrie, 109, 2013, 6, s. 289 – 297

European Medicines Agency: Guideline on the development of medicinal products for the treatment of alcohol dependence [online]. London: European medicines agency, 2010. [cit. 2022-09-04] Dostupné na internete: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline- development-medicinal-products-treatment-alcohol-dependence_ en.pdf

Fuller, R. K. – Branchey, L. – Brightwell, D. R. – Derman, R. M. – Emrick, C. D. – Iber, F. L. et al.: Disulfiram treatment of alcoholism. A Veterans Administration cooperative study. JAMA, 256, 1986, 11, s. 1449 – 1455

Garbutt, J. C. – West, S. L. – Carey, T. S. – Lohr, K. N. – Crews, F.: Pharmacological treatment of alcohol dependence: a review of the evidence. JAMA, 281, 1999, 14, s. 1318 – 1325. https://doi.org/10.1001/jama.281.14.1318

Hughes, J. C. – Cook, C. C.: The efficacy of disulfiram: a review of outcome studies. Addiction (Abingdon, England), 92, 1997, 4, s. 381 – 395

Chick, J. – Gough, K. – Falkowski, W. – Kershaw, P. – Hore, B. – Mehta, B. et al.: Disulfiram treatment of alcoholism. The British journal of psychiatry: the jour-

nal of mental science, 161, 1992, 1, s. 84-89. https://doi.org/10.1192/bjp.161.1.84

Kerfoot, K. E. – Petrakis, I. L.: Chapter 38 – Disulfiram for Alcohol and Other Drug Use. In: P.M. Miller (Ed.), Interventions for Addiction. New Haven: Academic *Press,* 2013. s. 367 – 343 https://doi.org/10.1016/B978-0-12-398338-1.00038-5

Knox, J. – Hasin, D. S. – Larson, F. – Kranzler, H. R.: Prevention, screening, and treatment for heavy drinking and alcohol use disorder. The lancet. Psychiatry, 6, 2019, 12, s. 1054 – 1067. https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30213-5

Krampe, H. – Stawicki, S. – Wagner, T. – Bartels, C. – Aust, C. – Rüther, et al.: Follow-up of 180 alcoholic patients for up to 7 years after outpatient treatment: impact of alcohol deterrents on outcome. Alcoholism, clinical and experimental research, 30, 2006, 1, s. 86 – 95. https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2006.00013.x

Leggio, L. – Falk, D. E. – Ryan, M. L. – Fertig, J. – Litten, R. Z.: Medication Development for Alcohol Use Disorder: A Focus on Clinical Studies. Handbook of experimental pharmacology, 258, 2020, s. 443 – 462. https://doi.org/10.1007/164_2019_295

Martin, B. K. – Clapp, L. – Alfers, J. – Beresford, T. P.: Adherence to court-ordered disulfiram at fifteen months: a naturalistic study. Journal of substance abuse treatment, 26, 2004, 3, s. 233 – 236. https://doi.org/10.1016/S0740-5472(03)00208-3

Miller, P. M. – Book, S. W. – Stewart, S. H.: Medical treatment of alcohol dependence: a systematic review. International journal of psychiatry in medicine, 42, 2011, 3, s. 227 – 266. https://doi.org/10.2190/PM.42.3.b

Mutschler, J. – Grosshans, M. – Soyka, M. – Rösner, S.: Current Findings and Mechanisms of Action of Disulfiram in the Treatment of Alcohol Dependence. Pharmacopsychiatry, 49, 2016, 4, s. 137-141. https://doi.org/10.1055/s-0042-103592

Národné centrum zdravotníckych informácií: Psychiatrická starostlivosť v Slovenskej republike 2021[online]. Bratislava: Národné centrum zdravotníckych informácií, 2022. [cit. 2022-09-04] Dostupné na internete: https://www.nczisk.sk/Statisticke_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy/Psychiatricka_starostlivost/Pages/default.aspx

Newton-Howes, G. – Levack, W. M. – McBride, S. – Gilmor, M. – Tester, R.: Non-physiological mechanisms influencing disulfiram treatment of alcohol use disorder: A grounded theory study. Drug and alcohol dependence, 165, 2016, s. 126 – 131. https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2016.05.027

Okruhlica, L.: Alkoholizmus: Slovensku chýba tvrdá reflexia – tu je! Alkoholizmus a drogové závislosti (Protialkoholický obzor), 55, 2020, 3-4, s. 177 – 180

Pokora, J. – Mošťák, P.: Farmakoterapie závislosti na alkoholu. Alkoholizmus a drogové závislosti (Protialkoholický obzor), 41, 2006, 2, s. 105 – 118

Saunders, J. B. – Aasland, O. G. – Babor, T. F. – De la Fuente, J. R. – Grant, M.: Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO collaborative project on early detection of persons with harmful alcohol consumption II. Addiction, 88, 1993, 6, s. 791 – 804. https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.1993.tb02093.x

Skinner, M. D. – Coudert, M. – Berlin, I. – Passeri, E. – Michel, L. – Aubin, H.J.: Effect of the threat of a disulfiram-ethanol reaction on cue reactivity in alcoholics. Drug and alcohol dependence, 112, 2010, 3, s. 239 – 246. https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2010.06.011

Skinner, M. D. – Lahmek, P. – Pham, H. – Aubin, H. J.: Disulfiram efficacy in the treatment of alcohol dependence: a meta-analysis. PloS one, 9, 2014, 2, e87366. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087366

Soyka, M. – Kranzler, H. R. – Hesselbrock, V. – Kasper, S. – Mutschler, J. – Möller et al.: Task Force on Treatment Guidelines for Substance Use Disorders: Guidelines for biological treatment of substance use and related disorders, part 1: Alcoholism, first revision. The world journal of biological psychiatry: the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry, 18, 2017, 2, s. 86 – 119. https://doi.org/10.1080/15622975.2016.1246752

Turček, M. – Kamendy, Z. – Grohol, M. – Višňovský, E. – Bodnár, B. – Somora, M. et al.: Komplexný manažment pacienta so závislosťou od alkoholu [online]. Bratislava: Ministerstvo zdravotníctva SR, 2021. [cit. 2022-09-04] Dostupné na internete: https://www.health.gov.sk/?Standardne-Postupy-V-Zdravotnictve

Walker, J. R. – Korte, J. E. – McRae-Clark, A. L. – Hartwell, K. J.: Adherence Across FDA-Approved Medications for Alcohol Use Disorder in a Veterans Administration Population. Journal of studies on alcohol and drugs, 80, 2019, 5, s. 572 – 577. https://doi.org/10.15288/jsad.2019.80.572

Williams, E. E.: Effects of alcohol on workers with carbon disulfide. JAMA, 109, 1937, 109, s. 1472 – 1473

World Health Organization: The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines [online]. Geneva: World Health Organization, 1992. [cit. 2022-09-04] Dostupné na internete:

World Health Organization: Preventing relapse in alcohol dependent patients [online]. Geneva: World Health Organization, 2012. [cit. 2022-09-04] Dostupné na internete https://www.who.int/publications/i/item/9789241565639

World Health Organization: Global Status Report on Alcohol and Health [online].Geneva: World Health Organization, 2018 [cit. 2022-09-04] Dostupné na internete: https://www.who.int/publications/i/item/9789241565639

M. BROŠKOVÁ, Z. KAMENDY, J. HALČÍNOVÁ / ÚČINNOSŤ INOVOVANEJ LIEČBY ZÁVISLOSTI OD ALKOHOLU S VYUŽITÍM DISULFIRAMU

Doručené do redakcie: 4. 5. 2023
Prijaté na publikovanie: 16. 5. 2023

Adresa autora: Mgr. Monika Brošková
Centrum pre liečbu drogových závislostí Bratislava
Hraničná 2, 821 05 Bratislava
e-mail: broskova@cpldz.sk