PROTRACTED WITHDRAWAL SYNDROME

Eduard Višňovský

ADDICT spol. s r.o. Nitra

PWS

- I. Charakteristika, terminológia
- II. Biologické súvislosti
- III. Farmakoterapia alkoholového PWS
- IV. Vlastná skúsenosť

I. PWS PREDSTAVUJE

- súbor príznakov, ktoré sa rozvinú s časovou latenciou od zastavenia konzumu psychoaktívnej látky u závislého jedinca

- Nesúvisia s akútnym odvykaním

- Vylučujú inú komorbidnú psychickú poruchu
- Nemanifestujú sa somaticky, vegetatívne, ale na úrovni psychickej – „motivational syndrome“, resp. „psychický ekvivalent“

Speck, 2013: Substance Abuse Treatment Advisory- News for the Treatment Field, SAHMSA

„PROTRACTED WITHDRAWAL SYNDROME“

- poruchy spánku
- anxieta
- iritabilita
- afektívna labilita
- craving

- V tomto období je najväčšie riziko relapsu

Herron A.J at al: The ASAM Essencials of Addiction Medicine – 2 nd Edition, Wolters Kluwer, 2015, s.- 253, 295

SYMPTÓMY PWS

- Psychosociálna dysfunkcia
- Anhedonia
- Depresia
- Nezáujem o sex
- Narušenie komunikačných schopností
- OC konanie
- Pocity viny
- Pesimistické myšlienky
- Narušenie koncentrácie pozornosti
- Strata iniciatívy

Speck, 2013: Substance Abuse Treatment Advisory- News for the Treatment Field, SAHMSA

SYMPTÓMY PWS

- Strata schopnosti „ myslieť jasne“
- Problémy s pamäťou
- Prehnaná emočná reaktivita
- Poruchy spánku
- poruchy koordinácie
- Pokles frustračnej tolerancie
- Zvýšená sensitivita na bolesť
- …

Speck, 2013: Substance Abuse Treatment Advisory- News for the Treatment Field, SAHMSA

ANHAEDONIA

- U indivíduí, abstinujúcich od alkoholu, opiátov a iných psychoaktívnych látok a ktorí nemajú komorbidnú dg
- Môže trvať aj týždne až roky

Pozzi, 2009, Martinoti, 2011

PWS

- Po odznení akútneho odvykacieho stavu – zmena hladín CRF / **amygdala**, hypotalamus, frontálny kortex a hypokampus /a bazálnych hladín kortizolu – dysregulácia CRF

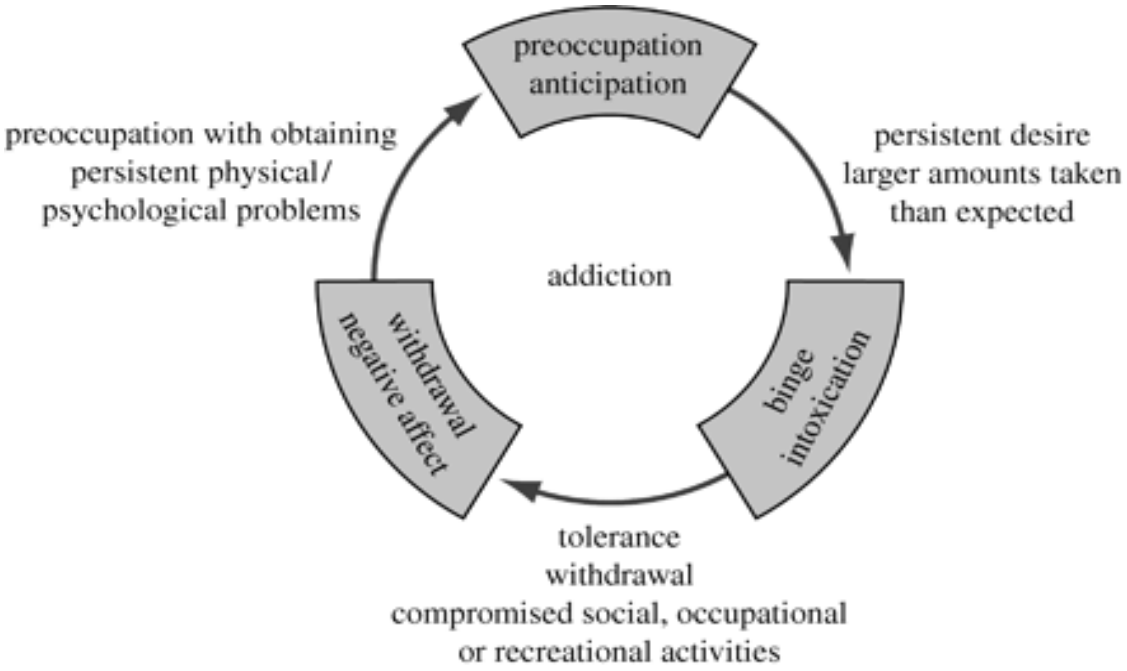
- Nejde o doznievanie akútneho WS, ALE o:

- samostatnú jednotku

- **Inak oproti akútnemu odvykaniu neurobiologicky reprezentovanú**

Zorilla et al ,2010

II. BIOLOGICKÉ SÚVISLOSTI - ADDIKTÍVNY CYKLUS



Koob G.Fat al: Neurobiological mechanisms for opponent motivational processes in addiction, . *101, Suppl. 1 23–30*

BNST

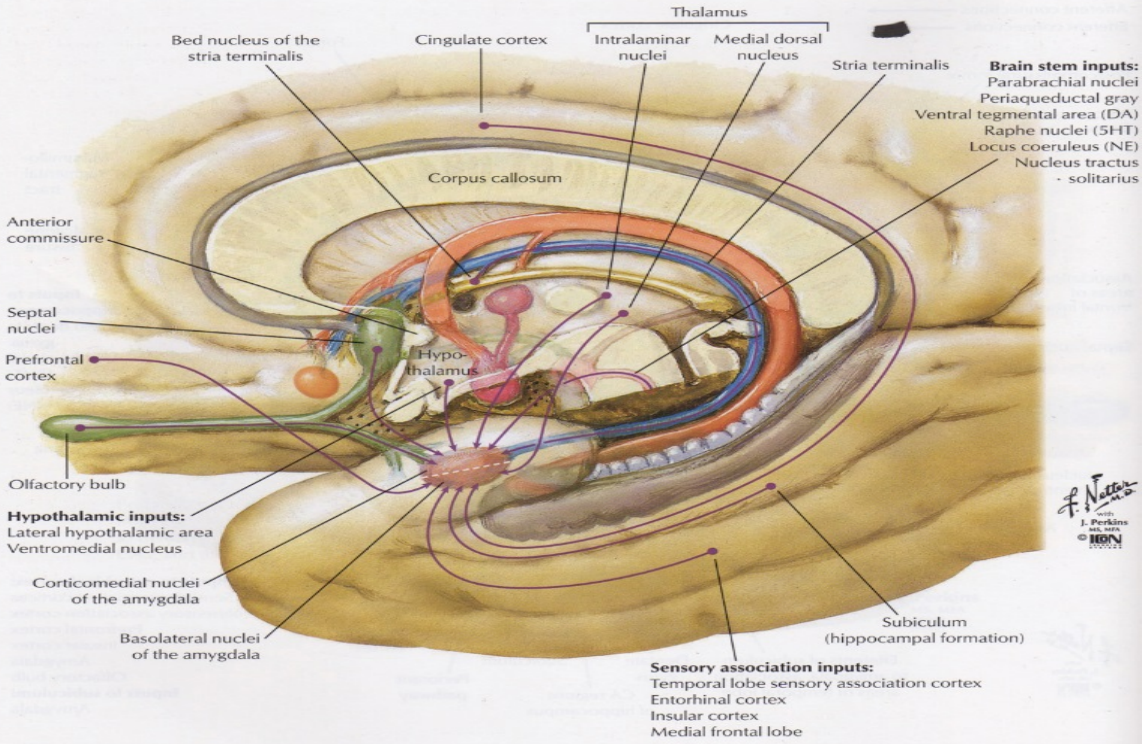
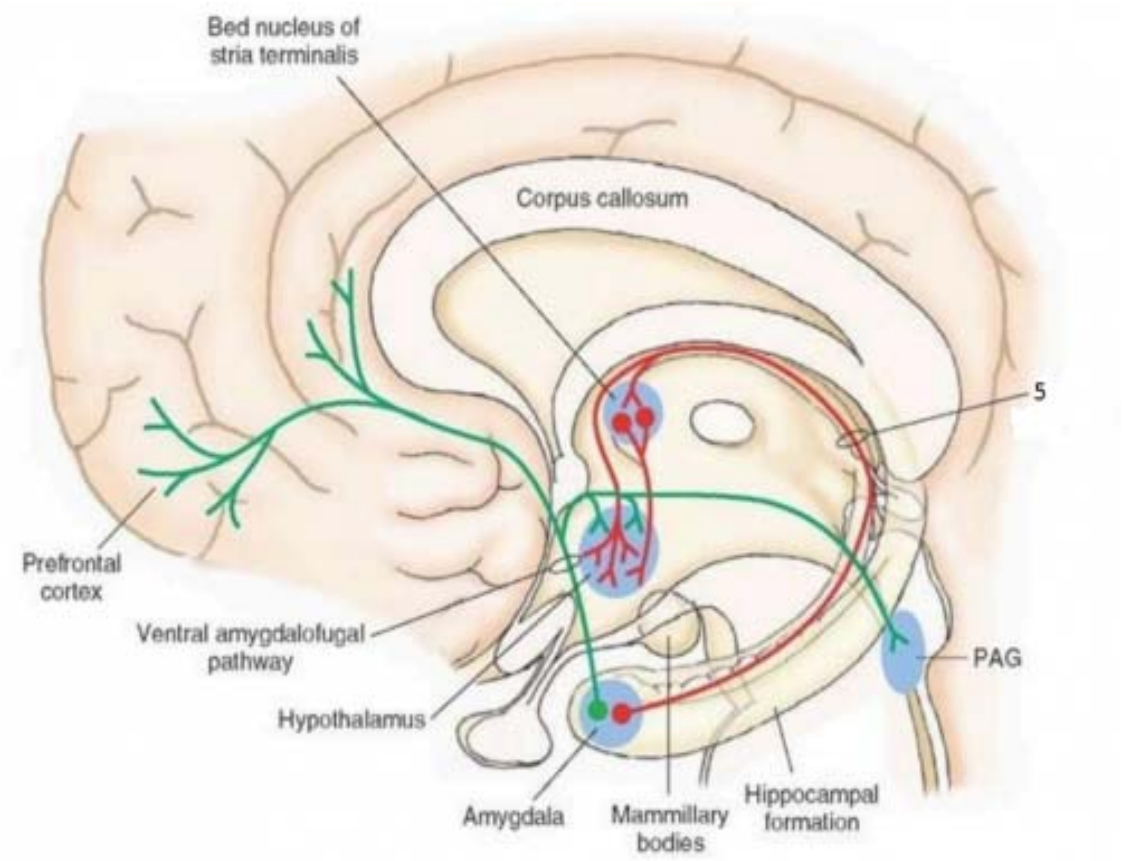


FIGURE III.79: MAJOR AFFERENT CONNECTIONS OF THE AMYGDALA

The amygdala is an almond-shaped collection of nuclei in the medial portion of the anterior temporal lobe. It is involved in the emotional interpretation of external sensory information and internal states. It provides individual-specific behavioral and emotional responses, particularly for fear and aversion. The amygdala is subdivided into corticomedial and basolateral nuclei and the central nucleus, which mainly provides efferent projections to the brain stem. Afferents to the corticomedial nuclei arrive mainly from subcortical limbic sources, including the olfactory bulb, septal nuclei, hypothalamic nuclei (VM, LHA), the thalamus (intralaminar nuclei), the bed nucleus of the stria terminalis, and extensive autonomic monoamine nuclei of the brain stem. Afferents to the basolateral nuclei arrive mainly from cortical areas, including extensive sensory association cortices, the prefrontal cortex, the cingulate cortex, and the subiculum.

David L. Felten, MD, PhD, and Ralph F. Jozefowicz, MD.
Icon Learning Systems LLC, Teterboro, NJ, 2003. ISBN 1929007-16-7, $49.95.
Published by Icon Learning Systems LLC, a subsidiary of MediMedia USA, Inc.
Copyright © 2003 MediMedia, Inc.
ISBN 1929007-16-7
Library of Congress Catalog No.: 2003106966

BNST



Silbermann, Y: Emerging role for corticotropin releasing factor signaling in the bed nucleus of the stria terminalis at the intersection of stress and reward

BNST - BED NUCLEUS STR. TERMINALIS

- Definovaný Johnsonom (1923) – šedá hmota - obklopuje stria terminalis
- Heterogénny komplex limbických štruktúr, ktorí kontrolujú autonómne, neuroendokrinné a behaviorálne odpovede
- Rostrálny a kaudálny koniec
- Kaudálny – súčasť amygdaly
- - BNST – rostrálny časť
- - mediálny divízia (MaA- mediálne amygdalárne jadro, a mediálna divízia BNST
- Centrálna divízia-spoje medzi NcAe a later. NST

Crestani,c et al: Mechanisms in the Bed Nucleus of the Stria Terminalis Involved in Control of Autonomic and Neuroendocrine Functions: A Review,Curr Neuropharmacol. 2013 Mar; 11(2): 141–159.

CRF - PROTRACTED WITHDRAWAL

- CRF – izolovaný prvý raz v r. 1981
- CRF systém: CRF + 3 CRF like peptidy – urocortin 1,2,3
- - fyziol. efekt – dva receptory CRF1, CRF2 – + CRF binding protein

- Stres aktiviuje CRF systém v BNST

Crestani,c et al: Mechanisms in the Bed Nucleus of the Stria Terminalis Involved in Control of Autonomic and Neuroendocrine Functions: A Review,Curr Neuropharmacol. 2013 Mar; 11(2): 141–159

NÁSLEDKY PWS

- Zvýšené uvoľňovanie NA v BNST zvýrazňuje anxietu, asociovanú s odvykaním

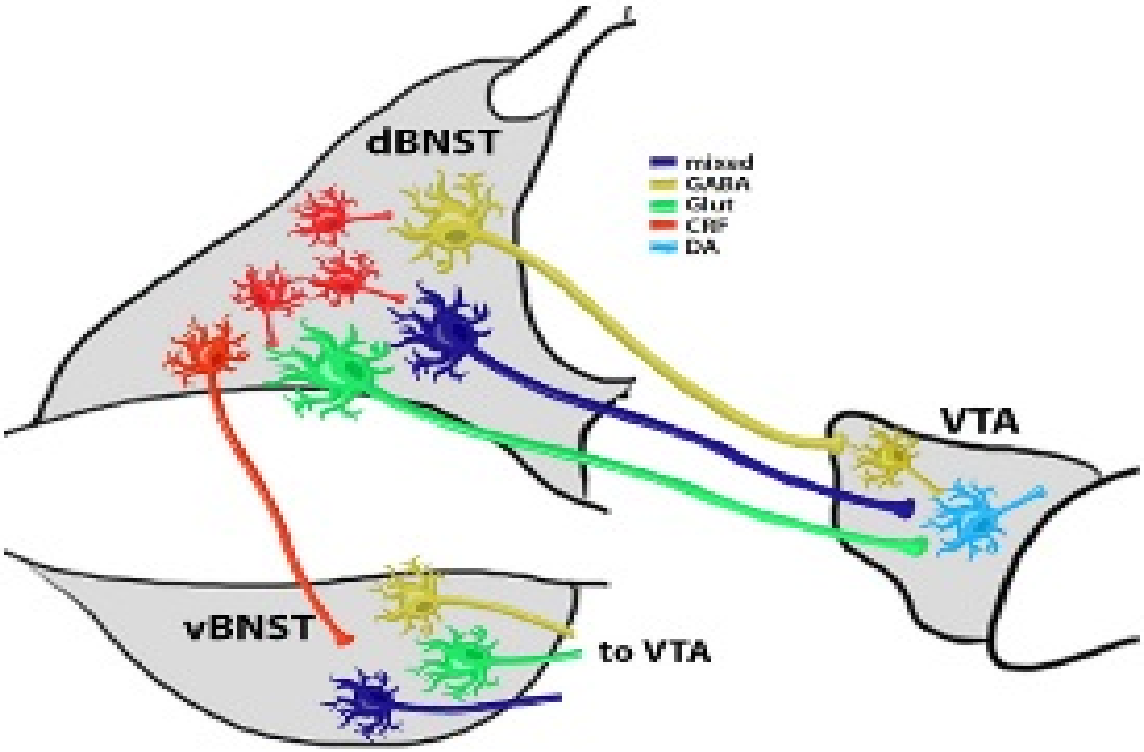
- Aferentácia do VTA, NcA, amygdaly a lat. hypotalamu alebo iba VTA spôsobujú alteráciu hedonických procesov počas

PROTRACTED WITHDRAWAL

prirodzené motivačné ciele nahrádza vyhľadávanie psychoaktívnej látky

Aston, Jones, 2004

BNST PROJEKCIE



Silbermann, Y: Emerging role for corticotropin releasing factor signaling in the bed nucleus of the stria terminalis at the intersection of stress and reward, Front. Psychiatry 2013 /5,s 169 - 174

- Dysregulácia CRF systému sa manifestuje v PWS (IE -intrinsic excitability)
- Juxtakapsulárne BNST – aferentácia bazolaterálna amygdala, projekcie do nC AMY
- Podanie selektívneho CRF_1 antagonistu R121919, ale nie CRF_2 antagonistu astressin$_2$-B (A_2-B), normalizuje jcBNST LTP-IE u zvierat s históriou alkoholovej dependencie.
- Opakované podanie CRF samotného vyvolá pokles jcBNST LTP-IE. Tieto zmeny neurónov jcBNST sprostredkované chronickou aktiváciou CRF systému –perzistentná emocionálna dysregulácia – u protracted withdrawal.

Francesconi W et al. Protracted withdrawal from alcohol and drugs of abuse impairs long-term potentiation of intrinsic excitability in the juxtacapsular bed nucleus of the stria terminalis, Jor. Of Neuroscience, 2009,s 5389 - 4. 5401

PWS

- Protracted withdrawal – pri závislosti od alkoholu aj kokaínu – asociovaný s zmenou limbického CRF ako aj hladinou cikrulkujúceho kortizolu v čase po detoxifikácii.
- Oneskorené zmeny nie sú reziduálnymi efektom akútneho odvykacieho stavu, alet predstavujú separátny proces ako „allostatic load“.

ODVYKACIE - PROLONGOVANÉ ODVYKANIE

- CRF a dynorphin.

- Iný transmiterový systém – reguluje emocionálnu dysreguláciu a motivačný systém : NA, substance P, vasopressin, neuropeptid Y (NPY), endokanabinoidy a nociceptín

NOCICEPTÍN

- Orphanin FQ - Neuropeptid, asociovaný s odvykanám v „ extended amygadale“
- N/OFQ (Phe-Gly-Gly-Phe-Thr-Gly-Ala-Arg-Lys-Ser-Ala-Arg-Lys-Leu-Ala-Asp-Glu
- **Aktivácia NOP receptorov oslabuje akútny aj protracted alcohol withdrawal syndróm u myší**
- **Dysregulácia aktivity nociceptin/orphanin FQ aktivity v amygdale vedie k escesívnemu pitiu v animálnej štúdii**

Economidou, Activation of brain NOP receptors attenuates acute and protracted alcohol withdrawal symptoms in the ratD: Alcohol. Clin. Exp 2011 Apr 35(4), 744 -755

CORTICOTROPIN-RELEASING FACTOR - NCL. CENTRALIS AMYGDALAE

- extended amygdala [central nucleus of the amygdala (CeA), lateral bed nucleus of the stria terminalis (BNST), and nucleus accumbens shell (NAcSh)] sprostredkovávajú zvýšený administráciu alkoholu počas odvykania u myší
- Podanie antagonistu CRF do CeA redukuje konzum alkoholu u závislých, ale NIE u nezávislých myší
- Podanie antagonistu d-Phe-CRF_{12-41} do lateral BNST and NAcSh je bez efektu aj u závislých, aj nezávslých myší.

Funk et al, 2006

PROTRACTED WITHDRAWAL SYNDROME“

- Problém oddiferencovať symptómy PWS od inej duševnej poruchy
- Prejavy a príznaky PWS nie sú tak predikovteľné ako príznaky akútneho odvykania
- Neplatí „kindling“ hypotéza

Speck, 2013: Substance Abuse Treatment Advisory- News for the Treatment Field, SAHMSA

ACUTE WITHDRAWAL

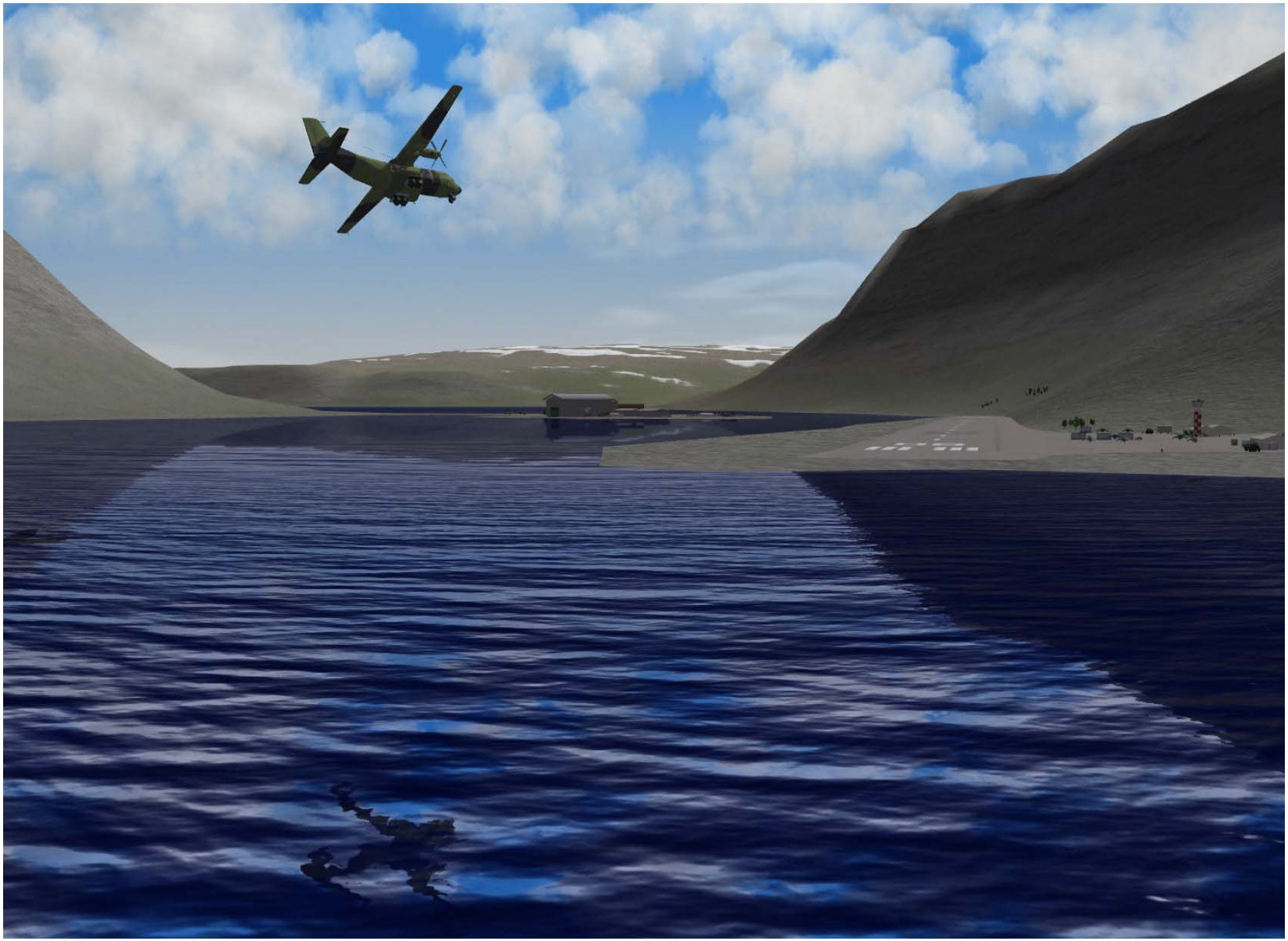
- ASAM- kým *akútny odvykací stav je predikovateľný po zastavení konzumu a súvisí a náhlym prerušením konzumu látky, prolongované odvykanie s tým vôbec nesúvisí*

TRVANIE AKÚTNEHO ODVYKANIA

- Alkohol 5–7 dní
- Benzodiazepíny 1–4 týždne; 3–5 týždňov pri postupnej redukcii dávok
- Kanabinodiy 5 dní
- Nikotín 2 – 4 týždne
- Opioidy 4–10 dní (methadonový môže trvať 14–21 dní)
- Stimulanciá (amfetamíny, memtamfetamín, kokaín) 1–2 týždne

INÉ VÝRAZY

- Chronic withdrawal
- Extended withdrawal
- Late withdrawal
- Long-term withdrawal
- Persistent postuse symptoms
- Postacute withdrawal syndrome (PAWS)
- Postuse syndrome
- Protracted abstinence
- Sobriety-based symptoms
- Subacute withdrawal



III. ALKOHOLOVÁ ZÁVISLOSŤ

- Jedna medikácia nemôže pokryť všetky časti adiktívneho celku:

- Akútne odvykanie
- Protracted withdrawal
- Craving
- Reward
- Komorbiditu

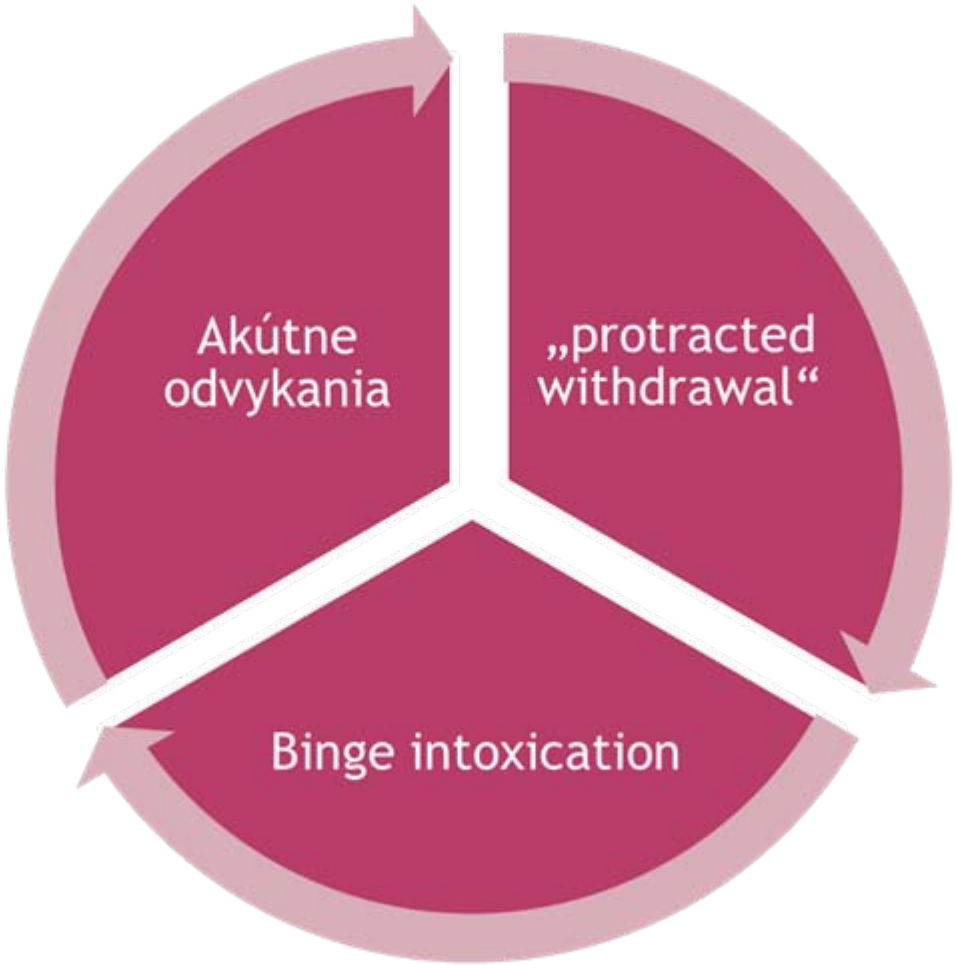
Fleming: Medication of alcohol dependence, APA 2015

MEDIKCÁIA PWS ALKOHOLOVEJ ZÁVISLOSTI

- vhodný v liečbe PWS alkoholovej závislosti:
- AKAMPROSÁT
- Dôležité dlhodobé podávanie (PWS môže trvať mesiace až rok)
- Akamprosát dobre „zaberá“, ak je v anamnéze zjavne výrazný aj akútne WS
- Hepatopathia nie je prekážkou

Fleming, APA 2015

INOVATÍNE FARMAKOL. STRATÉGIE



Koob: Neurocircuity of Addiction, APA, 2015

NOSNÉ NÁPADNOSTI PW

- Distres
- Hyperaktivita
- „like dysforia“
- Craving
- Poruchy spánku

DISULFIRAM, NALTREXON, NALMEFEN...

- Relatívne inefektívne na zvládanie
- anxiety
- depresie
- nespavosti
- a ostatných symptómov Protracted withdrawal

NIEKTORÉ ZISTENIA

- Rozoj medikcáie na zvládnutie „ protracted withdrawal“ - CIEĽ: redukovať stres, ktorý vedie k negatívnemu reinforcingu
- Akamprosát
- Gabapentín
- Pregabalín
- Duloxetín

Mason, APA 2015

AKAMPROSÁT

- Akamprosát výrazne redukuje symptómy postakútneho (protracted) withdrawal ako poruchy spánku a nálady, ktorá môže byť spúšťačom relapsu
- - žiadne interakcie
- Vylučovaný obličkami

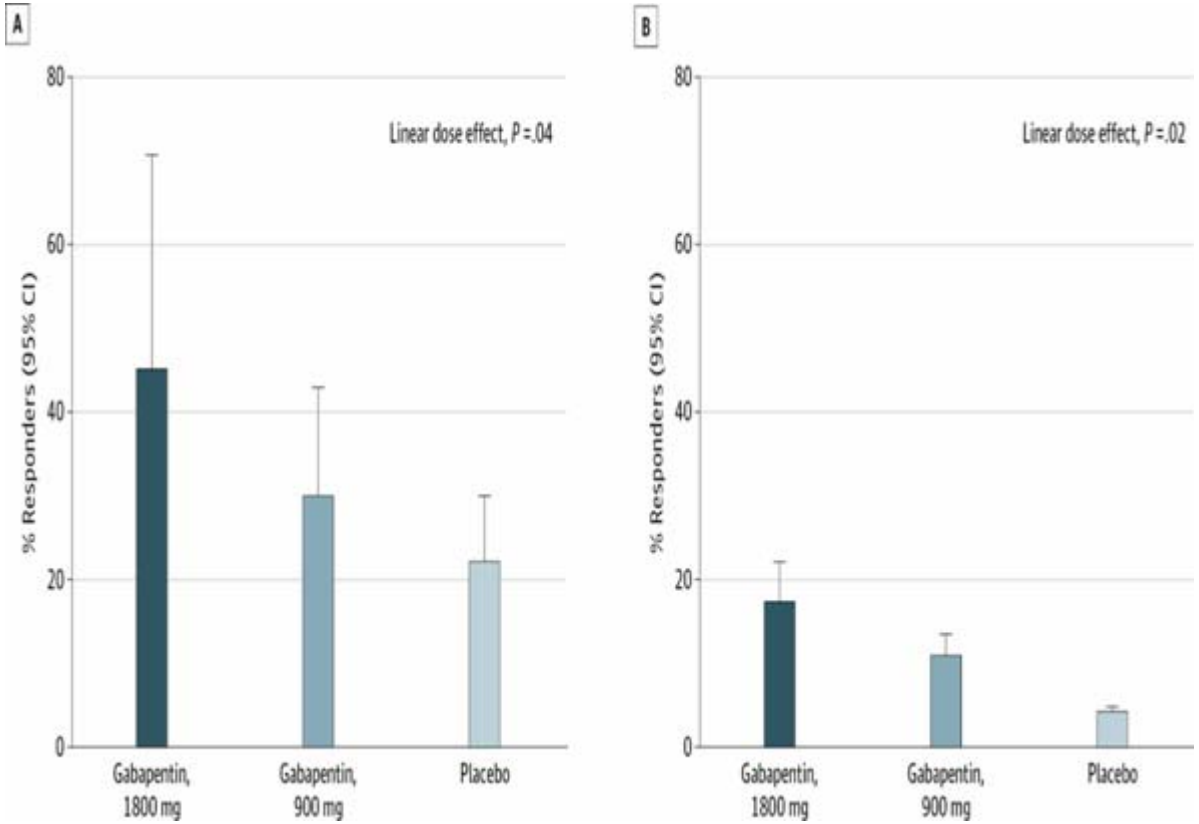
GABAPENTIN (NEURONTIN)

- Často predpisovaný calcium kanál/ GABA modulujúca medikácia
- FDA: epilepsia a bolesť
- -pôsobenie extendeed amygdala – protracted craving
- CRF antagoniti a gabapentin -: uvoľňovanie GABA u závislých myší
- NEMÁ vplyv na administráciu alkoholu myšami
- „of lebel“ podávaný na migrénu, depresívnu poruchu

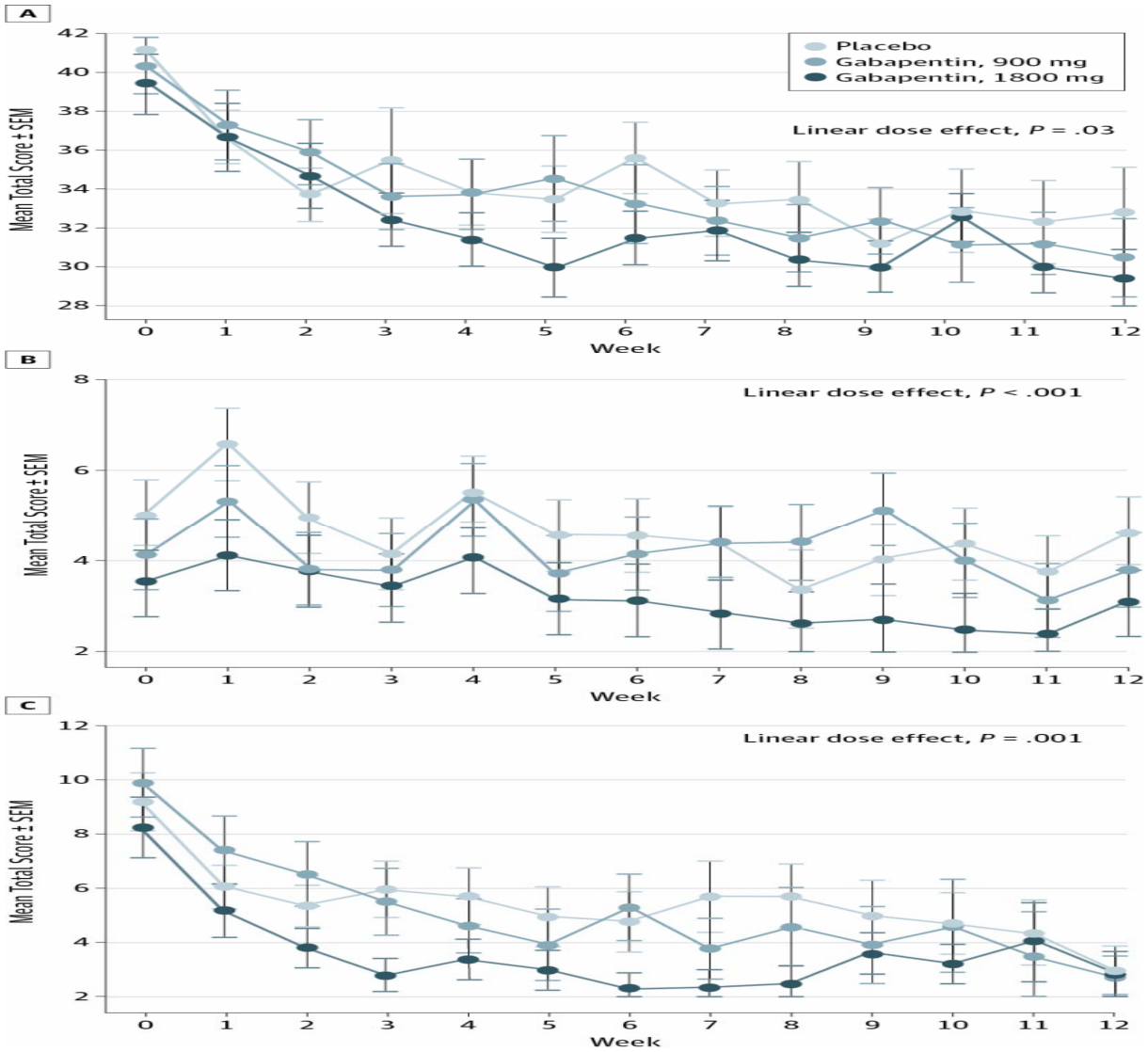
GABAPENTIN

- The Scripps Research Institute (TSRI) + Scripps Clinic and Scripps Green Hospital in La Jolla
- V štúdii priemer 14,4 roka „heavy drinking“
- Priemer pitia 5,3 dňa / týždeň
- Min. 3 dni abstinencie pri vstupe
- N – 185, po randomizácii 150
- GBPT 900 mg a 1800 mg
- A, Alcohol Craving Questionnaire; B, Pittsburgh Sleep Quality Index; C, Beck Depression Inventory II.

NOT HAEVY DRINKING / A/ PLNE ABSTINUJÚCI / B /



A, Alcohol Craving Questionnaire; B, Pittsburgh Sleep Quality Index; C, Beck Depression Inventory II.



ZÁVERY - GABAPENTIN

- 12 týžňové podávanie v skupine s dávkovaním 1800 mg zastavilo konzum 2 x častejšie, než skupine s placebom (45% vs. 23%) and výrazná redukcia konzumu bola 4 x častejšia (17% vs. 4%). Signifikantne redukoval počet konzumovaných drinkov, craving, depresiu a nespavosť. Nebol žiaden závažný nežiadúci vedľajší účinok liečby.
- Výrazne zlepšená latencia spánku aj jeho kvalita

.

Mason, B.J : Acamprosate, Alcoholism, and Abstinence, J. Cllin. Psychiatry 76:2, February 2015, s. 224 – 225

GABAPENTIN

- Gabapentin –úprava spánku aj nálady u tých, ktorí zastavili alebo redukovali svoj konzum alkoholu
- Lineárny „dose efekt“, „robustný“ na PWS
- Záver: Gapanetin a akamprosát majú dominantnú rolu neuromodulácie – v ovplyvnenie dysregulácie pri

„ protracted withdrawal“

GABAPENTIN

- Gabapentin - bezpečný profil – efektívny v normalizácii hladiny GABA –v amygdale, preto redukuje anxietu a iné “stress-related“ protrected withdrawal“ symptómy

PREGABALIN

- FDA: epilepsia a bolesť
- Analóg gabapentinu
- Pôsobí nepriamo na glutamát.
- Predklinicky: Znižuje protracted withdrawal (Stopponi, 2011), Martinotti (2008, 2011)
- CNS hyperexcitabilita pi akútnom odvykaní a môže redukovať patologické pitie stabilizáciou dysregulácie NR, upravuje spánok a náladu, i craving, oddiali relaps

DULOXETIN

- duloxetín (Cymbalta) - serotonín/norepinefrín reuptake inhibitor (SNRI)

- Hypotéza: pôsobí nepriamo –HT a NA agonisticky, reguluje okruhy impulzivity aj vo frontálnom kortexe, NA and VTA, čím môže znížiť konzum alkoholu cestou regulácie „reward-driven impulsivity“.

DULOXETIN / PREGABALIN ŠTÚDIA

- A 10-týždňová double- blind, placebom kontrolovaná, paralele skupinová štúdia - 150 ambulantných pacientov s alkoholovou závislosťou
- Randomizácia na pregabalin 300mg/die, duloxetín 40mg/die, alebo placebo

- 4 dni museli abstinovať pred vstupom do štúdie

ZÁVERY:

- Pregabalin nemá vplyv na craving a PWS
- Pregabalin výrazne zlepšuje spánok

- Duloxetin – vôbec nezlepšuje kvalitu spánku
- Duloxetin signifikatne zvyšoval craving

ZÁVERY

- Akamprosát – rapídne redukuje craving a upravuje poruchy spánku + PWS
- Gabapentin – pozitívne ovplyvňuje PWS, znižuje konzum pri relapsoch
- Pregabalín – zlepšil spánok, ale neovplyvnil craving
- Duloxetin - zvýšil craving, neúčinný u nedepresívnych alkoholovo závislých, u 8 % elevoval hepatálne testy

Mason, B.J : Acamprosate, Alcoholism, and Abstinence, J. Cllin. Psychiatry 76:2, February 2015, s. 224 – 225

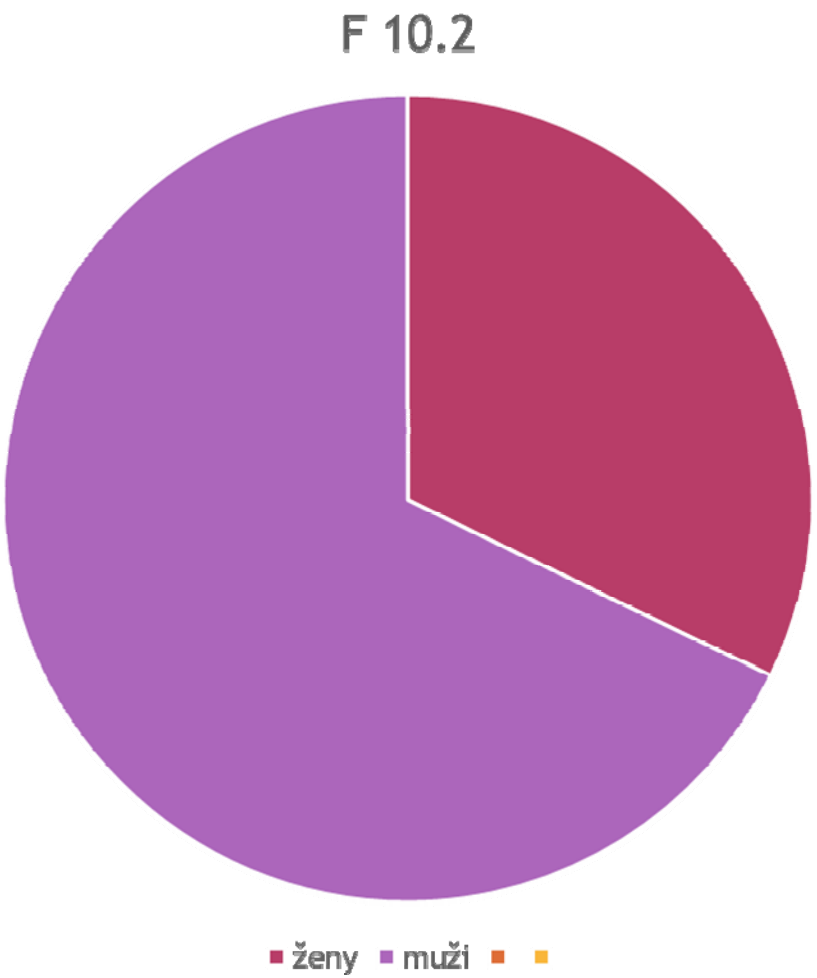
VLASTNÁ SKÚSENOSŤ

- Obdobie 01 – 06/2015
- Pacienti prepustení z ústavnej PAL a bez medikácie - ukončená ešte počas hospitalizácie
- Pacienti, ktorí odmietali farmakoterapiu od 1. vyšetrenia v ambulantných podmienkach
- Pacienti prepustení zo somatického oddelenia po pacifikačnej th odvykacích stavov
- Súdom uložené ochranné ambulantné PAL

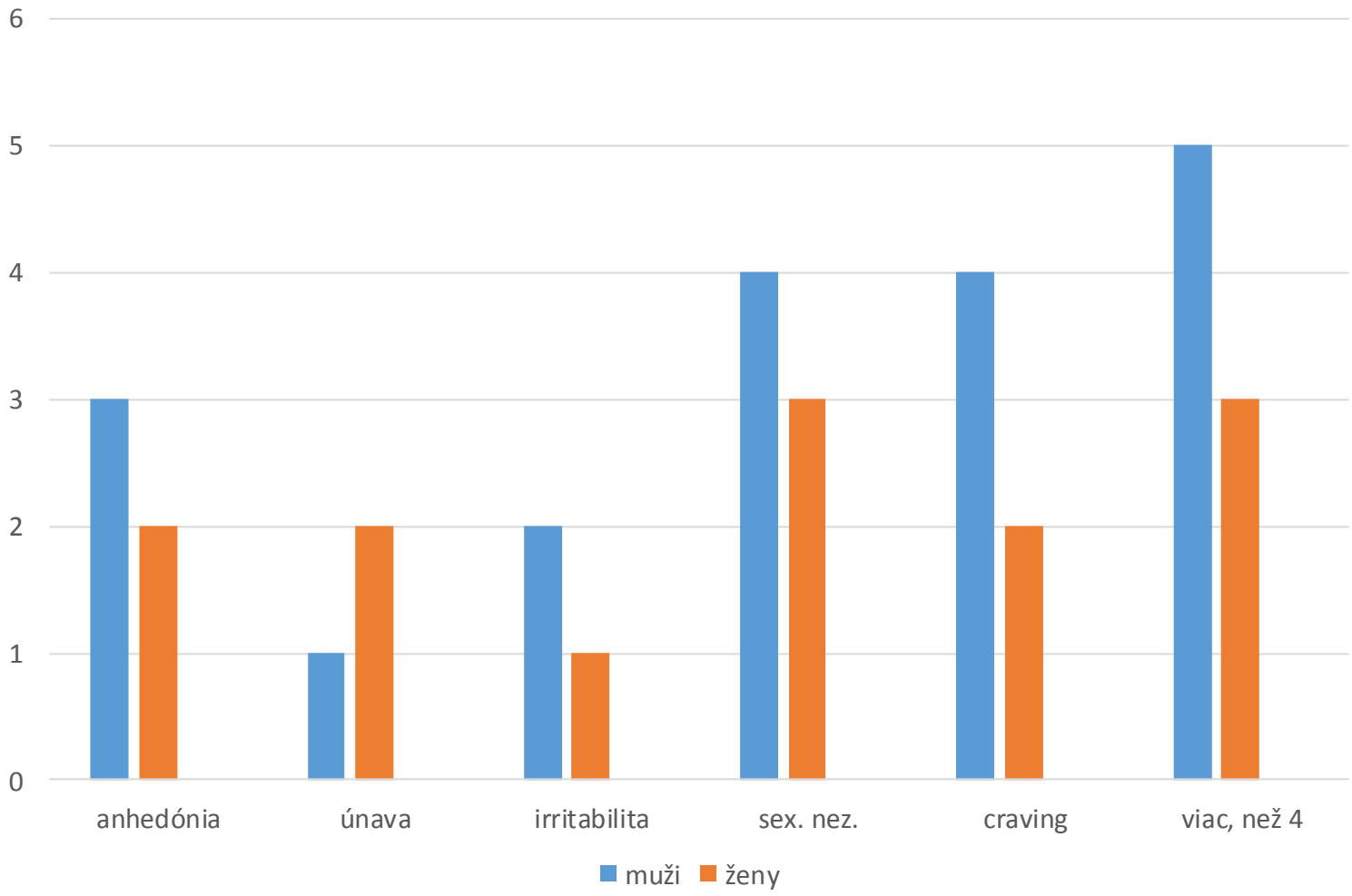
DG. PWS V AMBULANTNEJ LIEČBE

- 57 pacientov bez psychofarmakoterapie prepustených z PAL ústavnej, somatických oddelení resp. bez liečby alkoholovej závislosti
- 22 pacientov, ktorí bol liečení len ambulantne a farmakoterapiu od začiatku odmietli a nemali odvykacie akútne prejavy+ súdom uložené amb. PAL
- U 14 % (11 pacientov sa rozvinuli symptómy PWS)
- PWS u iných – za pol roka navyše v 18 prípadoch

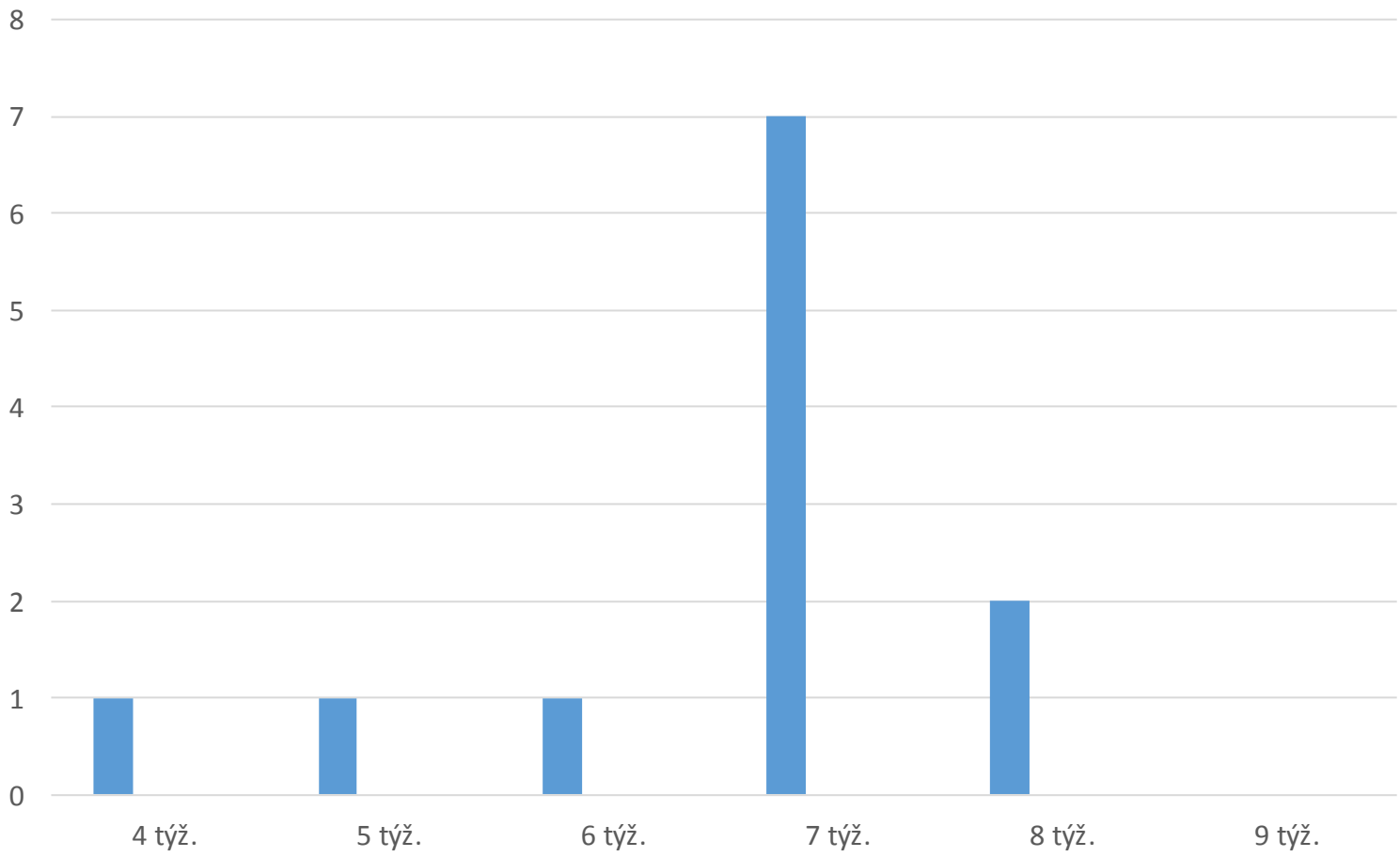
11 PACIENTOV - 7 MUŽOV, 4 ŽENY



SYMPTÓMY ZAČALI PO VIAC, NEŽ 4 TÝŽDŇOCH OD POSL. MEDIKÁCIE



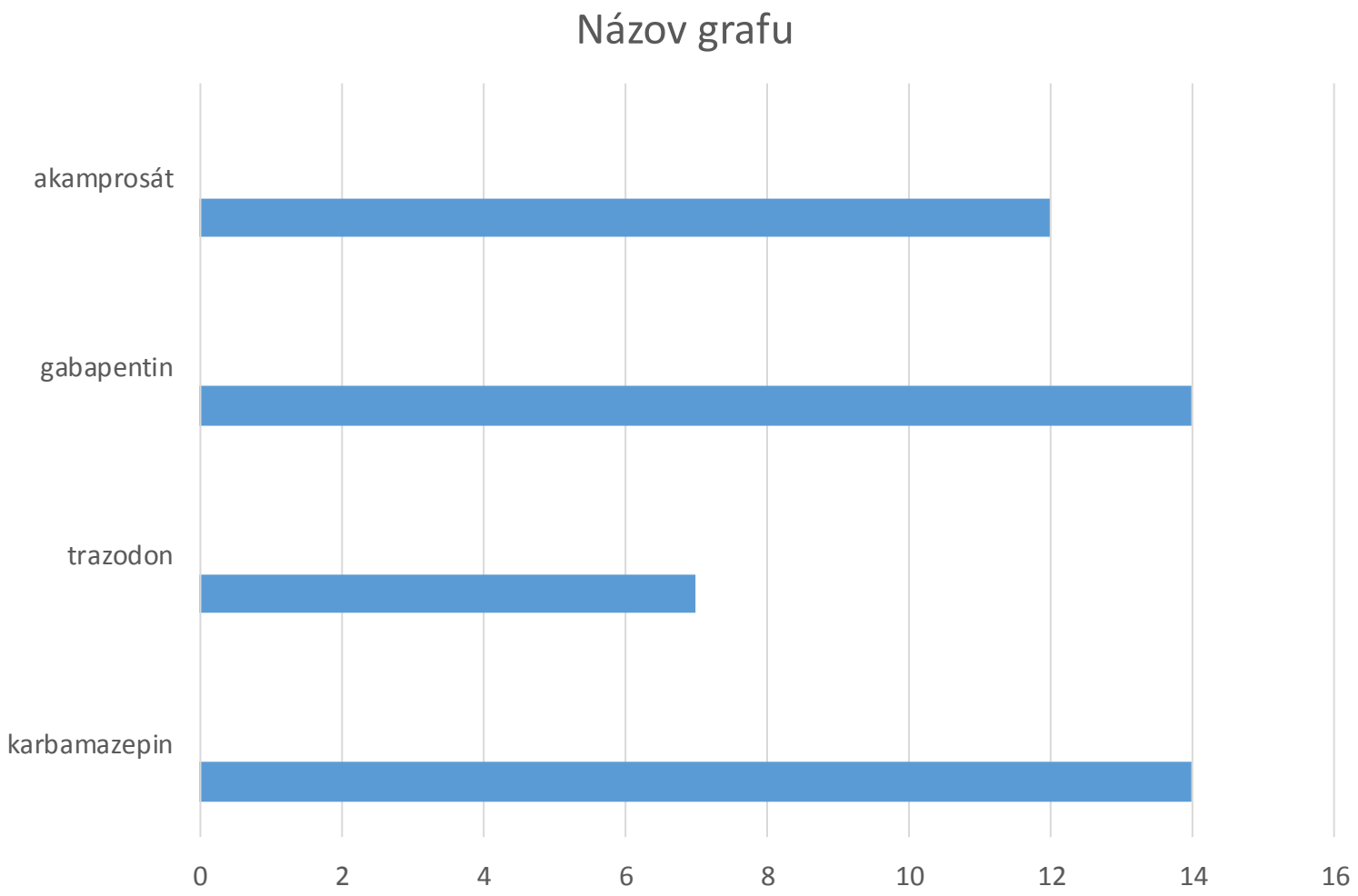
NÁSTUP SYMPTÓMOV V TÝŽDŇOCH



FARMAKOTERAPIA

- akamprosát u 8 pacientov (6 mužov a 2 ženy)
- karbamazepin 1 pacient
- gabapentin – 1 žena
- trazodon u 1 ženy

SYMPTÓMY PWS ZANIKAJÚ - DNI



ZÁVER - SKÚSENOSŤ

- Nezanikli u 1 pacienta ANI po 12 týždňoch medikácie (akamprosát)
- Pravdepodobne falošne dg. PWS
- (pri hlbšej analýze zjavné aj poruchy obsahov myslenia kongruentné s depresívnym ladením)
- Prediagnostikovaný na: depresívna epizóda stredne ťažká, bez psychotických symptómov – nasadený **agomelatín 50 mg** so zjavným efektom po 12 dňoch od nasadenia:
- *Depresívna epizóda a alk. dependencia komorbidne*

ZÁVERY

- V liečbe alkoholovej závislosti nezabúdať na prevenciu relapsu a najzraniteľnejšie obdobie PWS
- Nebýva u každého závislého (ani u toho, kto prekonal akútny odvykcí stav)
- Nie je predikovateľný jeho návrat pri ďalšej recidíve
- Dg. odlíšiť inú komorbidnú poruchu, resp. falošne nedg. inú poruchu
- Sledovať dynamiku redukcie symptómov PWS
- Overiť abstienciu aj od príbuzných
- Ponechať medikáciu adekvátne dlhé obdobie

FARMAKOTERAPIA ALKOHOLOVÉHO PWS

- akamprosát – 1
- gabapentin / „off lebel, ale účinný“ /
- karbamazepin – pozor na hepatotoxicitu!
- trazodon – ak dominuje monosymptom. insomnia (a predtým nebývala)
- valproát

Fleming,2005



ĎAKUJEM ZA POZORNOSŤ

