

DISULFIRAM A JEHO POUŽÍVÁNÍ JAKO ADJUVANTNÍ TERAPIE ZÁVISLOSTI NA ALKOHOLU

Úvod, důkazy účinnosti

Disulfiram je již od 50. let minulého století s úspěchem používán při léčbě závislosti na alkoholu. Jeho mechanismus účinku je v primárně psychologický a je založen na vysoce nepříjemném farmakologickém účinku, pokud je s disulfiramem konzumován alkohol (disulfiram-ethanolová reakce). Disulfiram blokuje enzym aldehyddehydrogenázu (ALDH), což vede k hromadění acetaldehydu, který je zodpovědný za nežádoucí účinky – tachykardii, návaly, nevolnost, zvracení. Psychologická hrozba disulfiram-ethanolové reakce posiluje odmítání alkoholu a je zodpovědná za účinnost léčby (Azrin a kol., 1982; Skinner a kol., 2010).

Disulfiram je podáván obvykle v dávce mezi 100 a 500 mg/den. Aplikace disulfiramu se neobejde bez důkladného poradenství a informování pacienta, protože pokud má být disulfiram používán, musí pacient během užívání léku jasně rozumět rizikům v případě konzumace alkoholu, neboť se může projevit srdeční, jaterní a neurologická toxicita acetaldehydu. Lékař a pacient se musí dohodnout na potřebě dalšího klinického dohledu a sledování účinnosti a vedlejších účinků. Je rovněž zřejmé, že léčba disulfiramem představuje pouze doplňkovou terapií a že primární je podpora, dohled, psychoterapie a další terapeutické intervence. Disulfiram je užíván spolupracujícími pacienty bez dohledu, častěji je aplikována terapie pod dohledem. Je účinný především v krátkodobém horizontu (6 měsíců), dlouhodobý účinek léčby disulfiramem, pokud není doprovázena dalšími intervencemi, je sporný (Wright a Moore, 1990).

Systematický přehled (11 randomizovaných klinických studií, celkem 1527 pacientů) porovnávající léčbu disulfiramem s placebem, žádnou nebo jinou léčbu podporující abstinenci došel k závěru, že léčba disulfiramem pod dohledem má vliv na krátkodobou abstinenci a prodlužuje délku období abstinence do relapsu a snižuje počet dnů pití alkoholu (Jørgensen a kol., 2011).

Nejnovější metaanalýza (22 klinických randomizovaných studií, 2262 pacientů) ukázala, že disulfiram prokázal superioritu nad placebem corrected effect size = 0,58 (95%CI = 0,35-0,82), přičemž při srovnání otevřených a zaslepených studií se ukázalo, že pouze v otevřených studiích (tam, kde pacienti věděli, že užívají disulfiram) prokázal disulfiram významnou superioritu nad placebem corrected effect size= 0,70 (95% CI = 0,46 až 0,93). Zaslepené studie nevykazovaly žádnou účinnost disulfiramu ve srovnání s placebem. V otevřeném designu je tedy disulfiram bezpečnou a účinnou léčbou ve srovnání s jinými farmakologickými léčbami podporujícími abstinenci nebo s léčbou bez disulfiramu (Skinner a kol., 2014).

Literatura

AZRIN, N. H., SISSON, R. W., MEYERS, R. & GODLEY, M. 1982. Alcoholism treatment by disulfiram and community reinforcement therapy. *J Behav Ther Exp Psychiatry*, 13, 105-12.

JØRGENSEN, C. H., PEDERSEN, B. & TØNNESEN, H. 2011. The efficacy of disulfiram for the treatment of alcohol use disorder. *Alcohol Clin Exp Res*, 35, 1749-58.

SKINNER, M. D., COUDERT, M., BERLIN, I., PASSERI, E., MICHEL, L. & AUBIN, H. J. 2010. Effect of the threat of a disulfiram-ethanol reaction on cue reactivity in alcoholics. *Drug Alcohol Depend*, 112, 239-46.

SKINNER, M. D., LAHMEK, P., PHAM, H. & AUBIN, H. J. 2014. Disulfiram efficacy in the treatment of alcohol dependence: a meta-analysis. *PLoS One*, 9, e87366.

WRIGHT, C. & MOORE, R. D. 1990. Disulfiram treatment of alcoholism. *Am J Med*, 88, 647-55.

V. Mravčík, 2020

Metodika standardizovaného podávání disulfiramu

Disulfiram je pro část závislých pacientů důležitý prvek odvykacích programů, současně ale patří mezi léčiva s možnou vyšší frekvencí nežádoucích účinků a s výraznými zdravotními riziky při nedodržení podmínek užívání (zejména je myšlena abstinence od alkoholu). Proto může být podáván pouze po předchozí edukaci stran užívání a následném podepsání "Informovaného souhlasu pacienta s užíváním disulfiramu".

Může být dostupný v různých lékových formách (rozpustná tableta nebo standardní tableta určena k perorálnímu podávání), také je dostupný pod různými obchodními názvy (Antabus, Tetradin). Viz: <https://snncls.cz/nahrada-za-vypadek-antabusu-pripravek-tetradin/>

Zahájení podávání disulfiramu předchází vyšetření somatického stavu (laboratorní vyšetření), v případě, že jsou k tomu důvody, lékař doporučí interní vyšetření, EKG, případně neurologické či jiné odborné vyšetření.

Všechny informace o léčbě disulfiramem (indikace, kontraindikace, nežádoucí účinky, atd.) jsou součástí "Informovaného souhlasu s užíváním disulfiramu", které má zdravotnické zařízení vypracováno. Pacientem a lékařem podepsaný informovaný souhlas je součástí zdravotnické dokumentace.

Supervidované podávání disulfiramu ve zdravotnickém zařízení (tedy pod dohledem zdravotnického pracovníka, kterým se rozumí lékař nebo zdravotní sestra) 2x týdně je považováno za standardní způsob léčby disulfiramem minimálně v začátcích léčby.

Supervidované vyvolání disulfiram-etanolové reakce (DER) ve zdravotnickém zařízení jako úvod podávání disulfiramu je pokládáno za obsoletní. Hlavní účinný faktor adjuvantní terapie disulfiramem je faktor behaviorální, na principu operantního podmiňování (snaha vyhnout se DER při případném užití alkoholu).

Postup při supervidovaném podávání disulfiramu:

1. Zdravotnický pracovník před podáním disulfiramu zhodnotí klinický stav a ověří střízlivost dechovou zkouškou na alkohol.
2. Zdravotnický pracovník podá tabletu disulfiramu pacientovi. Dle formy přípravku se může se jednat o podání tablety, kterou pacient užije perorálně a zapije vodou, v případě šumivé tablety zdravotnický pracovník rozpustí před pacientem šumivou tabletu ve vodě, zamíchá a pacient takto připravený lék vypije.
3. O užití léku je proveden záznam do zdravotnické dokumentace vedené v konkrétním zdravotnickém zařízení, kde pacient na disulfiram dochází. Evidenci podávání disulfiramu lze v případě, kdy je zvyklostí konkrétního zdravotnického zařízení, zaznamenávat také do knížky, kterou pacient má u sebe (tzv. "Antabusová knížka"). V tomto případě se nejedná o dokument, který je součástí zdravotnické dokumentace a jeho používání je v režii pacienta.
4. Pokud se zdravotníkovi aktuální stav pacienta nejeví jako vhodný k podání disulfiramu, odešle pacienta ke kontrolnímu vyšetření lékařem a disulfiram pacientovi nepodá.
5. Po prvním podání (případně po jakémkoliv dalším, ukáže-li se to potřebné) se doporučuje observace s ohledem na možnost výskytu nežádoucích symptomů.

V rámci klinického zhodnocení pacienta zdravotnický pracovník zjišťuje aktuální psychický a somatický stav, craving, udržení abstinence v mezidobí, případně další důležité skutečnosti, které s léčebným režimem pacienta užívajícího disulfiram souvisí - např. nové nebo přechodné užívání léků nasazených jiným lékařem (včetně lokální kožní terapie), dále nově zjištěné onemocnění či alergie, atd. Tyto informace zjišťuje dotazováním a pozorováním pacienta. Všechny zjištěné skutečnosti zaznamená do zdravotnické dokumentace.

Dle stavu, celkové stabilizace a předchozí spolupráce pacienta lze další užívání po vzájemné domluvě s pacientem upravit do volnějšího režimu (např. užívání pod dohledem jiné osoby než lékaře nebo zdravotní sestry, nebo užívání bez dohledu, kdy pacient užívá disulfiram sám, případně 1x týdně dochází do zdravotnického zařízení a 1x týdně užije disulfiram sám, atd.). Volnější režim včetně individuálně domluvené frekvence užívání (např. snížení na 1x týdně) není vhodný pro všechny pacienty a nelze ho doporučovat ve všech případech. Lze jej ale na žádost pacienta umožnit a v případě zjištění, že volnější režim nefunguje spolehlivě, domluvit s pacientem jiný postup.

Řada abstinujících si disulfiram bere jednorázově před rizikovou situací (např. návštěva svatby, kde se předpokládá pití alkoholu). Doporučuje se předem konzultovat s lékařem.

Doba, po kterou je disulfiram podáván, se řídí dohodou s pacientem, podle dodržování abstinence a podle jeho zdravotního stavu. Vysazení disulfiramu probíhá na základě domluvy lékaře s pacientem. Dávku disulfiramu není nevyhnutné postupně snižovat, nicméně dle dobré praxe se osvědčilo postupné snížení dávky nebo frekvence užívání.

Před ani po vysazení disulfiramu není nutná kontrola laboratorních vyšetření, ani jiných vyšetření (např. interní vyšetření, EKG, případně neurologické či jiné odborné vyšetření), které předcházely nasazení disulfiramu. Doporučuje se však provést aspoň laboratorní, případně jiná potřebná vyšetření po jednom roce užívání disulfiramu.

SNN, 2024