

Αντιμετώπιση του οξέως παραλήρηματος σε σύνδρομο στέρησης από αλκοόλ  
(delirium tremens). Κατευθυντήριες οδηγίες

**Κύρια Σημεία**

- Το τρομάδες παραλήρημα αποτελεί την πιο βαριά μορφή στερητικού συνδρόμου από οινόπνευμα και είναι δυνητικά θανατηφόρο
- Χαρακτηριστικά συμπτώματα είναι οι διαταραχές του επιπέδου συνείδησης, η σύγχυση, οι οπτικές ψευδαισθήσεις και συμπτώματα από το συμπαθητικό, όπως ταχυκαρδία, υπέρταση και εμπύρετο
- Θεραπεία πρώτης επιλογής με αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα είναι τα ηρεμιστικά και ιδιαίτερα οι βενζοδιαζεπίνες
- Συχνά χρησιμοποιείται η διαζεπάμη και εναλλακτικά, σε ασθενείς με κίνδυνο συσσώρευσης του φαρμάκου και υπερβολικής καταστολής, η λοραζεπάμη
- Καλλίτερα είναι να χρησιμοποιείται ένα ευέλικτο θεραπευτικό σχήμα, ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενή, με σκοπό την αντιμετώπιση της διέγερσης και διατήρηση του ασθενή σε κατάσταση υπνηλίας
- Καλό είναι να αποφεύγονται τα νευροληπτικά
- Η χορήγηση θειαμίνης είναι σκόπιμη προς αποφυγή του συνδρόμου Wernicke-Korsakoff
- Πρέπει να αποκλείονται άλλες σοβαρές παθήσεις που μπορεί να περιπλέκουν την θεραπεία
- Μπορεί να καθιστούν απαραίτητα ορισμένα γενικά μέτρα, όπως το monitoring ή η καθήλωση

## Εισαγωγή

Η κατανάλωση αλκοόλ είναι μία συνηθισμένη και κοινωνικά αποδεκτή συμπεριφορά που αφορά τους περισσότερους από εμάς, χωρίς να μας δημιουργεί ιδιαίτερα ψυχικά ή σωματικά προβλήματα. Δεν ισχύει όμως το ίδιο και για την κατάχρηση ή ακόμα περισσότερο για την εξάρτηση από το αλκοόλ, τα οποία οδηγούν σε σοβαρά προβλήματα στους περισσότερους τομείς της προσωπικής και κοινωνικής ζωής ενός ατόμου. Ως εξάρτηση από το αλκοόλ ορίζεται η καταναγκαστική χρήση οινοπνεύματος, που συνοδεύεται από την εμφάνιση ανοχής ή στέρησης, χρονοβόρας ενασχόλησης με την προμήθεια και κατανάλωση της ουσίας, συνέχιση της χρήσης παρά την εμφάνιση αρνητικών συνεπειών και αδυναμία διακοπής της χρήσης (1). Ο αλκοολισμός είναι τόσο συχνός, που ουσιαστικά ο κάθε γιατρός έχει έρθει πολλές φορές αντιμέτωπος με τις αρνητικές του συνέπειες, τόσο τις σωματικές, όσο και τις ψυχικές.

Η διακοπή ή η ελάττωση παρατεταμένης και μεγάλης κατανάλωσης αλκοόλ μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση συμπτωμάτων στέρησης. Συνήθως τα στερητικά συμπτώματα ξεκινούν μερικές ώρες μετά τη διακοπή του οινοπνεύματος και ανάλογα με τη βαρύτητά τους μπορεί να διαρκέσουν έως και λίγες ημέρες (1). Το οινόπνευμα δρα κατασταλτικά στο κεντρικό νευρικό σύστημα, μέσω διέγερσης του GABAεργικού συστήματος (του κύριου κατασταλτικού συστήματος του ΚΝΣ) και αναστολής των NMDA υποδοχέων του γλουταμινεργικού συστήματος (του κύριου διεγερτικού συστήματος του ΚΝΣ (2, 3). Ο οργανισμός προσαρμόζεται στη χρόνια χρήση αλκοόλ με μείωση των GABA υποδοχέων και αύξηση των NMDA υποδοχέων ώστε να διατηρηθεί η ομοιόσταση. Έτσι η απότομη διακοπή του αλκοόλ οδηγεί σε υπερδιέγερση του ΚΝΣ. Υπάρχει μεγάλη διακύμανση στη βαρύτητα των συμπτωμάτων στέρησης. Σε αυτά συμπεριλαμβάνονται τα ακόλουθα:

- Υπερδραστηριότητα του αυτόνομου με ταχυκαρδία, υπέρταση και έντονη εφίδρωση
- Τρόμος
- Αϋπνία

- Ναυτία, έμετος
- Παροδικές παραισθήσεις και ψευδαισθήσεις
- Άγχος
- Ψυχοκινητική διέγερση
- Γενικευμένες επιληπτικές κρίσεις

Η πιο βαριά έκφραση του στερητικού συνδρόμου είναι το ντελίριο από στέρηση οινοπνεύματος, ή αλλιώς τρομώδες παραλήρημα (delirium tremens). Πιο συχνά εμφανίζεται σε ασθενείς με σοβαρά προβλήματα υγείας και μακροχρόνιο ιστορικό εξάρτησης. Ξεκινά το νωρίτερο δύο με τρεις ημέρες μετά τη διακοπή του οινοπνεύματος και, αν δεν επιπλακεί, διαρκεί έως πέντε ημέρες (1, 4). Διαφέρει από το απλό στερητικό σύνδρομο από την εμφάνιση διαταραχών του επιπέδου συνείδησης, δυσχερειών στην εστίαση της προσοχής και γνωσιακών διαταραχών (π.χ. διαταραχές μνήμης και προσανατολισμού). Το αυτόνομο παρουσιάζει εκσεσημασμένη υπερδραστηριότητα με εφίδρωση, ταχυκαρδία, υπέρταση, ταχύπνοια, πυρετό, άγχος και διέγερση. Τυπικές εκδηλώσεις είναι η οπτικές ψευδαισθήσεις εντόμων και μικρών ζώων, οι απτικές ψευδαισθήσεις και οι παραληρητικές ιδέες δίωξης.

Το τρομώδες παραλήρημα υπολογίζεται ότι εμφανίζεται στο 1%-5% των εξαρτημένων από οινόπνευμα και αποτελεί μια δυνητικά επικίνδυνη για τη ζωή κατάσταση. Η θνητότητα έχει μειωθεί τις τελευταίες δεκαετίες από 15% σε 0%-1%, λόγω γρηγορότερης και αποτελεσματικότερης αντιμετώπισης του. Βασικοί στόχοι της θεραπείας είναι:

- Η αντιμετώπιση της διέγερσης
- Η αντιμετώπιση των συμπτωμάτων υπερδραστηριότητας του αυτόνομου νευρικού συστήματος
- Η προφύλαξη από επιληπτικές κρίσεις
- Η αντιψυχωτική δράση
- Η γρήγορη έναρξη δράσης
- Η δυνατότητα προσαρμογής της θεραπείας στις ατομικές ανάγκες του κάθε ασθενή

Τα θεραπευτικά μέσα και τα φάρμακα τα οποία έχουν χρησιμοποιηθεί κατά καιρούς για την αντιμετώπιση του τρομώδους παραληρήματος είναι πάρα πολλά, δημιουργώντας μια συγκεχυμένη εικόνα σχετικά με την αποτελεσματική και ενδεδειγμένη θεραπεία. Λόγω της συχνότητας και βαρύτητας του, υπάρχει μεγάλη ανάγκη για κατευθυντήριες οδηγίες βασισμένες σε αποδεδειγμένα δραστικές και καλά ανεκτές θεραπευτικές μεθόδους. Με αυτό το σκεπτικό, η “American Society of Addiction Medicine” συνέστησε μια ομάδα εργασίας αποτελούμενη από διάφορους επαγγελματίες υγείας (Mayo-Smith et al.), οι οποίοι υπέβαλλαν σε ανασκόπηση και μέτα-ανάλυση σχετικές δημοσιεύσεις και μελέτες (4). Στόχος ήταν η έκδοση έγκυρων και βάσει αποδείξεων (evidence based) κατευθυντήριων οδηγιών για την αντιμετώπιση του τρομώδους παραληρήματος. Στη συνέχεια θα παρουσιαστεί αυτή η μελέτη και θα σχολιαστούν με κριτική ματιά τα αποτελέσματά της.

#### Παρουσίαση της μελέτης των Mayo-Smith et al.

##### A. Μέθοδος

Η ομάδα μελέτης, η οποία συστάθηκε από την “American Society of Addiction Medicine”, υπέβαλε σε μια εκτενή ανασκόπηση όλες τις σχετικές δημοσιεύσεις σε αγγλική γλώσσα, οι οποίες βρέθηκαν στο MEDLINE από την έναρξη λειτουργίας του. Επίσης εξέτασε και βιβλιογραφικές αναφορές σε άλλα δημοσιεύματα, ανασκοπήσεις και εγχειρίδια. Όπου βρέθηκαν προοπτικές ελεγχόμενες μελέτες, υποβλήθηκαν σε περεταίρω ανασκόπηση και μέτα-ανάλυση. Τα κύρια σημεία ενδιαφέροντος ήταν πληροφορίες σχετικά με:

- τα ποσοστά θνησιμότητας,
- τη διάρκεια του παραληρήματος,
- τον απαιτούμενο χρόνο μέχρι να ελεγχθεί η διέγερση,
- την επαρκή αντιμετώπιση του παραληρήματος (με κριτήριο την ικανοποιητική αντιμετώπιση της διέγερσης),
- τις επιπλοκές της θεραπείας και
- το κόστος της θεραπείας.

Η διατύπωση συστάσεων έγινε ανάλογα με το επίπεδο τεκμηρίωσης (grade of evidence) των αποτελεσμάτων των διαφόρων μελετών και το προσχέδιο των κατευθυντήριων οδηγιών στάλθηκε για ανασκόπηση στους συγγραφείς των μελετών της τελευταίας δεκαετίας και σε διάφορους οργανισμούς ιατρικού ενδιαφέροντος.

## B. Αποτελέσματα

Η κύρια ομάδα φαρμάκων η οποία χρησιμοποιείται στην Αμερική για την αντιμετώπιση του τρομάδους παραληρήματος είναι τα κατασταλτικά-υπνωτικά φάρμακα όπως οι βενζοδιαζεπίνες και τα βαρβιτουρικά. Δεν βρέθηκαν μελέτες που να τα συγκρίνουν με εικονικό φάρμακο, βρέθηκαν όμως πέντε ελεγχόμενες μελέτες σχετικά με τη χορήγηση κατασταλτικών έναντι νευροληπτικών. Η μέτα-ανάλυση ανέδειξε ανωτερότητα της θεραπείας με κατασταλτικά στη μείωση της θνησιμότητας και στη μείωση της συνολικής διάρκειας του παραληρήματος. Ο σχετικός κίνδυνος θανάτου για τα νευροληπτικά ανερχόταν στο 6,6. Μεταξύ των διαφόρων ηρεμιστικών δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές όσον αφορά τη θνητότητα και τη διάρκεια του παραληρήματος. Σχετικά με τον απαιτούμενο χρόνο για να ελεγχθεί η διέγερση, από τις λιγοστές μελέτες δεν προκύπτει ένα ξεκάθαρο αποτέλεσμα σχετικά με την ανωτερότητα ενός συγκεκριμένου σκευάσματος. Οι συγγραφείς σχολιάζουν όμως, ότι γενικές φαρμακοκινητικές μελέτες έχουν αποδείξει, ότι η διαζεπάμη, όταν δίνεται από του στόματος, δρα συντομότερα. Επίσης, όλες οι βενζοδιαζεπίνες δρουν πολύ γρήγορα όταν δίνονται ενδοφλεβίως. Δεν απορροφώνται καλά όταν δίνονται ενδομυϊκά, με εξαίρεση τη λοραζεπάμη. Αναφέρουν ότι έχει επιχειρηθεί η θεραπεία με στάγδην έγχυση φαρμάκων ταχείας δράσης, όπως η λοραζεπάμη και η μιδαζολάμη, χωρίς όμως να έχει συγκριθεί η αποτελεσματικότητα με σκευάσματα βραδείας δράσης. Ούτε έχει αποδειχθεί η ανωτερότητα της συνεχούς έγχυσης φαρμάκων.

Σε μελέτες σχετικά με την επαρκή αντιμετώπιση της διέγερσης, δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ηρεμιστικών φαρμάκων, πέραν ίσως μιας ανωτερότητας της διαζεπάμης έναντι της παραλδεΐδης. Πάντως, η κατασταλτική τους δράση δεν ήταν πάντοτε

ικανοποιητική και υπήρξαν και περιπτώσεις «μη ανταπόκρισης» στη θεραπεία. Οι μελέτες ανέδειξαν μεγάλες διακυμάνσεις στις απαιτούμενες δόσεις φαρμάκων από ασθενή σε ασθενή, αλλά και στον ίδιο ασθενή κατά την πάροδο του χρόνου. Σε μία μελέτη, οι αρχικές δόσεις προκειμένου να επιτευχθεί καταστολή κυμαίνονταν από 15 mg έως 215 mg. Υπάρχουν αναφορές σε περιστατικά που έχουν χρειαστεί πάνω από 2000 mg διαζεπάμης σε δύο ημέρες, προκειμένου να κατασταλούν, ή άλλες ασύλληπτες δόσεις. Περιγράφονται επίσης περιπτώσεις, όπου ακόμα και πολύ υψηλές δόσεις βενζοδιαζεπινών αποτυγχάνουν να καταστείλουν τη διέγερση, αλλά τελικά ανταποκρίνονται καλά σε αγωγή με πεντοβαρβιτάλη ή προποφόλη. Πιθανόν αυτό να οφείλεται στον κορεσμό των GABA-A υποϋποδοχέων, στους οποίους δρουν οι βενζοδιαζεπίνες και στον διαφορετικό τρόπο δράσης των βαρβιτουρικών και της προποφόλης, διαμέσου άλλων οδών.

Η ανασκόπηση δεν ανέδειξε σημαντικές επιπλοκές οφειλόμενες στην θεραπεία με κατασταλτικά-υπναγωγά φάρμακα. Σε ασθενείς όμως με σύνδρομο στέρησης χωρίς τρομάδες παραλήρημα, έχει αποδειχθεί ότι τα ηρεμιστικά ταχείας δράσης οδηγούν συχνότερα σε επανεμφάνιση των συμπτωμάτων (rebound symptoms) και σε πρόκληση επιληπτικών κρίσεων. Οι συγγραφείς κάνουν αναφορά και σε σειρές περιστατικών (case series) με άλλα κατασταλτικά φάρμακα. Συγκεκριμένα για την κλομεθιαζόλη (Distraneurine, Hemineurine), η οποία χρησιμοποιείται ευρέως στην Ευρώπη, αναφέρουν απλώς ότι δεν κυκλοφορεί στην Αμερική. Για την προποφόλη, την πεντοβαρβιτάλη και τη λοραζεπάμη σχολιάζουν ότι πιθανόν να είναι ευκολότερη η τιτλοποίησή τους, χωρίς μεγάλο κίνδυνο για υπερβολική καταστολή (προφανώς λόγω της ταχείας δράσης τους), χωρίς όμως να υπάρχουν ελεγχόμενες μελέτες που να συγκρίνουν τα σκευάσματα ταχείας δράσης με τα σκευάσματα βραδείας δράσης.

Υπολογίζεται ότι τα έξοδα τα οποία προκύπτουν σχετίζονται με το θεραπευτικό σχήμα, το οποίο επιλέχθηκε, και μπορεί να διαφέρουν κατά πολύ. Τα ενδοφλέβια σκευάσματα είναι έως και τρεις φορές ακριβότερα από τα φάρμακα από του στόματος. Η στάγδην έγχυση σκευασμάτων βραχείας δράσης μπορεί να εκτοξεύσει το κόστος στα ύψη, λόγω του ότι

χρειάζονται μεγάλες ποσότητες φαρμάκων. Συγκεκριμένα αναφέρεται η περίπτωση ενός ασθενή σε θεραπεία με στάγδην έγχυση με μιδαζολάμη για 25 ώρες, το κόστος της οποίας θεραπείας ανερχόταν σε \$50.335!

Η χορήγηση νευροληπτικών στο τρομώδες παραλήρημα είναι συχνή, τόσο για την αντιμετώπιση των ψυχωσιόμορφων εκδηλώσεων, όσο και για καταστολή. Δεν υπάρχουν όμως ελεγχόμενες μελέτες με εικονικό φάρμακο που να αποδεικνύουν τη δραστηριότητά τους και όπως προαναφέρθηκε, είναι κατώτερα των κατασταλτικών-υπναγωγών φαρμάκων όσον αφορά τα ποσοστά θνησιμότητας και την διάρκεια των συμπτωμάτων. Σχετίζονται με διάφορες σοβαρές παρενέργειες, ιδιαίτερα σε υψηλές δόσεις ή όταν χρησιμοποιούνται νευροληπτικά χαμηλής ισχύος (π.χ. χλωροπρομαζίνη), όπως επιμήκυνση του QT στο καρδιογράφημα με τον κίνδυνο εμφάνισης torsades de point, πρόκληση επιληπτικών κρίσεων και κακοήθους νευροληπτικού συνδρόμου. Δεν υπάρχουν μελέτες σχετικά με τη χρήση νεότερων άτυπων νευροληπτικών, τα οποία παρουσιάζουν ένα ηπιότερο (ή τουλάχιστον διαφορετικό) προφίλ παρενεργειών.

Επιχειρείται επίσης και μια εκτίμηση άλλων ουσιών, που είθισται να χρησιμοποιούνται στο τρομώδες παραλήρημα, χωρίς όμως να υπάρχουν αρκετές μελέτες που να αποδεικνύουν τη δραστηριότητά τους. Οι β-αναστολείς, οι οποίοι συχνά χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο των συμπτωμάτων της υπερδιέγερσης του συμπαθητικού, όπως της υπέρτασης και της ταχυκαρδίας, σχολιάζονται αρνητικά, καθότι μπορεί η χρήση τους να οδηγήσει σε ντελίριο. Η αιθυλική αλκοόλη, που έχει χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία του στερητικού συνδρόμου, δεν έχει χρησιμοποιηθεί στο τρομώδες παραλήρημα, και επιπρόσθετα δρα τοξικά στον οργανισμό. Η θειαμίνη, ένδεια της οποίας οδηγεί στο σύνδρομο Wernicke-Korsakoff, είναι σκόπιμο να δίνεται προφυλακτικά, καθότι ιδιαίτερα οι ασθενείς με τρομώδες παραλήρημα παρουσιάζουν συχνά σοβαρές ελλείψεις και η χορήγησή της δεν σχετίζεται ιδιαίτερα με παρενέργειες. Θα πρέπει να δίνεται πριν τη χορήγηση ορρών που εμπεριέχουν γλυκόζη, καθότι η γλυκόζη μπορεί να οδηγήσει σε οξεία ένδεια θειαμίνης. Όσον αφορά τη χρήση

αντιεπιληπτικών και κλονιδίνης, αναφέρεται ότι υπάρχουν ενδείξεις σχετικά με την δραστικότητα τους στο απλό στερητικό σύνδρομο, αλλά όχι στο τρομώδες παραλήρημα.

Αν και δεν υπάρχουν μελέτες σχετικά με τη χρήση μη-φαρμακολογικών θεραπευτικών μεθόδων στο τρομώδες παραλήρημα, από τους περισσότερους ειδικούς συστήνεται να λαμβάνονται γενικά διαγνωστικά και θεραπευτικά μέτρα. Αυτά περιλαμβάνουν ενέργειες προκειμένου να αποκλειστούν άλλες σοβαρές παθήσεις που συχνά συνυπάρχουν, όπως η κάκωση της κεφαλής και το υποσκληρίδιο αιμάτωμα, η μηνιγγίτιδα, η παγκρεατίτιδα, η ηπατική ανεπάρκεια και η αιμορραγία από το γαστρεντερικό. Γι' αυτό είναι σκόπιμο να διενεργείται ενδελεχής εργαστηριακός έλεγχος, απεικονιστικές εξετάσεις του εγκεφάλου, οσφυονωτιαία παρακέντηση (σε περίπτωση εμπύρετου, αν δεν υπάρχουν αντενδείξεις), και όποια άλλη εξέταση θεωρηθεί απαραίτητη. Η υποστηρικτική θεραπεία περιλαμβάνει μεταξύ άλλων την συστηματική παρακολούθηση του ασθενή, την καλή ενυδάτωση και την αντιμετώπιση των μεταβολικών και ηλεκτρολυτικών διαταραχών, τον καθησυχασμό του ασθενή σε ένα ήρεμο και προστατευμένο περιβάλλον, στο οποίο να μπορεί να προσανατολιστεί εύκολα (κατάλληλος φωτισμός, ρολόι κλπ.; καθήλωση για την προστασία του, αν είναι απαραίτητο).

### Γ. Συστάσεις

Οι συγγραφείς θεωρούν ως πρώτιστο στόχο την αντιμετώπιση της διέγερσης, καθότι η γρήγορη και αποτελεσματική αντιμετώπιση της προφυλάσσει από σημαντικές επιπλοκές. Ως θεραπεία πρώτης επιλογής συστήνονται τα κατασταλτικά-υπνωτικά φάρμακα (σύσταση Α βαθμού, δηλ. καλά αποδεδειγμένη σύσταση), τα οποία μειώνουν τη θνησιμότητα και τη συνολική διάρκεια των συμπτωμάτων και δεν παρουσιάζουν πολλές παρενέργειες. Αν και δεν έχει αποδειχθεί η ανωτερότητα μιας συγκεκριμένης ουσίας, συστήνονται πρωτίστως οι βενζοδιαζεπίνες, λόγω της περιορισμένης τοξικότητάς τους, αλλά και τα βαρβιτουρικά μπορούν να δοθούν εναλλακτικά. Συστήνεται να μην χρησιμοποιείται παραλδεΐδη, λόγω

δυσκολίας στον χειρισμό και στην τιτλοποίηση της (σύσταση A βαθμού). Η επιλογή του κατασταλτικού μπορεί να γίνει με κριτήριο τα ακόλουθα:

- Οι ουσίες, οι οποίες έχουν ταχεία έναρξη δράσης (π.χ. διαζεπάμη) είναι σε θέση να καταστείλουν τη διέγερση συντομότερα
- Οι ουσίες με βραδεία δράση (δηλ. με μεγάλη διάρκεια δράσης, π.χ. διαζεπάμη) επιφέρουν μια πιο ομοιόμορφη θεραπευτική πορεία με πιο σπάνια επανεμφάνιση συμπτωμάτων
- Οι ουσίες με ταχεία δράση (π.χ. λοραζεπάμη) συνεπάγονται μικρότερο κίνδυνο συσσώρευσης και παρατεταμένης καταστολής, το οποίο μπορεί να είναι σημαντικό για ασθενείς με σοβαρές σωματικές νόσους και σε ηλικιωμένους ασθενείς.
- Το κόστος μπορεί να διαφέρει πολύ, ανάλογα με τη θεραπεία.
- Όταν δεν μπορεί να επιτευχθεί καταστολή ακόμα και με πολύ υψηλές δόσεις βενζοδιαζεπινών, μπορεί να είναι σκόπιμη η χορήγηση πεντοβαρβιτάλης ή προποφόλης (σύσταση C βαθμού, δηλ. σύσταση με περιορισμούς, που βασίζεται μόνο σε ενδείξεις και στην κλινική εμπειρία).

Συστήνεται να μην ακολουθείται ένα σταθερό δοσολογικό σχήμα, αλλά οι δόσεις να προσαρμόζονται στις ατομικές ανάγκες του κάθε ασθενή, προκειμένου να επιτευχθεί και να διατηρηθεί μια ελαφριά υπνηλία, δηλ. μια κατάσταση όπου ο ασθενής είναι ξύπνιος, αλλά έχει την τάση να αποκοιμιέται, ή κοιμάται, αλλά ξυπνά με ευκολία (σύσταση C βαθμού). Οι απαιτούμενες δόσεις μπορεί να διαφέρουν πολύ από άτομο σε άτομο. Τα καλλίτερα αποτελέσματα επιτυγχάνονται με ενδοφλέβια χορήγηση. Δεν συστήνεται η ενδομυϊκή χορήγηση των περισσότερων βενζοδιαζεπινών, λόγω ανεπαρκούς απορρόφησης (σύσταση C βαθμού), με εξαίρεση της λοραζεπάμης. Η χορήγηση της φαρμακευτικής θεραπείας μπορεί να γίνεται είτε ανά τακτά χρονικά διαστήματα, ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενή, είτε με στάγδην έγχυση. Το κόστος πάντως της στάγδην έγχυσης είναι κατά πολύ υψηλότερο, χωρίς αποδεδειγμένη θεραπευτική ανωτερότητα.

Με παράδειγμα τη θεραπεία με διαζεπάμη, προτείνεται ένας αλγόριθμος, που θα μπορούσε να ακολουθηθεί. Προτείνεται η έναρξη με 5 mg i.v., και αν η δόση δεν είναι επαρκής, επανάληψη μετά από πέντε με δέκα λεπτά. Αν και πάλι δεν επιτευχθεί καταστολή, να δοθούν 10 mg i.v. στις επόμενες δύο δόσεις ανά πεντάλεπτο με δεκάλεπτο. Αν και πάλι είναι αναποτελεσματικά, στις επόμενες δόσεις να χορηγούνται 20 mg i.v., έως να κατασταλεί ο ασθενής. Στη συνέχεια να χορηγούνται 5 – 20 mg i.v. ανά ώρα, έτσι ώστε να διατηρείται κατάσταση ήπιας υπνηλίας.

Σχετικά με άλλα φάρμακα, εκτός των κατασταλτικών, δίνονται οι εξής συστάσεις:

- Τα νευροληπτικά δεν συστήνονται για τους λόγους που έχουν προαναφερθεί (σύσταση Α βαθμού). Πιθανόν να έχει νόημα να συγχωρηθούν με κατασταλτικά σε περιπτώσεις όπου τα κατασταλτικά δεν επαρκούν για να αντιμετωπιστούν η διέγερση, οι ψευδαισθήσεις και οι παραληρητικές ιδέες (σύσταση C βαθμού). Προτείνεται να δίνονται σε δόσεις 0,5-5 mg i.v./i.m. κάθε 30 με 60 λεπτά σε σοβαρές περιπτώσεις και 0,5-5 mg p.o. κάθε 4 ώρες σε πιο ήπια περιστατικά, μέχρι να επιτευχθεί το επιθυμητό αποτέλεσμα.
- Οι β-αναστολείς μπορούν να δοθούν σε επιλεγμένους ασθενείς για την αντιμετώπιση της επιμένουσας υπέρτασης και ταχυκαρδίας (σύσταση C βαθμού). Δεν συστήνονται ως φάρμακα ρουτίνας, καθότι μπορεί να επιδεινώσουν την παραληρητική συμπτωματολογία, ειδικά η προπρανολόλη.
- Δεν συστήνεται η χορήγηση αιθυλικής αλκοόλης (σύσταση C βαθμού).
- Αν και δεν υπάρχουν αποδείξεις ότι το μαγνήσιο βελτιώνει το τρομώδες παραλήρημα, συνιστάται η χορήγησή του, καθότι οι ασθενείς αυτοί πάσχουν συχνά από υπομαγνησαιμία, και (αν παρακολουθούνται τα επίπεδα μαγνησίου) δεν υπάρχει ιδιαίτερη επικινδυνότητα (σύσταση C βαθμού).

- Συνιστάται η παρεντερική χορήγηση θειαμίνης προς αποφυγή του συνδρόμου Wernicke-Korsakoff σε δόσεις 100 mg ημερησίως για τουλάχιστον 3 ημέρες (σύσταση C βαθμού).

Τέλος δίνονται επίσης ορισμένες γενικές συστάσεις. Τονίζουν την ανάγκη για ενδεδειγμένο έλεγχο για την συνύπαρξη άλλων παθήσεων, καθώς μπορεί οι καταστάσεις αυτές να μην είναι εμφανείς και να μην αναφέρονται από τους παραληρητικούς ασθενείς. Δίνονται επίσης συστάσεις για στενή παρακολούθηση του ασθενούς, monitoring σε βαριές περιπτώσεις, καθήλωση σε έντονη διέγερση κ.α.

#### Συζήτηση – Συμπεράσματα

Η κατευθυντήριες οδηγίες των Mayo-Smith et al., βασίζονται σε εκτενή έρευνα και μελέτη των δημοσιεύσεων σχετικά με την αντιμετώπιση του οξέως παραληρήματος, της οποίας υπέβαλαν σε ανασκόπηση και, όπου αυτό ήταν δυνατό, σε μέτα-ανάλυση. Είναι αντικειμενικές, καλά εμπεριστατωμένες και βασίζονται σε αποδεδειγμένα θεραπευτικά αποτελέσματα (evidence based therapy). Λαμβάνει ιδιαίτερη βαρύτητα και εγκυρότητα, καθώς συστάθηκε από μια ομάδα ειδικών διαφορετικών κατευθύνσεων, οι οποίοι προσέθεσαν την δική τους οπτική και εμπειρία, αλλά και επειδή εισακούστηκε και η άποψη διαφόρων ερευνητών και οργανώσεων υγείας. Τα αποτελέσματα της μελέτης και οι συστάσεις που προκύπτουν από αυτά παρουσιάζονται με τρόπο κατανοητό και ξεκάθαρο. Πρόκειται λοιπόν για μια ιδιαίτερα έγκυρη και χρηστική μελέτη, που ξεκαθαρίζει το τοπίο σχετικά με την ενδεδειγμένη θεραπεία του τρομώδους παραληρήματος και αφήνει ελάχιστα περιθώρια αμφισβήτησης των αποτελεσμάτων και των κατευθυντήριων οδηγιών που προκύπτουν.

Ίσως, η μόνη κριτική που θα μπορούσε να γίνει, να αφορά τις ελάχιστες πληροφορίες που δίνονται για κάποια φάρμακα τα οποία, αν και χρησιμοποιούνται ευρέως, προφανώς δεν τα

θεωρούν σκόπιμα ή τα παραβλέπουν γιατί δεν κυκλοφορούν στην Αμερική. Αυτό αφορά κυρίως την κλομεθιαζόλη (Distraneurine, Hemineurine), η οποία χρησιμοποιείται ευρέως στην Ευρώπη (5), τόσο στο σύνδρομο στέρησης, όσο και στο τρομώδες παραλήρημα, αλλά δεν έχει πάρει έγκριση στην Αμερική. Συγκεκριμένα στην Γερμανία, η κλομεθιαζόλη είναι το μόνο φάρμακο που έχει έγκριση για τη θεραπεία του τρομώδους παραληρήματος(6) και σύμφωνα με μελέτη, χρησιμοποιείται στο 90% όλων των ασθενών με στερητικό σύνδρομο (7). Πρόκειται για μια ουσία με κατασταλτική δράση, η οποία δρα και αυτή στους GABA υποδοχείς. Έχει δράση υπνωτική, αντιεπιληπτική και προφυλακτική κατά του παραληρήματος. Έχει μικρό χρόνο ημίσειας ζωής (2-5 ώρες) και είναι εύκολο στη χρήση του. Είναι ιδιαίτερα εξαρτησιογόνο και πρέπει να διακόπτεται πριν ο ασθενής λάβει εξιτήριο. Πρέπει να δίνεται με προσοχή σε ασθενείς με αναπνευστική ανεπάρκεια, γιατί οδηγεί σε αυξημένες βρογχικές εκκρίσεις. Σε ενδοφλέβια χορήγηση μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή αναπνευστική καταστολή και καρδιακές επιπλοκές, γι' αυτό σε αυτές τις περιπτώσεις επιβάλλεται να δίνεται μόνο υπό συνθήκες εντατικής. Η αποτελεσματικότητά του στο τρομώδες παραλήρημα έχει αναφερθεί σε πολλές μελέτες. Παρόλ' αυτά, σε μια πρόσφατη συγκριτική αναδρομική μελέτη σε 786 ασθενείς με στερητικό σύνδρομο και με τρομώδες παραλήρημα, οι οποίοι έλαβαν είτε κλομεθιαζόλη, είτε οξαζεπάμη, τα αποτελέσματα ήταν σαφώς χειρότερα με κλομεθιαζόλη (8). Συγκεκριμένα, ο συνολικός χρόνος διάρκειας του παραληρήματος και τα ποσοστά σοβαρών επιπλοκών ήταν σημαντικά αυξημένα στη θεραπεία με κλομεθιαζόλη. Χρειάζεται περαιτέρω έρευνα για να διευκρινιστεί κατά πόσο η κλομεθιαζόλη θα μπορούσε να είναι μια εφάμιλλη εναλλακτική της θεραπείας με βενζοδιαζεπίνες.

Επίσης, στην μελέτη των Mayo-Smith et al., δεν δίνονται συστάσεις σχετικά με ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται συχνά, όπως η κλονιδίνη. Οι ασθενείς με τρομώδες παραλήρημα παρουσιάζουν συστηματικά συμπτώματα αρτηριακής υπέρτασης και ταχυκαρδίας. Η κλονιδίνη, η οποία συμβάλλει παράλληλα και στην αντιμετώπιση του άγχους και της διέγερσης, πιθανόν να αποτελεί μια σκόπιμη θεραπεία των συμπτωμάτων αυτών.

Τέλος, οι δόσεις κατασταλτικών-υπνωτικών φαρμάκων, οι οποίες χρειάζεται να δοθούν για την αντιμετώπιση του τρομώδους παραληρήματος, σε κάποιες περιπτώσεις είναι πολύ υψηλές και μπορεί να είναι απαραίτητες για αρκετές ημέρες, με αποτέλεσμα να προκαλέσουν εξάρτηση και η διακοπή τους να οδηγήσει σε συμπτώματα στέρησης. Η συγκεκριμένη μελέτη όμως, δεν αναφέρεται καθόλου στον τρόπο (άμεσα ή σταδιακά) και στη ταχύτητα με την οποία θα πρέπει να διακόπτονται τα φάρμακα αυτά.

Παρά τις όποιες παρατηρήσεις, από τη μελέτη των Mayo-Smith et al. προκύπτουν καλά τεκμηριωμένες κατευθυντήριες οδηγίες, χρήσιμες σε κάθε γιατρό που καλείται να αντιμετωπίσει ασθενείς με τρομώδες παραλήρημα.

- 1) Sadock BJ, Sadock VA, Διαταραχές που συνδέονται με τη χρήση οινόπνευματος. In: Kaplan & Sadocks εγχειρίδιο κλινικής ψυχιατρικής, Σολδάτος Κ (eds.), Εκδόσεις Παρισιάνος, Αθήνα, 2004, 85-99. *Κλασικό εγχειρίδιο ψυχιατρικής, καλογραμμένο και άρτια μεταφρασμένο. Χρήσιμο για όποιον θέλει να έχει μια καλή εποπτεία των ψυχικών διαταραχών, αλλά σκόπιμο και για ψυχιάτρους.*
- 2) Saitz R. Introduction to alcohol withdrawal. Alcohol Health Res World 1998, 22:5–12. *Άρθρο σχετικά με το στερεητικό σύνδρομο από αλκοόλ με ιδιαίτερη αναφορά στην παθοφυσιολογία του.*
- 3) Tsai G, Gastfriend DR, Coyle JT. The glutamatergic basis of human alcoholism. Am J Psychiatry 1995, 152:332–340. *Αναπτύσσει τη θεωρία σχετικά με το ρόλο του γλουταμινεργικού συστήματος στην εμφάνιση συμπτωμάτων στέρησης.*
- 4) Mayo-Smith MF, Beecher LH, Fischer TL, Gorelick DA, Guillaume JL, Hill A, Jara G, Kasser C, Melbourne J. Working Group on the Management of Alcohol Withdrawal Delirium, Practice Guidelines Committee of the American Society of Addiction Medicine. Management of alcohol withdrawal delirium. An evidence-based practice guideline. Arch Intern Med 2004, 164:1405–1412. *Κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση του τρομώδους παραληρήματος. Γίνεται εκτενής αναφορά σε αυτήν την μελέτη στο κυρίως κείμενο.*

- 5) Herran A, Vazquez-Barquero JL. Treating alcohol dependence. Chlormethiazole is widely used in Europe. 1997, BMJ 315:1466. *Σχόλιο ισπανού καθηγητή ψυχιατρικής σχετικά με την ευρεία και αποτελεσματική χρήση της κλομεθιαζόλης στην Ευρώπη.*
- 6) Mundle G, Banger M, Mugele B, Stetter F, Soyka F, Veltrup C, Schmidt LG. Behandlungsleitlinie: Akutbehandlung alkoholbezogener Störungen. Leitlinien der Dt. Ges. f. Suchtforschung und Suchttherapie. 2003, online: <http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/1/076-001.htm>. *Κατευθυντήριες οδηγίες της «Γερμανικής Εταιρίας για την Έρευνα και Θεραπεία των Εξαρτήσεων», σχετικά με την αντιμετώπιση των διαταραχών που προκύπτουν από την κατάχρηση αλκοόλ. Η κλομεθιαζόλη συστήνεται ως φάρμακο πρώτης επιλογής.*
- 7) Schied HW, Braunschweiger M, Schupmann A. (1986b) Treatment of delirium tremens in german psychiatric hospitals: results of a recent survey. Acta Psychiatr Scand Suppl 1986b, 329:153–156. : *Έρευνα βάσει ερωτηματολογίων σε όλα τα δυτικογερμανικά ψυχιατρικά νοσοκομεία , απ' όπου προκύπτει, ότι 90% των νοσοκομείων χρησιμοποιούν κυρίως την κλομεθιαζόλη για όλες τις μορφές στερητικού συνδρόμου από αλκοόλ.*
- 8) Ganzer F. Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg. Vergleich zwischen Oxazepam und Clomethiazol in der medikamentösen Behandlung des Alkoholentzugs. 2009. *Διδακτορική εργασία, η οποία στοχεύει στο να συγκρίνει τη θεραπεία με κλομεθιαζόλη έναντι της θεραπείας με οξαζεπάμη, βάσει ανασκόπησης των δεδομένων και βάσει οπισθοδρομικής μελέτης της θεραπείας που έλαβαν οι ασθενείς στο τμήμα απεξάρτησης από αλκοόλ του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου του Αμβούργου.*