

Magdalena Lasocka<sup>1</sup>, Magdalena Konopko<sup>1</sup>, Anna Basińska-Szafrańska<sup>2</sup>,  
Artur Rogowski<sup>3</sup>, Halina Sienkiewicz-Jarosz<sup>1</sup>

Received: 14.10.2020  
Accepted: 23.10.2020  
Published: 30.10.2020

## Napady drgawkowe w przebiegu alkoholowego zespołu abstynencyjnego Seizures in alcohol withdrawal syndrome

<sup>1</sup> Klinika Neurologiczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa, Polska

<sup>2</sup> Poradnia Zdrowia Psychicznego, Zespół Profilaktyki i Leczenia Uzależnień, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa, Polska

<sup>3</sup> Klinika Położnictwa i Ginekologii, Instytut Matki i Dziecka, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Halina Sienkiewicz-Jarosz, ul. Sobieskiego 9, 02-679 Warszawa, tel.: +48 22 458 25 48, e-mail: jarosz@ipin.edu.pl

### Streszczenie

Alkoholowy zespół abstynencyjny rozwija się u osób uzależnionych od alkoholu na skutek zaprzestania albo ograniczenia picia po okresie picia długotrwałego lub w dużych ilościach. Objawy odstawiennic pojawiają się najczęściej po 6–8 godzinach od ostatniego spożycia alkoholu i osiągają szczyt po 24–72 godzinach. Typowo zespół abstynencyjny objawia się drżeniem, nudnościami, wymiotami, bezsennością, pobudzeniem i nadmierną potliwością. W powikłanym zespole odstawiennym mogą wystąpić napady drgawkowe (także gromadne), stan padaczkowy, ostra psychoza oraz – gdy omamom towarzyszy dezorientacja w czasie, miejscu i sytuacji – majaczenie alkoholowe. Powikłany zespół abstynencyjny rozwija się u około 10–15% pacjentów. Napady drgawkowe w przebiegu alkoholowego zespołu abstynencyjnego wywołane są w pniu mózgu i powstają w innym mechanizmie niż klasyczne napady padaczkowe. Złotym standardem leczenia alkoholowego zespołu abstynencyjnego z napadami drgawkowymi są benzodiazepiny, które wykazują wyższą skuteczność niż inne grupy leków przeciwdrgawkowych – przede wszystkim zmniejszają częstość drgawek w pierwszych 2 dniach od odstawienia alkoholu i znacznie obniżają ryzyko zgonu. Narzędziem pomocnym w podejmowaniu decyzji o włączeniu bądź zaprzestaniu leczenia jest Clinical Institute of Withdrawal Assessment for Alcohol scale (CIWA-Ar). Należy pamiętać, że przewlekłe stosowanie benzodiazepin w profilaktyce wtórnej alkoholowych napadów padaczkowych nie jest zalecane – ze względu na potencjał uzależniający tych leków i cięższy przebieg alkoholowego zespołu abstynencyjnego ze współuzależnieniem od benzodiazepin.

**Słowa kluczowe:** alkoholowy zespół abstynencyjny, napady padaczkowe, leczenie

### Abstract

Alcohol withdrawal syndrome develops in individuals with alcohol dependence who discontinue or reduce alcohol intake after long-term or binge drinking. Withdrawal symptoms usually occur 6–8 hours after the last alcohol consumption and peak between 24–72 hours. Typical manifestations include tremor, nausea, vomiting, insomnia, agitation, and excess sweating. Complicated withdrawal syndrome may manifest with seizures (including cluster seizures), status epilepticus, acute psychosis and delirium, when hallucinations are accompanied by disorientation in time, place and situation. About 10–15% of patients develop complicated withdrawal syndrome. The seizures in alcohol withdrawal syndrome are triggered in the brain stem and have a mechanism other than that of classic epileptic seizures. Benzodiazepines, which are more effective than other classes of anticonvulsants (they primarily reduce the frequency of convulsions in the first two days after alcohol discontinuation and significantly reduce the risk of death), are the gold standard for the treatment of alcohol withdrawal syndrome. The Clinical Institute of Withdrawal Assessment for Alcohol Scale (CIWA-Ar) is a helpful tool for making decisions on treatment initiation or discontinuation. It should be noted that chronic use of benzodiazepines in the secondary prevention of alcohol withdrawal seizures is not recommended due to the addictive potential of these agents and a more severe course of alcohol withdrawal seizures with benzodiazepine co-dependence.

**Keywords:** alcohol withdrawal syndrome, epileptic seizures, treatment

## ALKOHOLOWY ZESPÓŁ ABSTYNYCYNICZNY

**A**lkoholowy zespół abstynencyjny (AZA) rozwija się u osób uzależnionych od alkoholu na skutek zaprzestania albo zmniejszenia jego spożycia po okresie picia regularnego i zwykle długotrwałego lub intensywnego (Perry, 2014). Objawy odstawiennicze pojawiają się najczęściej po 6–8 godzinach od ostatniego spożycia alkoholu i osiągną szczyt po 24–72 godzinach (Caputo *et al.*, 2019; Restel i Rola, 2014).

Według International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – ICD-10 do rozpoznania AZA konieczne jest wystąpienie przynajmniej 3 z wymienionych niżej objawów, których nie można z większym prawdopodobieństwem przypisać zaburzeniom niezwiązanym z alkoholem/innymi substancjami psychoaktywnymi, w szczególności innym zaburzeniom psychicznym lub zaburzeniom zachowania (Perry, 2014; World Health Organization: The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Diagnostic criteria for research):

- drżenie języka, powiek lub wyciągniętych rąk;
- potliwość;
- nudności lub wymioty;
- wzrost ciśnienia tętniczego lub przyspieszenie tętna;
- niepokój, pobudzenie psychoruchowe;
- ból głowy;
- bezsenność;
- ogólne złe samopoczucie, osłabienie;
- przelotne iluzje lub omamy wzrokowe, czuciowe, słuchowe;
- napady drgawkowe uogólnione.

W większości przypadków zespół odstawienny ma przebieg niepowikłany (drżenie, nudności, wymioty, bezsenność, pobudzenie, nadmierna potliwość) (Restel i Rola, 2014). W przebiegu powikłanego zespołu odstawiennego mogą wystąpić napady drgawkowe (choć wymienione w kryteriach diagnostycznych, uważane są już za powikłanie), również gromadne, stan padaczkowy, ostra psychoza (głównie halucynozja), a gdy omamom towarzyszy dezorientacja w czasie, miejscu i sytuacji – majaczenie alkoholowe (określane jako drżenne, *delirium tremens*).

Powikłany zespół abstynencyjny rozwija się u około 10–15% pacjentów (Chan *et al.*, 2009; Mennecier *et al.*, 2008; Restel i Rola, 2014), a do czynników predysponujących do powikłań należą:

- początek uzależnienia od alkoholu w młodym wieku (Habrat *et al.*, 2012);
- długi czas i znaczna intensywność spożywania alkoholu przed wystąpieniem AZA (Habrat *et al.*, 2012);
- ciężki przebieg AZA w przeszłości (Caputo *et al.*, 2019);
- pojawienie się objawów zespołu abstynencyjnego przy jeszcze stosunkowo wysokim stężeniu alkoholu we krwi (Habrat *et al.*, 2012);
- współistniejące uzależnienia od opioidów, benzodiazepin (BZD) lub barbituranów (Caputo *et al.*, 2019);

- współwystępowanie innych obciążeń, takich jak depresja, choroby serca i układu oddechowego, zapalenie trzustki, stan po urazie głowy, odwodnienie, wyniszczenie, małopłytkowość czy zaburzenia elektrolitowe (zwłaszcza hiponatremia) (Gutmane *et al.*, 2019; Habrat *et al.*, 2012; Silczuk *et al.*, 2019).

## MECHANIZM POWSTAWANIA AZA I NAPADÓW DRGAWKOWYCH W PRZEBIEGU AZA

Alkohol przyjmowany w wyższych dawkach wywiera wpływ hamujący (depresyjny) na ośrodkowy układ nerwowy (OUN). Potencjalizuje oddziaływanie kwasu gamma-aminomasłowego (GABA) na receptory GABA-A, a w szczególności na ich wariant zawierający podjednostkę delta. Receptory takie zlokalizowane są przede wszystkim w mózdzku, obszarach korowych i pniu mózgu, co tłumaczy, dlaczego zatrucie alkoholem powoduje objawy dysfunkcji głównie w obrębie tych struktur (Hughes, 2009; Rogawski, 2005). Depresyjne działanie alkoholu na OUN polega też na hamowaniu przekazywania glutaminergicznego.

W przypadku regularnej ekspozycji na alkohol układ nerwowy adaptuje się i uruchamia mechanizmy kompensacyjne, które mają utrzymać zrównoważoną aktywność OUN mimo obecności czynnika hamującego. W konsekwencji dochodzi do zmniejszenia transmisji GABA-ergicznej [prawdopodobnie w kilku torach układu GABA (Kattimani i Bharadwaj, 2013; Olsen i Liang, 2017)] oraz zwiększenia syntezy i odpowiedzi receptorowej w układzie glutaminergicznym (np. w hipokampie) (Habrat *et al.*, 2012; Restel i Rola, 2014; Wojnar, 2017).

W następstwie nagłego zaprzestania picia, a więc wstrzymania podaży substancji aktywizującej układ GABA (hamujący) przy obniżonej podstawowej aktywności tego układu, układ glutaminergiczny (pobudzający) zyskuje przewagę (Caputo *et al.*, 2019; Habrat *et al.*, 2012; Wojnar, 2017). Przejawia się ona objawami AZA, także napadami drgawek. Napady drgawkowe w przebiegu AZA wyzwalane są zazwyczaj w pniu mózgu. Strefa wyzwalania napadów drgawkowych w przebiegu AZA różni się od strefy uważanej za odpowiedzialną za napady w przebiegu padaczki (Rogawski, 2005).

## NAPADY DRGAWKOWE W PRZEBIEGU AZA

Do napadów drgawkowych, które są przejawem funkcjonalnego uszkodzenia OUN wskutek przewlekłego nadużywania alkoholu, dochodzi u około 10% pacjentów z AZA (Łukasik-Głębocka, 2014; Restel i Rola, 2014). Ryzyko wystąpienia i nasilenie napadów wzrastają wraz z liczbą przebytych epizodów AZA (Kattimani i Bharadwaj, 2013; Łukasik-Głębocka, 2014; Sellers *et al.*, 1983). Do ponad 90% napadów dochodzi w pierwszych 48 godzinach od ostatniego spożycia alkoholu (Jesse *et al.*, 2017). Typowe dla AZA są napady padaczkowe pierwotnie uogólnione,

o charakterze toniczno-klonicznym. Przebiegają z utratą świadomości, przygrzyzieniem języka i zaburzeniami zwieraczy. Obserwuje się też wydłużenie okresu ponapadowego (Kozielewicz *et al.*, 2011). W AZA zwykle obserwowany jest pojedynczy napad, mogą jednak występować napady mnogie, w szczególności napady gromadne lub stan padaczkowy (3%) (Klimaszyk *et al.*, 2020; Wojnar, 2017). Napad drgawkowy jest silnym predyktorem ciężkiego zespołu odstawiennego przebiegającego z majaczeniem (rozwija się on u 1/3 osób po napadzie padaczkowym związanym z AZA) (Wojnar, 2017). Majaczenie to stan bezpośredniego zagrożenia życia – ryzyko zgonu wynosi około 15% u nieleczonych oraz 1% u intensywnie leczonych pacjentów (Mayo-Smith *et al.*, 2004; Wojnar, 2017). Jeżeli napady są poprzedzone aurą, mają charakter ogniskowy z wtórnym uogólnieniem albo pojawiają się po upływie 48 godzin od spożycia alkoholu, można podejrzewać, że ich etiologia jest najprawdopodobniej inna niż odstawienna (padaczka idiopatyczna lub objawowa u osób z zespołem zależności alkoholowej – ZZA) (Restel i Rola, 2014).

### DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA NAPADÓW DRGAWKOWYCH W PRZEBIEGU AZA

Nawet jeśli do napadu drgawkowego dochodzi w okresie odstawienia alkoholu i spełnione są wspomniane wyżej kryteria rozpoznania AZA, należy przeprowadzić przynajmniej podstawową diagnostykę różnicową, szczególnie gdy jest to pierwszy napad w życiu pacjenta. Diagnostyka powinna obejmować co najmniej badanie tomografii komputerowej głowy, wykonywane w celu wykluczenia zmian o charakterze rozrostowym, naczyniopochodnym lub pourazowym, które mogłyby być przyczyną padaczki objawowej (Restel i Rola, 2014), albo po prostu wykluczenia zmian powstałych w następstwie napadu, które wymagałyby leczenia, zwłaszcza interwencyjnego. U osób uzależnionych od alkoholu ryzyko krwawienia do OUN wskutek urazu w przebiegu napadu drgawkowego może być zwiększone w związku ze współistniejącą małopłytkowością i koagulopatią wtórną do uszkodzenia wątroby.

Wynik badania EEG wykonywanego u chorych z AZA po napadach drgawkowych najczęściej jest prawidłowy, chyba że rozwinię się stan padaczkowy (*status epilepticus*, SE) – wtedy elektroencefalografia może pomóc w ustaleniu, czy epizod SE trwa nadal, czy już się zakończył, zwłaszcza jeśli występują jedynie subtelne objawy (Nair *et al.*, 2011). Wykonanie EEG zaleca się także w przypadku pierwszego incydentu napadowego w przebiegu AZA lub zmienionego wzorca napadów u osoby, która była wcześniej hospitalizowana z powodu alkoholowych napadów odstawiennych (celem jest tu różnicowanie z klasycznym napadem padaczkowym) (Rathlev *et al.*, 2006).

W razie podejrzenia przyjmowania przez pacjenta innych substancji psychoaktywnych należy oznaczyć ich stężenie we krwi lub w moczu.

Ze względu na przewlekły toksyczny wpływ alkoholu na organizm u osób podejrzanych o alkoholową etiologię zaburzeń można się spodziewać określonych nieprawidłowości w badaniach biochemicznych. Dodatkowe badania laboratoryjne powinny obejmować oznaczenie:

- stężenia glukozy (u chorych z zaburzeniami funkcji wątroby wtórnymi do nadużywania alkoholu dochodzi do upośledzenia glukoneogenezy, co sprawia, że są oni bardziej podatni na hipoglikemię);
  - jonogramu (hipomagnezemia i hipokalcemia mogą być objawami alkoholowego uszkodzenia wątroby i trzustki, a hiponatremia wynika ze wzrostu wydalania sodu z moczem, odwodnienia lub towarzyszącej mocznicy) (Liamis *et al.*, 2000; Wakil i Athin, 2010);
  - morfologii krwi [małopłytkowość jest wyrazem upośledzenia funkcji szpiku przez alkohol, a niedokrwistość, zwłaszcza makrocytarna (podwyższone MCV), może być wtórna zarówno do niedoborów witaminy B<sub>12</sub> i kwasu foliowego, jak i do krwawienia z przewodu pokarmowego o ostrym lub przewlekłym charakterze];
  - parametrów wątrobowych (szczególnie GGTP – jako najbardziej dynamicznego i wskazującego na niedawną intoksykację);
  - parametrów nerkowych;
  - koagulogramu;
  - markerów uszkodzenia mięśnia sercowego (stan silnego pobudzenia układu współczulnego może prowadzić do wzrostu zapotrzebowania energetycznego serca i wystąpienia zawału mięśnia sercowego; z tego powodu – a także w celu wykluczenia zaburzeń przewodnictwa i rytmu serca – niezbędne jest wykonanie badania EKG).
- U pacjentów, od których nie możemy uzyskać wiarygodnego wywiadu (np. u osób z zaburzeniami świadomości), markery laboratoryjne (zwłaszcza MCV i GGTP) pomagają uprawdopodobnić rozpoznanie AZA (Jesse *et al.*, 2017).

### LECZENIE AZA ORAZ DRGAWKOWYCH NAPADÓW ODSTAWIENNYCH

Złotym standardem leczenia AZA i napadów drgawkowych występujących w jego przebiegu są BZD. Potwierdzono ich skuteczność w profilaktyce i kontroli napadów w porównaniu z lekami przeciwdrgawkowymi i placebo (Caputo *et al.*, 2019; D'Onofrio *et al.*, 1999; Jarema, 2015; Lingford-Hughes *et al.*, 2012; Schaefer i Hafner, 2013). Benzodiazepiny zmniejszają częstość występowania drgawek w pierwszych 2 dniach od odstawienia alkoholu nawet o 84% i znacznie obniżają ryzyko zgonu (D'Onofrio *et al.*, 1999; Schaefer i Hafner, 2013). Mechanizm działania BZD polega na stymulacji receptorów GABA-A, zastępującej przerwane działanie etanolu (Habrat *et al.*, 2012; Jesse *et al.*, 2017; Wojnar, 2017).

Jak dotąd nie wykazano większej skuteczności konkretnego preparatu z grupy BZD w leczeniu AZA, a szczególnie związanych z nim napadów drgawkowych, choć donoszono o przewadze diazepamem w leczeniu umiarkowanego

lub ciężkiego zespołu abstynencyjnego (Weintraub, 2017). Ogólnie preferowane są BZD o dłuższym okresie działania (diazepam, klorazepat czy klonazepam) (Caputo *et al.*, 2019; Jarema, 2015; Lingford-Hughes *et al.*, 2012; Muncie *et al.*, 2013), zapewniają bowiem stabilne stężenie leku we krwi i nie przyczyniają się do wystąpienia zjawiska rozniecania, polegającego na nasileniu objawów AZA przy następnych epizodach (Brown *et al.*, 1988; Jarema, 2015). Zjawisko rozniecania jest wynikiem zmian bioelektrycznych w mózgu wywołanych okresowym podprogowym drażnieniem niektórych struktur (struktur podkorowych, a zwłaszcza układu limbicznego, podwzgórza i wzgórze) (Wojnar *et al.*, 1999). Klinikną manifestację zjawiska rozniecania stanowi coraz cięższy – niekiedy powikłany drgawkami i majaczeniem – przebieg kolejnych zespołów abstynencyjnych, co jest wyrazem obniżania się progu drgawkowego i zwiększonej pobudliwości układu nerwowego w wyniku powtarzających się epizodów odstawienia alkoholu (Ballenger i Post, 1978).

W przypadku zbyt dużej redystrybucji BZD (typowej dla tej grupy leków), np. do tkanki tłuszczowej, i powtarzania się napadów można rozważyć lorazepam. Ten nominalnie krótko działający (szybko eliminowany) lek wyjątkowo nie podlega redystrybucji, dlatego paradoksalnie może utrzymywać stężenie terapeutyczne we krwi dłużej niż inne BZD (Cock i Schapira, 2002; Treiman, 1989). Problemem jest jednak ograniczona dostępność formy dożylnego lorazepamu. Należy też pamiętać, że u osób starszych lub z towarzyszącą niewydolnością wątroby bezpieczniejsze jest podawanie BZD o krótszym okresie półtrwania, które mniej angażują metabolizm wątrobowy (prosty tor przemiany), a ponadto nie stwarzają zwiększonego ryzyka przedawkowania w razie spowolnienia metabolizmu wątrobowego, jak ma to miejsce w przypadku BZD długodziałających (Caputo *et al.*, 2019). Niemniej wobec małej dostępności lorazepamu diazepam także stanowi opcję terapeutyczną, a jego bezpieczeństwo i skuteczność w analizowanej grupie chorych zostały dowiedzione przez Weintrauba (2017).

## METODY DAWKOWANIA BZD U PACJENTÓW Z AZA

Istnieją różne metody dawkowania BZD w AZA. Dobór właściwego algorytmu zależy m.in. od nasilenia objawów u danej osoby. Monitorowanie objawów klinicznych ułatwiają skale służące do określenia stopnia nasilenia AZA. Dobrym narzędziem, które pozwala ocenić potrzebę wdrożenia leczenia i monitorować jego skuteczność, jest skala CIWA-Ar (Baron *et al.*, 2010; Caputo *et al.*, 2019; Jesse *et al.*, 2017; Muncie *et al.*, 2013; Sullivan *et al.*, 1989; Wojnar, 2017), oceniająca nasilenie AZA na podstawie ilościowej oceny 10 objawów (tab. 1). Wynik poniżej 10 punktów uzyskują pacjenci z łagodnym AZA, którzy nie wymagają bezwzględnej farmakoterapii, 10–18 punktów – pacjenci z umiarkowanym nasileniem zespołu abstynencyjnego, którzy kwalifikują się do leczenia, a powyżej

18 punktów – pacjenci ze znacznym nasileniem objawów lub powikłaniami AZA, wymagającymi bardziej ofensywnej terapii (Klimaszyk *et al.*, 2020).

Jednym ze schematów terapeutycznych stosowanych u pacjentów z umiarkowanym nasilonym AZA jest leczenie regulowane objawami (*symptom-triggered treatment*) – pulsacyjne podawanie BZD, ograniczone do momentów większego nasilenia objawów. Aby leczenie mogło być skuteczne, potrzebne jest ścisłe monitorowanie objawów odstawiennych przy użyciu zatwierzonego narzędzia (Baron *et al.*, 2010; Caputo *et al.*, 2019; Jesse *et al.*, 2017; Lingford-Hughes *et al.*, 2012). Metoda ta nie jest bezpieczna dla pacjentów z zaburzeniami kontaktu słowno-logicznego i z napadami odstawiennymi w wywiadzie (zdarza się, że występują one bez innych objawów charakterystycznych dla AZA) (Kattimani i Bharadwaj, 2013; Perry, 2014). Podaniem leków uprzedza się przekroczenie 10 punktów w skali CIWA-Ar (przy tendencji rosnącej próg decyzji to 8 punktów, decyzja jest podejmowana indywidualnie przez lekarza). Zwykle stosuje się diazepam w dawce 5–10 mg lub klorazepat w dawce 5–15 mg doustnie. Ocenę kliniczną powtarza się co godzinę i w razie niedostatecznej poprawy podaje się kolejną dawkę leku. Leczenie przerywa się, gdy chory uzyska wynik poniżej 10 (próg to 8 punktów) w skali CIWA-Ar. Kolejna ocena jest przeprowadzana po 4–8 godzinach w celu ewentualnego ponowienia terapii (Kattimani i Bharadwaj, 2013; Perry, 2014).

Metoda dawek podzielonych to schemat leczenia zalecany przede wszystkim u pacjentów z niepowikłanym AZA o umiarkowanym nasileniu (CIWA-Ar 10–18 pkt). Zakładany stabilny wpływ BZD ma zmniejszać ryzyko powikłań AZA, toteż jest wskazany u osób z wywiadem napadów drgawkowych lub majaczenia. To leczenie mniej agresywne od przedstawionej niżej metody nasycania i dlatego zalecane u pacjentów z chorobami towarzyszącymi (Jesse *et al.*, 2017), takimi jak niewydolność wątroby, niestabilna choroba niedokrwienna serca lub cukrzyca typu II, jak również w razie konieczności podania BZD kobiecie w ciąży (Wojnar, 2017). Metoda ta polega na stosowaniu diazepamu – lub innej BZD długodziałającej – w dawkach równomiernie podzielonych, które po opanowaniu zespołu są stopniowo odstawiane. Na przykład proponuje się diazepam w dawce 10 mg doustnie w odstępach co 6 godzin przez 24 godziny, następnie dawka zostaje zredukowana do 5 mg w odstępach co 6 godzin przez kolejne 48–96 godzin (Wojnar, 2017). Trzeba jednak pamiętać, że wobec zmienności tempa metabolizmu w populacji każdy schemat może wymagać bieżących poprawek w zależności od stanu danego pacjenta.

W leczeniu nasilonego AZA (CIWA-Ar >18 pkt) lub w profilaktyce przewidywanych powikłań stosuje się metodę intensywnego nasycania (Olsen i Liang, 2017; Sellers *et al.*, 1983). Do przeciwwskazań należą tu: obecność alkoholu we krwi, intoksykacja innymi środkami psychoaktywnymi, stan po świeżym urazie głowy, niewydolność oddechowa, choroby dróg oddechowych i niewydolność wątroby. Algorytm leczenia polega na

Data	Godz.	Godz.	Godz.	Data	Godz.	Godz.	Godz.
<b>Nudności i wymioty</b> 0 – bez nudności i wymiotów 1 – niezbyt nasilone nudności, bez wymiotów 2 3 4 – nawracające nudności 5 6 7 – ciągle nudności, częste skurcze perystaltyczne i wymioty				<b>Zaburzenia słuchowe</b> (na podstawie obserwacji; należy zapytać pacjenta, czy dźwięki, które słyszy, wydają mu się głośniejsze lub ostrzejsze niż zwykle; czy słyszy coś, co go drażni lub przeraża; czy słyszy głosy, których pochodzenia nie można uzasadnić w sposób naturalny) 0 – nie stwierdzono 1 – niewielka nadwrażliwość na bodźce dźwiękowe 2 – nadwrażliwość na bodźce dźwiękowe o miernym nasileniu 3 – nadmierna reaktywność 4 – sporadyczne omamy słuchowe 5 – żywe omamy słuchowe 6 – skrajnie nasilone omamy słuchowe 7 – ciągle omamy słuchowe			
<b>Drżenie</b> (na podstawie obserwacji; chory w pozycji z wyciągniętymi przed siebie ramionami i rozstawionymi palcami) 0 – nieuchwytnie 1 – wyczuwalne w opuszkach palców za pomocą dotyku 2 3 4 – zauważalne przy wyciągniętych rękach 5 6 7 – wybitnie nasilone, widoczne nawet bez wyciągniętych rąk				<b>Zaburzenia wzrokowe</b> (na podstawie obserwacji; należy zapytać pacjenta, czy światło w pomieszczeniu nie jest zbyt ostre; czy barwa oświetlenia wydaje mu się inna niż zwykle; czy widzi coś, co go niepokoi albo czego obecności nie można uzasadnić) 0 – nie stwierdzono 1 – niewielka nadwrażliwość 2 – nadwrażliwość o miernym nasileniu 3 – wyraźna nadwrażliwość 4 – sporadyczne omamy wzrokowe 5 – żywe omamy wzrokowe 6 – wybitnie nasilone omamy wzrokowe 7 – ciągle omamy wzrokowe			
<b>Potliwość</b> 0 – nie stwierdzono 1 – zauważalne pocenie się, dłonie wilgotne 2 3 4 – krople potu na czole 5 6 7 – zlewne poty				<b>Ból głowy, ucisk w głowie</b> (należy zapytać pacjenta, czy odczuwa ból lub ma wrażenie obręczy wokół głowy) 0 – nie występuje 1 – bardzo łagodny 2 – łagodny 3 – umiarkowany 4 – umiarkowanie nasilony 5 – silny 6 – bardzo silny 7 – skrajnie nasilony			
<b>Lęk</b> 0 – zachowanie swobodne 1 – nieznaczny lęk 2 3 4 – wyraźny lęk, czujność 5 6 7 – stan paniki				<b>Orientacja, zaburzenia świadomości</b> (należy zapytać pacjenta o aktualną datę oraz czy wie, gdzie się znajduje i kim są otaczające go osoby) 0 – w pełni zorientowany, wykonuje seryjne dodawanie 1 – nie jest pewien daty lub nie radzi sobie z seryjnym dodawaniem 2 – popełnia omyłkę w dacie o nie więcej niż 2 dni 3 – popełnia omyłkę w dacie o więcej niż 2 dni 4 – nieprawidłowa orientacja co do miejsca i osób			
<b>Pobudzenie ruchowe</b> 0 – stosowne do okoliczności 1 – nieznacznie wzmożone 2 3 4 – znaczne pobudzenie, niepokój manipulacyjny 5 6 7 – chory biega po pokoju w trakcie badania lub cały czas walczy z otoczeniem				<b>Suma</b>			
<b>Zaburzenia czuciowe</b> (zapytać o świąd, drętwienie, pieczenie, a także o wrażenie pełzania robaków pod skórą) 0 – nie stwierdzono 1 – wrażenia czuciowe jw., o niewielkim nasileniu 2 – wrażenia czuciowe jw., o miernym nasileniu 3 – dotkliwe wrażenia czuciowe 4 – sporadyczne omamy czuciowe 5 – żywe omamy czuciowe 6 – skrajnie nasilone omamy czuciowe 7 – ciągle omamy czuciowe				Suma poniżej 10 pkt – oznaczająca małe nasilenie AZA lub wystarczający stopień farmakologicznego opanowania objawów – upoważnia do odstąpienia od kolejnej dawki BZD (na podstawie tłumaczenia W. Szelenbergera, Med Prakt 1999; 5: 165).			

Tab. 1. Skala służąca do oceny nasilenia objawów alkoholowego zespołu abstynencyjnego (Clinical Institute of Withdrawal Assessment for Alcohol scale, revised version – CIWA-Ar) (Sullivan et al., 1989)

podawaniu 10–20 mg diazepamu co 1–2 godziny pod kontrolą CIWA-Ar aż do stwierdzenia nasycenia (<10 pkt), co najczęściej odpowiada lekkiej senności. Podczas nasycania ważna jest wnikliwa obserwacja stanu pacjenta. Teoretycznie po nasyceniu nie ma potrzeby podawania kolejnych dawek, ponieważ w następnych dniach

hospitalizacji działają aktywne metabolity diazepamu (Wojnar, 2017). Teoria ta sugeruje jednak stopniową readaptację układu GABA wraz z powolną eliminacją BZD. W praktyce – wobec indywidualnych i niezależnych różnic – oba procesy mogą przebiegać niesynchronicznie, co przekłada się na konieczność uzupełnienia leku.

## LECZENIE NAPADÓW DRGAWKOWYCH W PRZEBIEGU AZA

W leczeniu napadów drgawkowych w przebiegu AZA, tak jak w terapii samego zespołu abstynencyjnego, stosuje się głównie BZD. Udowodniono, że zmniejszają one ryzyko wystąpienia pierwszego i kolejnych napadów drgawkowych w trakcie jednego epizodu AZA (Muncie *et al.*, 2013).

W wytycznych British Association for Psychopharmacology (Lingford-Hughes *et al.*, 2012) eksperci proponują również stosowanie karbamazepiny – leku podobnie jak BZD efektywnego w redukowaniu ryzyka napadów drgawkowych, ale testowanego w mniejszej liczbie badań naukowych. Leczenie za pomocą karbamazepiny wydaje się dobrą alternatywą, jeżeli pacjent jest obciążony napadami ogniskowymi i padaczką, świeżym urazem głowy lub podejrzeniem krwawienia śródczaszkowego, a także w przypadku utrzymującego się podwyższonego stężenia alkoholu. Trzeba pamiętać, że karbamazepina może powodować hiponatremię lub wydłużenie odcinka QT widoczne w EKG.

Przeprowadzono wiele badań oceniających skuteczność innych leków przeciwpadaczkowych (np. fenytoiny, kwasu walproinowego, lewetiracetamu, pregabaliny) w leczeniu AZA, ale nie wykazano wyższości żadnego z nich nad BZD. Są one najczęściej stosowane w połączeniu z BZD, jako leczenie wspomagające, w terapii opornych stanów drgawkowych w przebiegu AZA (Jędrzejczak, 2011; Klimiec *et al.*, 2018; Muncie *et al.*, 2013; Restel i Rola, 2014).

Jeżeli pacjent prezentuje nasilone objawy zespołu abstynencyjnego (>10 pkt w skali CIWA-Ar) i ma dodatni wywiad w kierunku napadów abstynencyjnych, włączenie leczenia BZD jest podstawą postępowania terapeutycznego. Najbardziej odpowiednia wydaje się tu metoda dawek podzielonych. Według Amerykańskiego Towarzystwa Medycyny Uzależnień (American Society of Addiction Medicine, ASAM) w przypadku CIWA-Ar <10 punktów, a więc łagodnego przebiegu AZA, i niewielkiego ryzyka rozwoju ciężkiego lub powikłanego AZA można zastosować jedynie leczenie podtrzymujące albo karbamazepinę lub gabapentynę – przy równoczesnym monitorowaniu stanu pacjenta pod kątem ewentualnej progresji zespołu abstynencyjnego. W przypadku podwyższonego ryzyka ciężkiego przebiegu bądź powikłań (a za czynnik ryzyka można uznać napady drgawkowe w przebiegu poprzednich zespołów abstynencyjnych) także stosuje się BZD (Wong *et al.*, 2020).

W napadach drgawkowych o charakterze uogólnionym rekomendowane jest podanie diazepam w dawce 10 mg dożylnie. W razie braku skuteczności lub po wystąpieniu kolejnego epizodu drgawkowego zaleca się podanie 4 mg lorazepam dożylnie (Lingford-Hughes *et al.*, 2012) lub następnej dawki diazepam (można powtórzyć po około 10 minutach). Ze względu na ryzyko depresji ośrodka oddechowego podczas leczenia BZD należy monitorować wydolność oddechową pacjenta (Riss *et al.*, 2008). Zalecane jest podanie domięśniowe tiaminy w dawce 50–100 mg. Chory z hipoglikemią powinien otrzymać dodatkowo 100 ml

20-procentowego roztworu glukozy dożylnie (dopiero po tiaminie) (Baron *et al.*, 2010; Caputo *et al.*, 2019; Restel i Rola, 2014). W stanie padaczkowym w przebiegu AZA przy braku efektu BZD wskazane jest włączenie jednego z leków przeciwpadaczkowych drugiego wyboru we wlewie dożylnym: fenytoiny lub walproinianu (Jędrzejczak, 2011; Klimiec *et al.*, 2018). Fenytoinę podajemy w dawce 15–18 mg/kg z prędkością 50 mg/min, a wlew trwa zwykle 20 minut. Fenytoiny nie wolno rozcieńczać w roztworze glukozy, gdyż może dojść do jej wytrącenia. W trakcie wlewu konieczne są monitorowanie EKG i ocena ciśnienia tętniczego, ponieważ lek zwiększa ryzyko hipotonii i zaburzeń rytmu serca. Dawka kwasu walproinowego wynosi 25–45 mg/kg, lek podawany jest zazwyczaj w ciągu 15 minut (Klimiec *et al.*, 2018). W razie nieskuteczności należy postępować tak jak w klasycznym stanie padaczkowym i zastosować znieczulenie ogólne (tiopental, propofol, midazolam) pod kontrolą EEG aż do ustąpienia czynności napadowej w EEG (Jędrzejczak, 2011; Klimiec *et al.*, 2018; Restel i Rola, 2014).

Uzupełniając niedobory elektrolitowe, trzeba pamiętać, że choć hiponatremia zwiększa ryzyko napadów drgawkowych, nie należy uzupełniać sodu gwałtownie – ze względu na możliwość powikłań (m.in. mielinolizy mostu).

Napady drgawkowe w przebiegu zespołu odstawiennego nie wymagają włączania na stałe leczenia przeciwpadaczkowego, ponieważ cechują się specyficznym (odmiennym niż w padaczce) mechanizmem wyzwiania. W większości przypadków wraz z ewolucją zespołu i tendencją do normalizacji wrażliwości receptorów GABA-A skłonność do drgawek ustępuje, a nawrót ujawnia się dopiero po kolejnym „ciągu picia”. Profilaktyczne przepisywanie leków przeciwpadaczkowych osobom uzależnionym od alkoholu w trakcie abstynencji jest niecelowe, natomiast po wznowieniu spożywania alkoholu – dodatkowo niebezpieczne. Dochodzi bowiem albo do łączenia leków z alkoholem (objawiającego się nadmierną sennością lub sedacją, będących wynikiem depresyjnego wpływu zarówno alkoholu, jak i leków przeciwpadaczkowych na OUN – nie wspominając o negatywnym wpływie niektórych leków przeciwpadaczkowych na już upośledzoną przez alkohol funkcję wątroby), albo do nagłego ich odstawienia (co w połączeniu z obniżonym progmem drgawkowym wynikającym z nadużywania alkoholu może przyczynić się do wystąpienia napadów czy nawet stanu padaczkowego).

## PODSUMOWANIE

Napady drgawkowe w przebiegu AZA wyzwalane są w pniu mózgu i powstają w innym mechanizmie niż klasyczne napady padaczkowe. Lekami z wyboru są BZD, a w razie istnienia przeciwwskazań celowe wydaje się włączenie karbamazepiny – leku o podobnej efektywności (Lingford-Hughes *et al.*, 2012). W terapii napadów drgawkowych w przebiegu AZA preferuje się BZD o dłuższym okresie działania (np. diazepam), ponieważ zapewniają one stabilne stężenie leku we krwi, a więc lepszą kontrolę

napadów, i nie przyczyniają się do wystąpienia zjawiska rozniecania. Ze względu na potencjał uzależniający BZD i cięższy przebieg AZA ze współzależnieniem od BZD nie zaleca się stosowania tych leków w profilaktyce wtórnej alkoholowych napadów padaczkowych (Riss *et al.*, 2008) (Caputo *et al.*, 2019). Z kolei profilaktyka drgawkowych napadów odstawiennych za pomocą klasycznych leków przeciwpadaczkowych wydaje się niecelowa z uwagi na ustępowanie tendencji do drgawek po przebyciu AZA, a także ryzyko związane z łączeniem leków przeciwpadaczkowych z alkoholem albo nagłym ich odstawieniem.

### Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

### Piśmiennictwo

- Ballenger JC, Post RM: Kindling as a model for alcohol withdrawal syndromes. *Br J Psychiatry* 1978; 133: 1–14.
- Baron D, Garbely J, Boyd RL: Diagnostowanie i leczenie stanów nagłych związanych z nadużywaniem substancji psychoaktywnych. *Psychiatr Dypł* 2010; 7 (1): 55–62.
- Brown ME, Anton RF, Malcolm R *et al.*: Alcohol detoxification and withdrawal seizures: clinical support for a kindling hypothesis. *Biol Psychiatry* 1988; 23: 507–514.
- Caputo F, Agabio R, Vignoli T *et al.*: Diagnosis and treatment of acute alcohol intoxication and alcohol withdrawal syndrome: position paper of the Italian Society on Alcohol. *Intern Emerg Med* 2019; 14: 143–160.
- Chan GM, Hoffman RS, Gold JA *et al.*: Racial variations in the incidence of severe alcohol withdrawal. *J Med Toxicol* 2009; 5: 8–14.
- Cock HR, Schapira AHV: A comparison of lorazepam and diazepam as initial therapy in convulsive status epilepticus. *QJM* 2002; 95: 225–231.
- D'Onofrio G, Rathlev NK, Ulrich AS *et al.*: Lorazepam for the prevention of recurrent seizures related to alcohol. *N Engl J Med* 1999; 340: 915–919.
- Gutmane E, Suna N, Tomilova A *et al.*: Alcohol-related seizures may be associated with more severe depression, alcohol dependence syndrome, and more pronounced alcohol-related problems. *Epilepsy Behav* 2019; 91: 81–85.
- Habrat B, Waldeman W, Sein Anand J: Postępowanie w alkoholowych zespołach abstynencyjnych. *Przegl Lek* 2012; 69: 470–476.
- Hughes JR: Alcohol withdrawal seizures. *Epilepsy Behav* 2009; 15: 92–97.
- Jarema M: Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych. *Via Medica*, Gdańsk 2015.
- Jesse S, Bräthen G, Ferrara M *et al.*: Alcohol withdrawal syndrome: mechanisms, manifestations, and management. *Acta Neurol Scand* 2017; 135: 4–16.
- Jędrzejczak J: Postępowanie w stanie padaczkowym u dorosłych. *Neurol Dypł* 2011; 6 (1): 53–61.
- Kattimani S, Bharadwaj B: Clinical management of alcohol withdrawal: a systematic review. *Ind Psychiatry J* 2013; 22: 100–108.
- Klimaszek D, Kołaciński Z, Świeca K: Alkoholowy zespół abstynencyjny. In: *Interna Szczeklika – mały podręcznik 2020/21*. Medycyna Praktyczna 2020.
- Klimiec E, Słowik A, Bosak M: Praktyczne algorytmy kliniczne. Protokół leczenia stanu padaczkowego u dorosłych opracowany i stosowany na Oddziale Klinicznym Neurologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. *Med Prakt* 2018; 3: 59–63.
- Kozielewicz D, Dybowska D, Halota W: Wybrane aspekty kliniczne nadużywania alkoholu. *Med Sci Rev Hepatol* 2011; 11: 115–117.
- Liamis GL, Milionis HJ, Rizos EC *et al.*: Mechanisms of hyponatremia in alcohol patients. *Alcohol Alcohol* 2000; 35: 612–616.
- Lingford-Hughes AR, Welch S, Peters L *et al.*: British Association for Psychopharmacology, Expert Reviewers Group: BAP updated guidelines: evidence-based guidelines for the pharmacological management of substance abuse, harmful use, addiction and comorbidity: recommendations from BAP. *J Psychopharmacol* 2012; 26: 899–952.
- Łukasik-Głębocka M: Ocena alkohololemii w ostrych zatruciach etanolem i alkoholowych zespołach abstynencyjnych w zależności od stanu klinicznego i wartości wybranych parametrów biochemicznych. *Rozprawa doktorska*, Poznań 2014.
- Mayo-Smith MF, Beecher LH, Fischer TL *et al.*; Working Group on the Management of Alcohol Withdrawal Delirium, Practice Guidelines Committee, American Society of Addiction Medicine: Management of alcohol withdrawal delirium. An evidence-based practice guideline. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1405–1412.
- Menecier D, Thomas M, Arvers P *et al.*: Factors predictive of complicated or severe alcohol withdrawal in alcohol dependent inpatients. *Gastroenterol Clin Biol* 2008; 32: 792–797.
- Muncie HL Jr, Yasinian Y, Oge' L: Outpatient management of alcohol withdrawal syndrome. *Am Fam Physician* 2013; 88: 589–595.
- Nair PP, Kalita J, Misra UK: Status epilepticus: why, what, and how. *J Postgrad Med* 2011; 57: 242–252.
- Olsen RW, Liang J: Role of GABA<sub>A</sub> receptors in alcohol use disorders suggested by chronic intermittent ethanol (CIE) rodent model. *Mol Brain* 2017; 10: 45.
- Perry EC: Inpatient management of acute alcohol withdrawal syndrome. *CNS Drugs* 2014; 28: 401–410.
- Rathlev NK, Ulrich AS, Delanty N *et al.*: Alcohol-related seizures. *J Emerg Med* 2006; 31: 157–163.
- Restel M, Rola R: Napady padaczkowe i padaczka u osób z zespołem zależności alkoholowej. *Neurol Dypł* 2014; 9 (5): 41–49.
- Riss J, Cloyd J, Gates J *et al.*: Benzodiazepines in epilepsy: pharmacology and pharmacokinetics. *Acta Neurol Scand* 2008; 118: 69–86.
- Rogawski MA: Update on the neurobiology of alcohol withdrawal seizures. *Epilepsy Curr* 2005; 5: 225–230.
- Schaefer TJ, Hafner JW: Are benzodiazepines effective for alcohol withdrawal? *Ann Emerg Med* 2013; 62: 34–35.
- Sellers EM, Naranjo CA, Harrison M *et al.*: Diazepam loading: simplified treatment of alcohol withdrawal. *Clin Pharmacol Ther* 1983; 34: 822–826.
- Silczuk A, Habrat B, Lew-Starowicz M: Thrombocytopenia in patients hospitalized for alcohol withdrawal syndrome and its associations to clinical complications. *Alcohol Alcohol* 2019; 54: 503–509.
- Sullivan JT, Sykora K, Schneiderman J *et al.*: Assessment of alcohol withdrawal: the revised Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol scale (CIWA-Ar). *Br J Addict* 1989; 84: 1353–1357.
- Treiman DM: Pharmacokinetics and clinical use of benzodiazepines in the management of status epilepticus. *Epilepsia* 1989; 30 Suppl 2: S4–S10.
- Wakil A, Athin SL: Serum sodium disorders: safe management. *Clin Med (Lond)* 2010; 10: 79–82.
- Weintraub SJ: Diazepam in the treatment of moderate to severe alcohol withdrawal. *CNS Drugs* 2017; 31: 87–95.
- Wojnar M, Bizoń Z, Wasilewski D: Assessment of the role of kindling in the pathogenesis of alcohol withdrawal seizures and delirium tremens. *Alcohol Clin Exp Res* 1999; 23: 204–208.
- Wojnar M (ed.): *Medyczne aspekty uzależnienia od alkoholu*. Państwowa Agencja Rozwiązywania Problemów Alkoholowych, Warszawa 2017.
- Wong J, Saver B, Scanlan JM *et al.*: The ASAM clinical practice guideline on alcohol withdrawal management. *J Addict Med* 2020; 14 (3S Suppl 1): 1–72.
- World Health Organization: The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Diagnostic criteria for research. F10–F19: Mental and behavioural disorders due to psychoactive substance use. 9–10. Available from: [https://www.who.int/substance\\_abuse/terminology/ICD10ResearchDiagnosis.pdf?ua=1](https://www.who.int/substance_abuse/terminology/ICD10ResearchDiagnosis.pdf?ua=1).