

Αλκοόλ

Henry R. Kranzler, M.D.
Clifford M. Knapp, Ph.D.
Domenic A. Ciraulo, M.D.

Το αλκοόλ επηρεάζει ποικίλα νευροδιαβιβαστικά συστήματα, περιλαμβανομένων σχεδόν όλων των μειζόνων συστημάτων που έχουν συνδεθεί με ψυχιατρικά συμπτώματα (Lovinger and Roberto 2013). Αυτή η ετερογένεια των επιδράσεων εξηγεί, εν μέρει τουλάχιστον, γιατί η χρόνια βαριά χρήση αλκοόλ συνήθως συσχετίζεται με πολλά διαφορετικά ψυχιατρικά συμπτώματα (Kranzler and Tinsley 2004). Το αλκοόλ μεταβάλλει την απορρόφηση και τον μεταβολισμό θρεπτικών συστατικών και η χρόνια βαριά χρήση αλκοόλ μπορεί να προκαλέσει διαταραχή στον ενδιάμεσο μεταβολισμό και να οδηγήσει σε ποικίλες καταστάσεις έλλειψης θρεπτικών συστατικών. Η κατάχρηση αλκοόλ έχει, επίσης, ως αποτέλεσμα τόσο την ψυχολογική όσο και τη σωματική εξάρτηση, ενώ η απότομη διακοπή προκαλεί καταστάσεις στέρησης. Παρ' όλο που το πιο συχνό αποτέλεσμα της απότομης διακοπής της χρήσης αλκοόλ είναι ένα χωρίς επιπλοκές σύνδρομο στέρησης, επίσης μπορεί να προκύψουν σοβαρές επιπτώσεις. Σε έναν ασθενή με μείζον ιατρικό πρόβλημα, η σοβαρή στέρηση –που μπορεί να περιλαμβάνει τονικοκλονικούς σπασμούς, ψευδαισθήσεις και τρομώδες ντελίριο– μπορεί να επιφέρει τον θάνατο.

Επιδημιολογία της χρήσης αλκοόλ, της βαριάς χρήσης αλκοόλ και των διαταραχών χρήσης αλκοόλ

Η κατανάλωση αλκοόλ συμβαίνει σε ένα συνεχές και τα πρότυπα χρήσης ποικίλουν σημαντικά μεταξύ των ατόμων, χωρίς να υπάρχει σαφές διαχωριστικό όριο μεταξύ «κοινωνικής» ή «μέτριας» χρήσης και «προβληματικής» ή «επιβλαβούς» χρήσης (Babor et al. 1987). Παρ' όλα αυτά, καθώς η μέση ποσότητα χρήσης και η συχνότητα τοξίκωσης αυξάνονται, φαίνεται ότι τα σχετιζόμενα ιατρικά και ψυχοκοινωνικά προβλήματα αυξάνονται επίσης (Kranzler et al. 1990). Στο DSM-IV (American Psychiatric Association 1994), η πιο συχνά αναγνωρισμένη ομάδα ανθρώπων που επηρεάζονται από προβλήματα σχετικά με το αλκοόλ είναι αυτοί με κατάχρηση ή εξάρτηση από το αλκοόλ. Μία λιγότερο εξέχουσα, αλλά πιο πολυάριθμη, ομάδα αποτελείται από άτομα που αναφέρονται ως άτομα με προβληματική ή επιβλαβή χρήση, που δεν πληρούν τα κριτήρια για εξάρτηση από το αλκοόλ. Στο DSM-5, η κατάχρηση και η εξάρτηση από αλκοόλ έχουν αντικατασταθεί από μία μόνο κατηγορία, αυτή των διαταραχών χρήσης αλκοόλ (American Psychiatric Association 2013). Αυτό είναι πιθανόν να οδηγήσει σε καταστάσεις για τις οποίες δεν είχε τεθεί επισήμως διάγνωση (π.χ. άτομα με σχετιζόμενα με το αλκοόλ προβλήματα αλλά χωρίς διάγνωση κατά DSM-IV), στις οποίες δίνεται η διάγνωση μιας διαταραχής χρήσης αλκοόλ στο DSM-5 (Peer et al. 2012).

Στην εθνική έρευνα του 2009 για τη Χρήση Ουσιών και την Υγεία (NSDUH, Substance Abuse and Mental Health Services Administration 2010), η πλειονότητα του αμερικανικού πληθυσμού ηλικίας 12 ετών και άνω (51,9% ή 130,6 εκατομμύρια άτομα) ανέφεραν κατανάλωση αλκοόλ τον μήνα πριν από τη συνέντευξη. Σχεδόν ένα τέταρτο αυτών των ατόμων (23,7% ή 59,6 εκατομμύρια άτομα) ενεπλάκησαν σε βαριά επεισοδιακή χρήση αλκοόλ (πέντε ή περισσότερα ποτά στην ίδια περίσταση) τουλάχιστον μία φορά σε αυτό το χρονικό διάστημα. Βαριά χρήση αλκοόλ (πέντε ή περισσότερα ποτά σε πέντε διαφορετικές περιστάσεις κατά τη διάρκεια του μήνα) αναφέρθηκε από το 6,8% του πληθυσμού ή 17,1 εκατομμύρια άτομα. Ο επιπολασμός της τρέχουσας χρήσης αλκοόλ αυξήθηκε με την ηλικία μέχρι την ηλικιακή ομάδα 21–25 ετών, όπου κορυφώθηκε στο 70,2%. Αυτή είναι, επίσης, η ηλικιακή ομάδα για την οποία τα ποσοστά τόσο βαριάς επεισοδιακής χρήσης αλκοόλ (46,5%) όσο και βαριάς χρήσης αλκοόλ (16%) κορυφώθηκαν.

Η ίδια έρευνα (Substance Abuse and Mental Health Services Administration 2010) έδειξε, επίσης, ότι ήταν πιθανότερο να πίνουν αλκοόλ οι άνδρες συγκριτικά με τις γυναίκες (57,6% έναντι 46,5%). Υπήρχαν ακόμη φυλετικές/εθνοτικές διαφορές στη συμπεριφορά χρήσης αλκοόλ. Το 56% των λευκών ανέφεραν χρήση αλκοόλ κατά τη

διάρκεια του προηγούμενου μήνα και ακολουθούνταν από άτομα που ανέφεραν ότι ανήκαν σε δύο ή περισσότερες φυλές (47,6%), Αφροαμερικανούς (42,8%), ισπανόφωνους (41,7%), άτομα αστατικής καταγωγής (37,6%) και Αμερικανούς-Ινδιάνους/γηγενείς της Αλάσκα (37,1%). Η βαριά επεισοδιακή χρήση αλκοόλ ήταν πιο συχνή μεταξύ των ισπανόφωνων (25,0%) και ακολουθούσαν οι λευκοί (24,8%), οι Αμερικανοί-Ινδιάνοι/γηγενείς της Αλάσκα (22,2%), οι Αφροαμερικανοί (19,8%) και οι Ασιάτες (11,1%).

Αρκετές, μεγάλης κλίμακας, μελέτες στην κοινότητα, που διενεργήθηκαν από το 1980, έχουν παράσχει εκτιμήσεις του διά βίου επιπολασμού και του επιπολασμού του περασμένου έτους για τις διαταραχές χρήσης αλκοόλ στον γενικό πληθυσμό. Για παράδειγμα, η Εθνική Μελέτη Συννόσησης (National Comorbidity Survey, NCS), μία αντιπροσωπευτική έρευνα σε νοικοκυριά περισσοτέρων των 8.000 ατόμων ηλικίας 15–54 ετών, διενεργήθηκε για να εκτιμήσει τις διά βίου διαταραχές χρήσης αλκοόλ και τις διαταραχές χρήσης αλκοόλ του περασμένου έτους χρησιμοποιώντας τα κριτήρια του DSM-III-R (American Psychiatric Association 1987). Η μελέτη εκτίμησε ότι ο διά βίου επιπολασμός της κατάχρησης και της εξάρτησης από το αλκοόλ για τους ενηλίκους ηλικίας 18–54 ετών ήταν 9,4% και 14,1%, αντιστοίχως. Μαζί, αυτά τα δεδομένα δείχνουν ότι περισσότεροι από ένας στους πέντε νέους προς μέσης ηλικίας ενηλίκους στις Ηνωμένες Πολιτείες πληρούσε τα κριτήρια για μία διά βίου διαταραχή χρήσης αλκοόλ (Kessler et al. 1997). Τα ποσοστά επιπολασμού 12 μηνών για την κατάχρηση και την εξάρτηση από αλκοόλ ήταν 2,5% και 4,4%, αντιστοίχως (Kessler et al. 1997).

Το 1992, η Εθνική Μακροχρόνια Επιδημιολογική Μελέτη για το Αλκοόλ (National Longitudinal Alcohol Epidemiologic Survey, NLAES), βασισμένη σε συνεντεύξεις με ένα εθνικό δείγμα πιθανοτήτων από νοικοκυριά περισσοτέρων των 43.000 ενηλίκων ηλικίας 18 ετών και άνω, έδειξε ότι ο επιπολασμός 1 έτους των διαταραχών χρήσης αλκοόλ, σύμφωνα με το DSM-IV, ήταν 7,4% (δηλ. 3,0% για την κατάχρηση αλκοόλ και 4,4% για την εξάρτηση από αυτό) (Grant et al. 1994, 2000). Η Εθνική Επιδημιολογική Έρευνα για το Αλκοόλ και τις Συναφείς Καταστάσεις (National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions, NESARC), επίσης μία έρευνα με βάση την κοινότητα σε περισσότερα από 43.000 άτομα (Grant et al. 2004a), επέτρεψε μία εκτίμηση των τάσεων για τον επιπολασμό και τα χαρακτηριστικά των διαταραχών χρήσης αλκοόλ, επειδή η NESARC χρησιμοποίησε μεθόδους πολύ παρόμοιες με αυτές του 1992 στην έρευνα NLAES. Η NESARC έδειξε επιπολασμό 12 μηνών 4,7% για την κατάχρηση αλκοόλ και 3,8% για την εξάρτηση από το αλκοόλ, έτσι ένας εκτιμώμενος συνολικός αριθμός 17,6 εκατομμυρίων ενηλίκων Αμερικανών είχαν μία διαταραχή χρή-

σης αλκοόλ το διάστημα 2001–2002. Ο επιπολασμός της κατάχρησης αλκοόλ στη NESARC ήταν σημαντικά αυξημένος έναντι αυτού που είχε καταγραφεί στη NLAES, ενώ ο επιπολασμός της εξάρτησης από αλκοόλ ελαττώθηκε σημαντικά κατά τη 10ετή περίοδο μεταξύ των δύο ερευνών.

Σε συμφωνία με τη συμπεριφορά χρήσης αλκοόλ, δεδομένα του επιπολασμού σε εθνικό επίπεδο δείχνουν, επίσης, ότι τα ποσοστά των διαταραχών χρήσης αλκοόλ ποικίλλουν με την ηλικία, το φύλο, τη φυλή/εθνικότητα, την κοινωνικο-οικονομική κατάσταση και τη γεωγραφική τοποθεσία. Ο επιπολασμός των διαταραχών χρήσης αλκοόλ έχει σταθερά φανεί ότι είναι υψηλότερος μεταξύ ανδρών παρά γυναικών κατά τουλάχιστον δύο φορές (Grant et al. 1994, Grant et al. 2004a, Kessler et al. 1997, Substance Abuse and Mental Health Services Administration 2010). Ο υψηλότερος επιπολασμός της κατάχρησης και της εξάρτησης από αλκοόλ συμβαίνει μεταξύ νέων ενηλίκων, με τα ποσοστά να παρουσιάζουν σταδιακή πτώση, καθώς η ηλικία αυξάνεται.

Φαρμακολογία της αιθανόλης και η σχέση της με την ανάπτυξη φαρμάκων

Φαρμακοκινητική της αιθανόλης

Απορρόφηση και κατανομή

Το αλκοόλ, ή πιο ειδικά η αιθανόλη, απορροφάται τόσο από τον στόμαχο όσο και από το δωδεκαδάκτυλο. Όταν καταναλώνεται ένα αλκοολούχο ποτό μαζί με φαγητό, το φαγητό αραιώνει τη συγκέντρωση αιθανόλης στον στόμαχο και καθυστερεί το πέρασμα στο δωδεκαδάκτυλο, επιβραδύνοντας την απορρόφηση και ελαττώνοντας τις υποκειμενικές επιδράσεις του αλκοόλ. Το φαγητό καθυστερεί και ελαττώνει την κορυφαία συγκέντρωση της αιθανόλης στο αίμα και ελαττώνει το συνολικό ποσό αιθανόλης που φθάνει στη συστηματική κυκλοφορία. Η απορρόφηση της αιθανόλης είναι ταχύτατη, όταν υπάρχει γρήγορη κένωση του στομάχου, όπως στην κατάσταση νηστείας, αλλά τα αλκοολούχα ποτά υψηλής συγκέντρωσης σε αλκοόλ, όπως τα απεσταγμένα ποτά, μπορούν να προκαλέσουν πυλωρόσπασμο και να καθυστερήσουν την κένωση.

Η αιθανόλη κατανέμεται ταχέως, με τις συγκεντρώσεις στο σωματικό ύδωρ να είναι 10 φορές υψηλότερες από αυτές στο λίπος του σώματος. Οι ιστοί με τη μεγαλύτερη παροχή αίματος παρέχουν ισοζύγιο πιο γρήγορα με την αρτηριακή κυκλοφορία του αίματος. Λίγο μετά από τη λήψη αλκοόλ, η συγκέντρωση αιθανόλης στον εγκέφαλο είναι υψηλότερη από τη φλεβική συγκέντρωση.

Περίπου 5–10% της αιθανόλης απεκκρίνεται αμετάβλητο στην αναπνοή και στα ούρα. Η αναλογία αιθανόλης αίματος προς αναπνοής

είναι 2.000 προς 1, μία σημαντική σχέση που επιτρέπει τον καθορισμό των επιπέδων αλκοόλ στο αίμα από τον εκπνεόμενο αέρα, παρέχοντας τη βάση για τη χρήση μετρήσεων του αλκοόλ στην αναπνοή για κλινικές, ερευνητικές και ιατροδικαστικές εφαρμογές.

Μεταβολισμός

Η πρωταρχική οδός του ηπατικού μεταβολισμού της αιθανόλης είναι η οξείδωση σε ακεταλδεϋδη και κατόπιν σε οξεικό οξύ (Εικόνα 1-1). Το οξεικό οξύ εισέρχεται στον κύκλο του κιτρικού οξέος του Krebs ως ακετυλοσυνένζυμο A, παρέχοντας ενέργεια στο κύτταρο. Τρία διαφορετικά ενζυμικά συστήματα είναι ικανά για την οξείδωση της αιθανόλης: η αλκοολική αφυδρογονάση (ADH), η καταλάση και το μικροσωμιακό σύστημα οξείδωσης της αιθανόλης [ιδιαιτέρως το ένζυμο 2E1 στο σύστημα του κυτοχρώματος P450 (CYP2E1) στα άτομα με βαριά χρήση αλκοόλ]. Η αλδεϋδική αφυδρογονάση (ALDH) είναι το υπεύθυνο ένζυμο για τον μεταβολισμό της ακεταλδεϋδης, του πρώτου παραγώγου κατά την οξείδωση της αιθανόλης. Λειτουργικοί πολυμορφισμοί των γονιδίων που κωδικοποιούν την ADH, την ALDH και το CYP2E1 έχουν σημασία για τη μεταβολή του κινδύνου για την ανάπτυξη εξάρτησης από το αλκοόλ και νοσημάτων που σχετίζονται με την αιθανόλη.

Η γαστρική ADH, επίσης, μεταβολίζει την αιθανόλη και τα χαμηλότερα επίπεδα αυτού του ενζύμου στις γυναίκες μπορεί να ευθύνονται για τις υψηλότερες συγκεντρώσεις αιθανόλης στο αίμα στις γυναίκες παρά στους άνδρες δεδομένων ισοδύναμων ποσοτήτων αλκοόλ (Frezza et al. 1990), παρ' όλο που μία μελέτη των Lai et al. (2000) δεν αναπαρήγαγε το εύρημα. Επιπλέον, σε σύγκριση με τις γυναίκες, οι άνδρες μπορεί να έχουν υψηλότερη δραστηριότητα ηπατικής ADH (Chrostek et al. 2003). Σε μία μελέτη, ο απόλυτος ρυθμός απέκκρισης του αλκοόλ (γραμμάρια ανά ώρα) ήταν υψηλότερος στους άνδρες παρά στις γυναίκες, αλλά ήταν ίσος για άνδρες και γυναίκες όταν γινόταν στάθμιση για το βάρος του ήπατος (Dettling et al. 2007).

Οι τάξεις I–III της ADH είναι παρούσες στο ήπαρ και η ADH τάξης IV στον στόμαχο. Υπάρχουν υπότυποι κάθε τάξης. Διαφορετικές μοριακές μορφές της ADH ποικίλλουν σημαντικά στις φαρμακοκινητικές τους ιδιότητες και, μαζί με τους υποτύπους ALDH, υπήρξαν μεταξύ των πρώτων γενετικών παραγόντων κινδύνου που συνδέθηκαν με την εξάρτηση από αλκοόλ. Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες των ενζύμων επηρεάζουν τον ρυθμό του μεταβολισμού. Ο ταχύς μεταβολισμός της αιθανόλης σε ακεταλδεϋδη και ο διαταραγμένος μεταβολισμός της ακεταλδεϋδης σε οξεικό οξύ οδηγούν στη συσσώρευση αυτού του μεταβολίτη, που με τη σειρά του οδηγεί σε δυσάρεστες φυσιολογικές επιδράσεις («αντιδραση flushing»).

Ο επιπολασμός των ενζύμων με διαφορετικές φαρμακοκινητικές