

Alkol Aşermesi, Glutamat ve Akamprosot

Cüneyt Evren¹

Doç. Dr., Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Alkol ve Madde Araştırma, Tedavi ve Eğitim Merkezi (AMATEM), İstanbul - Türkiye

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Doç. Dr. Cüneyt Evren, İcadiye Cad. Menteş Sok., Selçuk Apt. 1/17, Kuzguncuk, Üsküdar 34674 İstanbul - Türkiye
Elektronik posta adresi / E-mail address: cuneytevren@yahoo.com, cuneytevren@hotmail.com
Telefon / Phone: +90-212-409-1515, Faks / Fax: +90-212-660-0026

GİRİŞ

Alkol bağımlılığı sık görülen bir bozukluktur. Morbidite ve mortalitenin önlenabilir nedenleri arasında tüm dünyada 5., ABD’de 3. sırada yer alır (1). Alkol bağımlılığı, yüksek miktarda alkol tüketimi ve araya giren ayıklık dönemleri döngüsü ile karakterizedir. Psikolojik ve sosyal boyutlarına rağmen alkol bağımlılığı, temelde, diyabet ve hipertansiyon gibi depresmelerle seyreden diğer medikal hastalıklara benzer özellikler gösteren bir beyin hastalığıdır. Bu nedenle, psikososyal terapiye eşlik eden bir farmakolojik tedavi olmadan klinik gidiş iyi değildir ve hastaların %70’e kadar olan bir bölümü ilk yıl içinde alkol kullanımına geri döner (2,3).

Depreşme, ayıklık döneminden sonra kontrol edilemeyen alkol kullanımına dönüş olarak tanımlanabilir ve hastalığın en önemli parçasıdır. Bu nedenle, depreşme yeni tedavilerin önemli bir hedefi olmuştur. Geçtiğimiz 20 yılda depreşmelerin önlenmesinde farmakoterapinin rolü gittikçe belirgin hale gelmiştir (4). Alkol bağımlılığı, aşerme ve alkol kullanımı üzerindeki denetim kaybının temel unsurlar olduğu, kronik ve depreşmelerle giden bir hastalıktır. Bu nedenle, alkol bağımlılığının farmakoterapisindeki son gelişmeler ayıklık oranını arttırabilmek için aşerme fenomenini hedeflemektedir.

Bağımlılığın Nörobiyolojisi ve Glutamat

Kötüye kullanılan maddelerin ödüllendirici ve pekiştirici etkilerinin altında yatan nörobiyolojik substratlarla ilgili araştırmalar, ventral tegmental alanda yer alan ve

rostral olarak nükleus akumbens, amigdala ve frontal korteks gibi limbik ve önbeyin bölgelerine yayılan dopaminerjik nöronlardan oluşan mezolimbik dopamin ödül sistemine odaklanmıştır (5).

Opioid, GABA, serotonin ve glutamat gibi diğer nörotransmitter sistemleri de bağımlılık sürecinde rol oynamaktadır. Son 20 yılda, eksitator aminoasit olan glutamatın, madde bağımlılığı ve alkolizmde diğerlerinden daha önemli bir rol oynadığına dair kanıtların çarpıcı biçimde arttığı görülmektedir. Bütün kötüye kullanılan ilaçlar farklı mekanizmalarla da olsa glutamaterjik iletimi değiştiriyor gibi gözükmektedir. Glutamaterjik iletimdeki değişiklikler beyinde, madde arama davranışının ve madde ile ilişkili anıların devamlılığına ve tekrarlamasına yol açtığı düşünülen uzun süreli nöroplastik değişikliklere neden olmaktadır. Genel olarak, glutamaterjik iletimin zayıflaması madde ile ilişkili ödül, pekiştirme ve depreşme benzeri davranışları azaltırken, diğer taraftan glutamaterjik iletimin güçlenmesi madde arama davranışının ortadan kalkmasına yardımcı olur (6).

Akamprosot ve Etki Mekanizması

Günümüzde alkolizmin tedavisinde kullanılmakta olan maddelerden bir tanesi de akamprosattır. Akamprosot, Avrupa’da 20 yıldan uzun bir süredir reçetelendirilen, Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı tarafından 2003’te, FDA tarafından 2004 yılında onaylanan bir sentetik glutamat reseptör agonistidir.

Akamprosotun başlıca nörokimyasal etkileri NMDA

glutamat reseptör antagonizması ile açıklanmıştır (7,8). NMDA glutamat reseptör antagonizması, kronik alkol kullanımı ile bozulan eksitator ve inhibitör nörotransmisyon dengesini tekrar düzenlemektedir (9). Ayrıca son zamanlarda, akamprosatin metabotropik-5 glutamat reseptörlerinde (mGluR5) glutamat nörotransmisyonunu düzenlediği de öne sürülmüştür (10). Akamprosatin alkol yoksunluğu sırasında nukleus akumbenste dopamin hiperekstabilitesini (11,12) ve genel olarak nöronal eksitabiliteyi azalttığı gösterilmiştir (13,14). Bir manyetik rezonans görüntüleme çalışmasında, akamprosatin insanlarda N-asetilspartat ve glutamattan zengin beyin bölgelerinde aktiviteyi azalttığına ve böylece glutamat nörotransmisyonunu düzenlediğine dair kanıtlar elde edilmiştir (15). Nöron ağları üzerindeki in vivo çalışmalarda akamprosatin, düşük konsantrasyonlarda glutamat/NMDA reseptörlerinde, daha yüksek konsantrasyonlarda GABA-A reseptörlerinde olmak üzere farklı etkileri olduğu ileri sürülmektedir (16). Akamprosatin bir NMDA reseptör düzenleyicisi olduğu ve GABA ile glutamat sistemlerindeki dengesizliği düzelttiğine dair genel bir görüş birliği olsa da, farklı konsantrasyonlarda ya da beynin farklı bölgelerinde reseptör dağılımına ve/veya reseptör alt tipine bağlı olarak farklı etkileri olabilir (9).

Günlük Doz, Yan Etkiler ve Kontraendikasyon

Akamprosatin oral biyoyararlanımının düşük olması nedeniyle, etkinlik sağlayabilmek için yüksek dozlarda kullanılması (tipik olarak günlük 2-3 g aralığında) gereklidir. Hem gönüllüler (17) hem de alkol bağımlılığı olanlarla (18) yapılan laboratuvar çalışmaları, akamprosatin görece güvenli olduğunu ve en önemli yan etkilerinin, özellikle de nispeten yüksek dozlarda (3 g/gün) diyare, sinirlilik ve yorgunluk olduğunu göstermiştir. Akamprosatin değişmeden böbreklerden atıldığı için hepatotoksitesite riski yoktur, ancak böbrek yetmezliği olanlarda dikkatle kullanılmalıdır (17,18). Serum kreatinin düzeyi 120 µmol/L'nin üzerinde olan hastalarda ise kontraendikedir. Pediatrik (18 yaşından küçük), geriatrik (65 yaşından büyük) ve hamile (Hamilelik kategorisi B) hastalarda kullanımı için yeterli klinik veri olmadığından, kullanımı önerilmemektedir.

Akamprosatin alkol ile önemli bir etkileşimi yoktur.

Son zamanlarda akamprosatin alkolle ilişkili uyarılar karşısında kalp hızı yanıtını azalttığı, ancak kortizoldeki artışı ya da subjektif aşermeyi azaltmadığı gösterilmiştir. Bu bulgu akamprosatin, ayık alkol bağımlılarında depresme için yüksek riskli durumlarla karşı karşıya kalındığında, otonomik düzensizlik ile baş etmede yardımcı olabileceğini düşündürmektedir (4).

Aşerme Tipleri ve Akamprosatin Aşerme Üzerine Etkileri

Alkol arayışı ve depresmenin, 'ödül aşermesi' ile ilişkili olan pozitif pekiştiriciler ya da 'rahatlama aşermesi' ile ilişkili olan negatif pekiştiriciler tarafından yönlendirildiği söylenebilir (19). Ödül aşermesi, alkolün olumlu etkilerine duydukları istek nedeniyle alkol kullanan kişileri kapsar. Bu kişiler genelde dışa dönük, yenilik arayışı ya da heyecan arayışı olanlar değil, opioiderjik/dopaminerjik sistem ile ilişkili nörotransmitter kimyasal ödül arayışı olan kişilerdir. Verheul ve arkadaşları (20) bu kategoridekilerin, düşük düzeydeki kortikal uyarılmışlığı telafi etmek için sürekli ödül arayışı içinde olduğunu öne sürmüştür.

'Rahatlama aşermesi', gerilimi ya da uyarılmışlığı rahatlatmak için alkol kullanan kişileri kapsar. Verheul ve arkadaşları (20) bu tiplerle ilişkili kişileri strese karşı tepkisel, yani "hem dışsal stresör olaylara hem de içsel fizyolojik uyarılmalara karşı anksiyöz duyarlılığa" sahip kişiler olarak tanımlamıştır. Bu kişilerin nörobiyolojik anlamda artmış eksitator ya da glutamaterjik nörotransmisyon, azalmış inhibitör ya da GABAerjik nörotransmisyon veya her ikisine bağlı olarak nöral hiperekstabilite gösterdiği hipotez edilmektedir (20). Alkolizm için onay almış santral etkili olan iki ilaçtan ne naltrekson ne de akamprosatin doğrudan stresle uyarılan aşermeyi hedef almaz, ancak akamprosatin 'rahatlama aşermesi'ni hedef aldığı öne sürülmüştür (21).

Weinstein ve arkadaşları (22) kontrolsüz bir pilot çalışmanın ön sonuçlarıyla, akamprosatin uyarının tetiklediği kendi bildirimli aşermeyi ve alkolle ilişkili uyarana cevap zamanını değiştirdiğini ileri sürmüştür. Ayrıca Agelink ve arkadaşları (23), akamprosatin ile tedavi edilen ayık alkoliklerde otonomik nörokardiyak dengenin iyileştiğini, bu kişilerde nörokardiyak vagal

fonksiyon bozukluklarının daha az görüldüğünü bildirmiştir.

Alkol alımını (ilk içki) ve alkolle ilişkili koşullu uyarıları takiben oluşan mezolimbik aktivasyonun depresyona giden ana yolu oluşturduğuna dair kanıtlar vardır (24). Klinik veriler, akamprosot ile tedavi edilmiş hastalarda alkollü bir içkiyi takiben oluşan aşermenin daha az olduğunu kanıtlamaktadır (25). Sonuçlar akamprosotun, plasebo ile tedavi edilen hastalara göre, ilk alkol alımına bağlı subjektif aşermeyi (alcohol priming) azalttığını göstermiştir. Ayrıca akamprosot alkole bağlı yüksek kan kortizol seviyelerini düşürmüştür. Son olarak da, akamprosot plazma seviyesi ile ilk alkol alımını takiben oluşan alkol aşermesi arasında negatif korelasyon olduğu görülmüştür. Akamprosotun, uyarıcı reaktivitesi ya da ilk alkol alımının ödüllendirici ya da sedatize edici etkisi üzerinde herhangi bir etkisi olmamıştır. Bu sonuçlar, akamprosotun alkol bağımlılığındaki terapötik etkisini, alkole kaymayı takiben oluşan içme isteğini azaltarak sağladığı potansiyel bir mekanizmanın varlığını düşündürmektedir. Bunlara ek olarak, ayık alkol bağımlısı hastaların uyarılara maruz bırakıldığı bir çalışmada, akamprosot ile tedaviyi takiben uyarana bağlı fizyolojik reaktivitede (örn. kalp atım hızı) azalma görülmüştür (4).

Bazı araştırmacılar akamprosotun, özellikle stres, anksiyete ve yoksunluk sistemlerinin (rahatlama aşermesi) glutamaterjik ve GABA-erjik disregülasyonu ile oluşan ve bu nedenle, otonomik sinir sistemi reaksiyonlarının eşlik ettiği aşerme üzerinde spesifik olarak etkili olduğu hipotezini ileri sürmüşlerdir (20,26). Ayık alkol ve madde kötüye kullanımı olan hastalarda stres depresyona neden olan ana faktördür. Metabotropik glutamat reseptörlerinin (mGluRs) stresle ilişkili madde kullanımı ve madde arayışında rolü olduğuna dair giderek artan kanıtlar vardır (27).

Etkinlikle İlgili Klinik Çalışmalar

Akamprosotun alkol bağımlılarında depresyona insidansını azaltmadaki klinik etkinliği ile ilgili ilk bildirimler 1980'lerin ortalarında yayınlanmıştır (28). Akamprosotun alkol bağımlılığı tedavisindeki etkinliğine dair çoğu klinik kanıt, bir dizi Avrupa çalışmasından

kaynaklanmaktadır. Mann ve arkadaşları (29) 2004'te, 4087 alkol bağımlısı hastayı içeren 17 çalışmanın meta-analizini yayınlamıştır. Bu bildirimde, 6 aylık sürekli ayıklık oranlarının plasebo alanlardakinden daha fazla olduğu (akamprosot, %36.1; plasebo, %23.4; rölatif yarar, 1.47; %95GA = 1.29–1.69; $p < 0.001$) belirtilmiştir. Akamprosot ve plasebo arasındaki başarı oranının havuzlanmış farkı %13.3'tü (%95GA = %7.8–18.7) ve tedavi edilmesi gereken kişi sayısı 7.5'ti. Yaklaşık olarak aynı zamanda yapılan başka bir meta-analizde benzer sonuçlar elde edilmiştir (30). Genel olarak, akamprosotun yoğun alkol kullanımı olmayan gün yüzdesini artırmak için etki boyutu küçüktür (0.14) (31) ve yoğun içmeye depresyona azaltmak içinse 0.23'tür (32). Erken dönemdeki çalışmalarda, tanı ölçütlerinin ve ilaç tedavisine ek psikososyal girişimlerin standardize olmaması gibi metodolojik sorunlar olsa da, bunlar sonraki çalışmalarda çözümlenmiştir.

A.B.D.'de çok merkezli olarak yapılan bir çalışmada, alkol bağımlılarından oluşan heterojen kohort grubunda, akamprosotun plaseboya göre üstünlüğü olduğuna dair klinik bir kanıt elde edilmemiştir (33). Ayrıca, 2006'da çok merkezli olarak yürütülen COMBINE (Combined Medications and Behavioral Interventions) projesinde, tıbbi tedavi ortamında akamprosot, plaseboya göre içme ile ilişkili seyir parametrelerinin hiç birinde terapötik yarar sağlamamıştır (34). Başka çalışmalar da akamprosotun alkol kullanımını veya aşermesini azaltmada ya da ayıklığı uzatmada etkinliği olmadığını göstermiştir (35-38).

Önceki pek çok olumlu bulgunun varlığına rağmen bu olumsuz sonuçların nedenleri halen tartışılmaktadır. A.B.D.'deki ve Avrupa'daki çalışmalar arasındaki farkların bazı olası açıklamaları vardır. Öncelikle Avrupa'daki çalışmaların örneklemelerinde, A.B.D.'deki çalışmalarınkine göre içme öyküsü daha uzun olan ve daha çok nörolojik ve psikososyal bozuklukları olan hastalar vardır ve örneklemeler bu anlamda birbirinden farklıdır. Dolayısıyla, Avrupa'daki çalışmalara nöroplastisitenin daha fazla olduğu kişiler dahil edilmiş, bu nedenle de akamprosot gibi glutamaterjik ajanlara karşı daha yüksek düzeyde yanıt görülmüş olabilir. Kiefer ve Mann (39), COMBINE çalışmasına, tedaviden önce arındırma uygulanmadan 4 gün ayık kalmayı başaran kişilerin

alınmasıyla akamprosata daha düşük düzeyde yanıt veren, daha az bağımlı olan bir grubun seçilmiş olduğunu öne sürmüştür. Diğer araştırmacılar, COMBINE çalışmasında yapıldığı gibi akamprosata aktif alkol kullanım döneminde verildiğinde değil, arındırmayı takiben başladığında alkol aşermesinde azalmayı sağladığını ileri sürmüştür (40). İkincil olarak, A.B.D.'deki çalışmalarda, Avrupa'dakilere göre akamprosata ek olarak daha yüksek düzeyde standardize psikososyal girişimin olmasının ilaç tedavisinin etkisini maskeleyebileceği düşünülmüştür. Bazı araştırmacılar da, COMBINE çalışmasında belirgin "plasebo etkisinin" akamprosata yararlı etkisini maskeleyebileceğini (41) ve aslında yaşam kalitesi gibi ayıklıkla ilişkili diğer ölçütlerdeki düzelmenin akamprosata ile tedavi edilen hastalarda, plasebo verilen hastalara göre daha yüksek olduğunu (42) öne sürmüştür. Ancak son meta-analizlerde görüleceği gibi, yıllar içinde akamprosata, toplam alkol kullanımını ve öznel alkol aşermesini azaltmada ve ayıklığı sağlamada, küçükten orta dereceye kadar değişen etki büyüklüğü sergilemiştir (43-49).

Alkol bağımlılarında ayıklığı sürdürmede akamprosata etkinliğini ve tolere edilebilirliğini değerlendiren son çalışmalardan biri, Cochrane derlemesidir (50). Yirmi dört çalışmada, akamprosata kullanan hastaların tekrar içmeye başlama riski, plasebo kullanan hastalarınkinin %86'sıydı (yani plasebo ile karşılaştırıldığında, tedavi grubunda %14 daha az risk vardı). Yazarlar, çalışmaların istatistiksel ağırlıklandırmasına dayanarak, fazladan bir hastanın tekrar içmeye başlamasını engellemek için en az 9 hastanın tedavi edilmesi gerektiğini hesaplamışlardır. Akamprosata ile tedavi edilen hastaların toplam ayıklık süresi (hastanın periyodik alkol kullanımını olup olmasına bakılmaksızın toplam alkolsüz geçen gün sayısı), plasebo kullanan hastalarınkinden %11 daha uzundu. Plasebo ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark olan tek yan etki diyareydi (yazarların zararın oluşması için hesapladıkları ağırlıklı hasta sayısı 9'du), ancak bu yan etki tedaviye uyumu etkilememiştir. Yan etkiler ya da başka nedenlerle çalışmadan ayrılma oranı plasebo alan hastalarda daha fazlaydı.

Akamprosata naltrekson ile karşılaştıran 3 çalışma; akamprosata ve naltrekson

kombine tedavisini plaseboyla karşılaştıran 2 çalışma; akamprosata ve naltrekson kombine tedavisini sadece akamprosata ile karşılaştıran 2 çalışma bulunmaktaydı (50). Bu karşılaştırmalardan hiçbirisi girişimler arasında tedavi yararı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiştir. Ancak bu karşılaştırmalar, akamprosata daha yüksek diyare riski taşıdığını ve akamprosata ile naltrekson kombinasyonunun, tek başına akamprosata ya da plaseboya göre, yan etkiler nedeniyle belirgin olarak daha yüksek oranda tedaviden ayrılmaya neden olduğunu göstermiştir. On çalışmada tedavi sonrası izlem yapılmıştır. Bu çalışmalarda, tekrar içmeye başlama ve toplam ayıklık süresi üzerindeki tedavi etkisinin, çalışmaların sonuçlandırılmasından 3 ila 12 ay sonra da istatistiksel olarak anlamlı olduğu, bunun da akamprosata yararının tedavi sürecinin sonrasında da devam ettiğini gösterdiği bulunmuştur. Yirmi dört randomize kontrollü çalışmanın dahil edildiği Cochrane derlemesinde, alkol bağımlılarında arındırmadan sonra ayıklığın devamını desteklemek için aşerme giderici akamprosata etkili ve güvenli bir tedavi stratejisi olduğu bildirilmiştir (50).

Adolesanlarda Akamprosata Kullanımı

Diğer ajanlarda olduğu gibi, akamprosata gençlerde kullanımı ile ilgili klinik veri yetersizdir. Çift-kör plasebo-kontrollü bir çalışmada, yaşları 16-19 arası değişen, kronik ya da epizodik alkol bağımlılığı olan 26 adölesan rastgele olarak, 90 gün boyunca akamprosata (1332 mg/gün) ya da plasebo kullanmak üzere ayrılmıştır. İlk depreşmeye kadar geçen süre birincil, toplam ayıklık süresi ikincil seyir ölçütü olarak belirlenmiştir. Doksan gün sonra, ayık kalan hastaların oranının akamprosata kullanan grupta, plasebo kullanan gruptakine göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu görülmüştür (13'te 2'ye karşılık 13'te 7; p=0.0076). Ayrıca ortalama toplam ayıklık süresi de, akamprosata kullanan grupta, plasebo kullanan gruba göre istatistiksel olarak daha yüksekti (32.8 [SD=19.0] güne karşılık 79.8 gün [SD=37.5]; p=0.012). Her iki grupta da çalışmadan ayrılmanın en sık nedeni depreşmeydi. İlaç iyi tolere edilmişti ve her iki grup arasında yan etki açısından anlamlı bir fark yoktu (51).

Akamprosatin Nöroprotektif Etkisi

Alkol yoksunluğu sırasında oluşan hiper glutamaterjik sendrom sadece aşırma veya alkol kullanımının tekrar depresmesi ile değil, Ca^{2+} girişi ile meydana gelen, glutamatın oluşturduğu toksisite ile de ilişkilidir (52). Akamprosata, etanol yoksunluğu sırasında oluşan Ca^{2+} ilişkili nörotoksisiteyi de azaltır (52). Akamprosatin nörotoksik etkilere karşı koruyuculuğunun, NMDA reseptör fonksiyonunu düzenleyen mGluR'ler üzerinden gerçekleştiği öne sürülmektedir. Ayrıca akamprosata, mGluR agonistinin nörotoksik etkisini de inhibe etmektedir (10,53). Özet olarak, akamprosata etanol yoksunluğunda nöroprotektif etki sahibi olma potansiyeli taşır ve bu etki olasılıkla mGluR'ler üzerinden dolaylı olarak NMDA reseptör inhibisyonuna bağlı olsa da, akamprosatin antioksidan etkisi de (54) dahil olmak üzere diğer etkiler dışlanamaz.

Yoksunluk Sırasında Akamprosata Kullanımı

FDA, akamprosata, "tedavi başlangıcında ayık olan alkol bağımlılarında ayıklığın sürdürülmesi" endikasyonu ile onay vermiştir. Akamprosata arındırmadan sonra mümkün olduğunca erken başlanması önerilmektedir. Ancak, akamprosatin nöroprotektif etkileri olabileceğine dair prelinik kanıtlar olduğundan ve alkol yoksunluğu sırasında güvenle kullanılabilirdiğinden daha erken dönemde başlanmasına karar verilebilir (9). Ayrıca kontrollü bir çalışmada, arındırma dönemi sırasında kullanılan akamprosata istenmeyen bir etkiye yol açmadığı ve tedavinin rehabilitasyon döneminde (arındırma sonrası) ayıklığı sağlamada avantaj sağlayabileceği gösterilmiştir (55).

Akamprosata arındırma dönemi ile arındırma sonrası dönemde başlanmasının karşılaştırıldığı bir çalışmada, arındırma döneminde akamprosata ya da plasebo kullanılması arasında önemli bir seyir farkı olmadığı saptanmıştır. Akamprosatin arındırmayı tamlandıktan sonra başlanması, bunu izleyen alkol rehabilitasyon tedavisinin daha başarılı olmasıyla ilişkilidir (40). Bu durum, akamprosatin NMDA reseptörlerindeki aktivitesinin çok yakın zamanda alkol kullanımı varlığında ve birkaç gün alkol kullanımının olmadığı arındırma sonrasında birbirinden farklı olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Tedavi Başarısının Belirleyicileri

Psikotropik ilaçlarda olduğu gibi, bazı hasta grupları akamprosata diğerlerinden daha iyi yanıt verir. Akamprosata günde üç kez alındığından, ilaç uyumunu sağlamak, günde bir defa alınan ilaçlara göre daha zordur. Ayrıca diyare gibi yan etkiler (geçici) uyumsuzluğa neden olabilir. Tam ayıklığa yönelik motivasyonel girişimler ve tedavinin başlangıcında ayıklık olması hem akamprosata uyum hem de tedavi başarısı için çok önemlidir (56). A.B.D.'de yürütülen çok merkezli bir çalışmada, alkol bağımlılığı olan heterojen kohort grubunda akamprosatin plaseboya üstünlüğünü gösteren klinik bir kanıt olmasa da, post-hoc analizde, alkolikler arasında ayıklık hedefi olan bir alt grubun akamprosata fayda görebileceği gösterilmiştir (33). Akamprosata kullanan hastalar içinde depresyonu olanların, depresyonu olmayanlara göre düşük olan tedaviye başlama motivasyonu, tedavi uyumunu önemli derecede etkilemektedir (57). Avrupa'da yürütülmüş olan çalışmalarda akamprosata, yüksek anksiyete düzeyi olan, fizyolojik bağımlılığı bulunan, aile öyküsü olmayan, geç başlangıçlı olan ve kadın olan alkol bağımlılarına fayda sağlıyor gibi görünmektedir (58). Son olarak, akamprosata çok sık alkol kullanan kişilerde fayda sağlamıştır (59). Bununla beraber, her gün içen kişiler arasında tedaviden önce daha uzun süreli ayıklığı olanlarda (≤ 14 gün), plaseboya göre, beklenenin tersine, daha kötü bir yanıt oluşmuştur.

Anksiyete ve Depresif Semptomlar

Akamprosata ile alkol bağımlısı hastalarda anksiyete (60) veya depresyon (61,62) belirtilerini belirlemek amacıyla standardize değerlendirme araçlarının kullanıldığı birkaç randomize, plasebo kontrollü çalışma yürütülmüştür. Alkol bağımlılığı tedavisi başarısını değerlendirmek için bu psikiyatrik altgrupların analizi çok kısıtlı olsa da, bu çalışmalar akamprosatin psikiyatrik belirtileri olan hastalarda kullanılmasının güvenli olduğunu göstermektedir. Akamprosatin antidepresanları, antipsikotikleri ve sedatif hipnotikleri içeren psikiyatrik ilaçlarla etkileşiminin olmadığını gösteren farmakokinetik çalışmalar (63) ve ek ilaç kullanımı olanlarda akamprosata ile

plasebonun yan etki sıklığının benzer olduğunu gösteren 10 klinik çalışma (64) da, psikiyatrik belirtileri olan hastalarda akamprosat kullanımının güvenli olduğu bilgisini desteklemektedir.

A.B.D.'de yürütülen alkol bağımlılarındaki ilk akamprosat çalışmasının (N=601) ikincil analizinde, subsendromal psikiyatrik belirtilerin veya ciddi psikopatoloji öyküsünün alkol tedavisi üzerindeki etkisi ve akamprosatın hafifletici bir etkisi olup olmadığı değerlendirilmiştir. Subsendromal anksiyete belirtileri ve eşlik eden ≥ 1 psikiyatrik öncülün varlığı kötü cevabın belirleyicileriyken; tedavi öncesi içme yoğunluğunun daha düşük olması, ayık kalma hedefi için bazal motivasyonun olması ve akamprosat ile tedavi uygulanması iyi cevabın belirleyicileriydi. Böylece akamprosat tedavisinin yararlı etkileri motivasyonel terapi ile kombine edildiğinde, varolan anksiyete semptomları ve/veya ciddi geçmiş psikiyatrik öykü ile ilişkili olan alkol bağımlılığının tedavisindeki zorluklar hafifleyebilir (65). Son olarak, insanlarla yapılan laboratuvar çalışmalarında, akamprosatın alkol yoksunluğu ile ilişkili uyku bozukluklarını iyileştirdiği ve beyin hipereksitabilitesini azalttığı saptanmıştır (66,67).

SONUÇ

Alkol bağımlılığında depresmenin önlenmesi, birincil hedefin uzun dönemli ya da yaşam boyu ayıklık olduğu psikososyal veya farmakolojik tedaviye veya her ikisine birden dayanır (68). Psikososyal girişimler tek başına bir tedavi biçimi olarak önerilse de, WFSBP (World Federation of Societies of Biological Psychiatry) (68) gibi güncel tedavi kılavuzları, aşerme giderici ilaçlar

gibi farmakolojik tedavilerin sadece profesyonel psikososyal destek ya da psikososyal terapi varlığında önerilmesini tavsiye etmektedir (69).

Alkol kötüye kullanımının tedavisi karmaşık olsa da ve yüksek depresme oranları bulunsu da, arındırmayı henüz tamamlamış hastalarda psikososyal girişimler birlikte akamprosat kullanımı, tedavi boyunca ve tedaviden sonraki 1 yıla kadar toplam aylık süresini uzatmakta ve tekrar içmeye dönüşü azaltmaktadır. Elde edilen kanıtlar akamprosatın NMDA reseptörünün inhibitör düzenleyicisi olduğunu göstermektedir ve etki mekanizması şimdiye kadar tam olarak aydınlatılmamıştır, ancak mGluR5 ile gerçekleşiyor olabileceği öne sürülmektedir. Bu da depresmeyle ilişkili olan uzamış yoksunluk üzerindeki etkisi ile ilişkili olabilir. Alkolle ilişkili uyaranlar nedeniyle oluşan aşerme ve koşullu hiperglutamaterjik durumun bir parçası olan "yoksunluk rahatlama aşermesi" akamprosat tedavisinin bir hedefi olabilir.

Diğer psikotropik ilaçlarda olduğu gibi, bazı hasta grupları akamprosata diğerlerinden daha iyi yanıt verirler. Doğru hastaya doğru ilacı vererek tedavinin bireyselleştirilmesi etki büyüklüğünü artıracaktır. Bağımlılık davranışı genlerin, çevrenin ve alkol etkisinin zaman içerisindeki karmaşık etkileşimiyle olduğundan, bu durum şaşırtıcı değildir. Bu durum semptomatoloji, hastalığın ciddiyeti ve en önemlisi de tedavi cevabıyla belirli klinik heterojeniteye yol açar. Akamprosata olumlu cevap veren alkol bağımlılarını ayırt edebilmek için yarar sağlayan motivasyonel, metodolojik, seyir ölçütleri ve belki de genetik faktörlerin neler olduğuyla ilgili ek araştırmaların yapılması gerektiği açıktır.

KAYNAKLAR

1. U.S. Department of Health and Human Services. 10th Special report to the U.S. Congress on alcohol and health. Bethesda, MD: National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism; 2000.
2. Swift RM. Drug therapy for alcohol dependence. N Engl J Med 1999; 340:1482-1490.
3. Finney JW, Hahn AC, Moos RH. The effectiveness of inpatient and outpatient treatment for alcohol abuse: the need to focus on mediators and moderators of setting effects. Addiction 1996; 91:1773-1796.
4. Ooteman W, Koeter MW, Verheul R, Schippers GM, van den Brink W. The effect of naltrexone and acamprosat on cue-induced craving, autonomic nervous system and neuroendocrine reactions to alcohol-related cues in alcoholics. Eur Neuropsychopharmacol 2007; 17:558-566.
5. Bjorklund A, Dunnett SB. Dopamine neuron systems in the brain: an update. Trends Neurosci 2007; 30:194-202.
6. Gass JT, Olive MF. Glutamatergic substrates of drug addiction and alcoholism. Biochem Pharmacol 2008; 75:218-265.

7. Zieglgansberger W, Hauser C, Wetzel C, Putzke J, Siggins GR, Spanagel R. Actions of acamprosate on neurons of the central nervous system. In: Soyka M, editor. *Acamprosate in relapse prevention of alcoholism*. Berlin: Springer; 1996, 65-70.
8. De Witte P, Bachteler D, Spanagel R. Acamprosate: preclinical data. In: Spanagel R, Mann KF, editors. *Drugs for relapse prevention of alcoholism*. Basel, Switzerland: Birkhäuser Verlag; 2005, 73-83.
9. De Witte P, Littleton J, Parot P, Koob G. Neuroprotective and abstinence-promoting effects of acamprosate: elucidating the mechanism of action. *CNS Drugs* 2005; 19:517-537.
10. Harris BR, Prendergast MA, Gibson DA, Rogers DT, Blanchard JA, Holley RC, Fu MC, Hart SR, Pedigo NW, Littleton JM. Acamprosate inhibits the binding and neurotoxic effects of trans-ACPD, suggesting a novel site of action at metabotropic glutamate receptors. *Alcohol Clin Exp Res* 2002; 26:1779-1793.
11. Dahchour A, De Witte P, Bolo N, Né'delec JF, Muzet M, Durbin P, Macher JP. Central effects of acamprosate. Part 1. Acamprosate blocks the glutamate increase in the nucleus accumbens microdialysate in ethanol withdrawn rats. *Psychiatry Res* 1998; 82:107-114.
12. Rossetti ZL, Carboni S. Ethanol withdrawal is associated with increased extracellular glutamate in the rat striatum. *Eur J Pharmacol* 1995; 283:177-183.
13. Gewiss M, Heidbreder C, Opsomer L, Durbin P, De Witte P. Acamprosate and diazepam differentially modulate alcohol-induced behavioural and cortical alterations in rats following chronic inhalation of ethanol vapour. *Alcohol Alcohol* 1991; 26:129-137.
14. Spanagel R, Putzke J, Stefferl A, Schobitz B, Zieglgansberger W. Acamprosate and alcohol. II. Effects on alcohol withdrawal in the rat. *Eur J Pharmacol* 1996; 305:45-50.
15. Bolo N, Né'delec JF, Muzet M, De Witte P, Dahchour A, Durbin P, Macher JP. Central effects of acamprosate. Part 2. Acamprosate modifies the brain in-vivo proton magnetic resonance spectrum in healthy young male volunteers. *Psychiatry Res* 1998; 82:115-127.
16. Pierrefiche O, Daoust M, Naassila M. Biphasic effect of acamprosate on NMDA but not on GABAA receptors in spontaneous rhythmic activity from the isolated neonatal rat respiratory network. *Neuropharmacology* 2004; 47:35-45.
17. Mason BJ, Goodman AM, Dixon RM, Hameed MH, Hulot T, Wesnes K, Hunter JA, Boyeson MG. A pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interaction study of acamprosate and naltrexone. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27:596-606.
18. Johnson BA, O'Malley SS, Ciraulo DA, Roache JD, Chambers RA, Sarid-Segal O, Couper D. Dose-ranging kinetics and behavioral pharmacology of naltrexone and acamprosate, both alone and combined, in alcohol-dependent subjects. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23:281-293.
19. Heinz A, Lober S, Georgi A, Wrase J, Hermann D, Rey ER, Wellek S, Mann K. Reward craving and withdrawal relief craving: assessment of different motivational pathways to alcohol intake. *Alcohol Alcohol* 2003; 38: 35-39.
20. Verheul R, Van Den Brink W, Geerlings P. A three-pathway psychobiological model of craving for alcohol. *Alcohol Alcohol* 1999; 34: 197-222.
21. Littleton J, Zieglgansberger W. Pharmacological mechanisms of naltrexone and acamprosate in the prevention of relapse in alcohol dependence. *Am J Addict* 2003; 12 (Suppl.1): 3-11.
22. Weinstein A, Feldtkeller B, Feeney A, Lingford-Hughes A, Nutt D. A pilot study on the effects of treatment with acamprosate on craving for alcohol in alcohol-dependent patients. *Addict Biol* 2003; 8:229-232.
23. Agelink MW, Lemmer W, Malessa R, Zeit T, Majewski T, Klieser E. Improved autonomic neurocardial balance in short-term abstinent alcoholics treated with acamprosate. *Alcohol Alcohol* 1998; 33:602-605.
24. Heilig M, Egli M. Pharmacological treatment of alcohol dependence: target symptoms and target mechanisms. *Pharmacol Ther* 2006; 111: 855-876.
25. Hammarberg A, Jayaram-Lindstrom N, Beck O, Franck J, Reid MS. The effects of acamprosate on alcohol-cue reactivity and alcohol priming in dependent patients: a randomized controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)* 2009; 205: 53-62.
26. Koob GF, Le Moal M. Plasticity of reward neurocircuitry and the 'dark side' of drug addiction. *Nat Neurosci* 2005; 8:1442-1444.
27. Mason BJ, Shaham Y, Weiss F, Le AD. Stress, alcohol craving, and relapse risk: mechanisms and viable treatment targets. *Alcohol* 2009; 43:541-543.
28. Lhuintre JP, Daoust M, Moore ND, Chretien P, Saligaut C, Tran G, Bosimare F, Hillemand B. Ability of calcium bis acetyl homotaurine, a GABA agonist, to prevent relapse in weaned alcoholics. *Lancet* 1985; 1:1014-6.
29. Mann K, Leher P, Morgan MY. The efficacy of acamprosate in the maintenance of abstinence in alcohol dependent individuals: results of a meta-analysis. *Alcohol Clin Exp Res* 2004; 28:51-63.
30. Bouza C, Angeles M, Munoz A, Amate JM. Efficacy and safety of naltrexone and acamprosate in the treatment of alcohol dependence: a systematic review. *Addiction* 2004; 99:811-828.
31. Kranzler HR, Van Kirk J. Efficacy of naltrexone and acamprosate for alcoholism treatment: a meta-analysis. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25:1335-1341.
32. Chick J, Leher P, Landron F, Plinius Maior Society. Does acamprosate improve reduction of drinking as well as aiding abstinence? *J Psychopharmacol* 2003; 17:397-402.

33. Mason BJ, Goodman AM, Chabac S, Leher P. Effect of oral acamprosate on abstinence in patients with alcohol dependence in a double-blind, placebo-controlled trial: the role of patient motivation. *J Psychiatr Res* 2006; 40:383-393.
34. Anton RF, O'Malley SS, Ciraulo DA, Cisler RA, Couper D, Donovan DM, Gastfriend DR, Hosking JD, Johnson BA, LoCastro JS, Longabaugh R, Mason BJ, Mattson ME, Miller WR, Pettinati HM, Randall CL, Swift R, Weiss RD, Williams LD, Zweben A; COMBINE Study Research Group. Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence – The COMBINE Study: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2006; 295:2003-2017.
35. Donovan DM, Anton RF, Miller WR, Longabaugh R, Hosking JD, Youngblood M; COMBINE Study Research Group. Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence (The COMBINE Study): examination of posttreatment drinking outcomes. *J Stud Alcohol Drugs* 2008; 69:5-13.
36. Laaksonen E, Koski-Jannes A, Salaspuro M, Ahtinen H, Alho H. A randomized, multicentre, open-label, comparative trial of disulfiram, naltrexone and acamprosate in the treatment of alcohol dependence. *Alcohol Alcohol* 2008; 43:53-61.
37. Morley KC, Teesson M, Reid SC, Sannibale C, Thomson C, Phung N, Weltman M, Bell JR, Richardson K, Haber PS. Naltrexone versus acamprosate in the treatment of alcohol dependence: a multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Addiction* 2006; 101:1451-1462.
38. Richardson K, Baillie A, Reid S, Morley K, Teesson M, Sannibale C, Weltman M, Haber P. Do acamprosate or naltrexone have an effect on daily drinking by reducing craving for alcohol? *Addiction* 2008; 103:953-959.
39. Kiefer F, Mann K. Pharmacotherapy and behavioral intervention for alcohol dependence. *JAMA* 2006; 296:1727-1728.
40. Kampman KM, Pettinati HM, Lynch KG, Xie H, Dackis C, Oslin DW, Sparkman T, Sharkoski T, O'Brien CP. Initiating acamprosate within-detoxification versus post-detoxification in the treatment of alcohol dependence. *Addict Behav* 2009; 34:581-586.
41. Weiss RD, O'Malley SS, Hosking JD, LoCastro JS, Swift R. Do patients with alcohol dependence respond to placebo? Results from the COMBINE Study. *J Stud Alcohol Drugs* 2008; 69:878-884.
42. LoCastro JS, Youngblood M, Cisler RA, Mattson ME, Zweben A, Anton RF, Donovan DM. Alcohol treatment effects on secondary nondrinking outcomes and quality of life: the COMBINE study. *J Stud Alcohol Drugs* 2009; 70:186-196.
43. Kennedy WK, Leloux M, Kutscher EC, Price PL, Morstad AE, Carnahan RM. Acamprosate. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2010; 6:363-80.
44. Kiefer F, Mann K. Acamprosate: how, where, and for whom does it work? Mechanism of action, treatment targets, and individualized therapy. *Curr Pharm Des* 2010; 16: 2098-2102.
45. Kranzler HR, Gage A. Acamprosate efficacy in alcohol-dependent patients: summary of results from three pivotal trials. *Am J Addict* 2008; 17:70-76.
46. Mann K, Kiefer F, Spanagel R, Littleton J. Acamprosate: recent findings and future research directions. *Alcohol Clin Exp Res* 2008; 32:1105-1110.
47. Mason BJ, Heyser CJ. Acamprosate: a prototypic neuromodulator in the treatment of alcohol dependence. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2010; 9:23-32.
48. Mason BJ, Heyser CJ. The neurobiology, clinical efficacy and safety of acamprosate in the treatment of alcohol dependence. *Expert Opin Drug Saf* 2010; 9:177-188.
49. Snyder JL, Bowers TG. The efficacy of acamprosate and naltrexone in the treatment of alcohol dependence: a relative benefits analysis of randomized controlled trials. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2008; 34:449-461.
50. Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Leher P, Vecchi S, Soyka M. Acamprosate for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (9):CD004332.
51. Niederhofer H, Staffen W. Acamprosate and its efficacy in treating alcohol dependent adolescents. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2003; 12:144-148.
52. Al Qatari M, Khan S, Harris B, Littleton J. Acamprosate is neuroprotective against glutamate-induced excitotoxicity when enhanced by ethanol withdrawal in neocortical cultures of fetal rat brain. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25: 1276-1283.
53. Harris BR, Gibson DA, Prendergast MA, Blanchard JA, Holley RC, Hart SR, Scotland RL, Foster TC, Pedigo NW, Littleton JM. The neurotoxicity induced by ethanol withdrawal in mature oranotypic hippocampal slices might involve cross-talk between metabotropic glutamate type 5 receptors and N-methyl-D-aspartate receptors. *Alcohol Clin Exp Res* 2003; 27: 1724-1735.
54. Dahchour A, Lallemand F, Ward RJ, De Witte P. Production of reactive oxygen species following acute ethanol or acetaldehyde and its reduction by acamprosate in chronically alcoholized rats. *Eur J Pharmacol* 2005; 520: 51-58.
55. Gual A, Leher P. Acamprosate during and after acute alcohol withdrawal: a double-blind placebo-controlled study in Spain. *Alcohol Alcohol* 2001; 36: 413-418.
56. Koeter MW, van den Brink W, Leher P. Effect of early and late compliance on the effectiveness of acamprosate in the treatment of alcohol dependence. *J Subst Abuse Treat* 2010; 39:218-226.

57. Lejoyeux M, Leher P. Alcohol-use disorders and depression: results from individual patient data meta-analysis of the acamprosate-controlled studies. *Alcohol Alcohol* 2011; 46:61-67.
58. Verheul R, Leher P, Geerlings PJ, Koeter MW, van den Brink W. Predictors of acamprosate efficacy: results from a pooled analysis of seven European trials including 1485 alcohol-dependent patients. *Psychopharmacology* 2005; 178:167-173.
59. Gueorguieva R, Wu R, Donovan D, Rounsaville BJ, Couper D, Krystal JH, O'Malley SS. Baseline trajectories of heavy drinking and their effects on postrandomization drinking in the COMBINE Study: empirically derived predictors of drinking outcomes during treatment. *Alcohol* 2012; 46:121-131.
60. Chick J, Leher P, Landron F. Does acamprosate improve reduction of drinking as well as aiding abstinence? *J Psychopharmacol* 2003; 17:397-402.
61. Tempesta E, Janiri L, Bignamini A, Chabac S, Potgieter A. Acamprosate and relapse prevention in the treatment of alcohol dependence: a placebo controlled study. *Alcohol Alcohol* 2000; 35:202-209.
62. Morley KC, Teesson M, Reid SC, Sannibale C, Thomson C, Phung N, Weltman M, Bell JR, Richardson K, Haber PS. Naltrexone versus acamprosate in the treatment of alcohol dependence: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Addiction* 2006; 101:1451-1462.
63. Durbin P, Hulot T, Chabac S. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of acamprosate: An overview. In: Soyka M, ed. *Acamprosate in Relapse Prevention of Alcoholism*. Proceedings of the 1st Campral Symposium. Stuttgart, Germany: Springer; 1995:47-64.
64. Rosenthal RN, Gage A, Perhach JL, Goodman AM. Acamprosate: safety and tolerability in the treatment of alcohol dependence. *J Addict Med* 2008; 2:40-50.
65. Mason BJ, Leher P. The effects of current subsyndromal psychiatric symptoms or past psychopathology on alcohol dependence treatment outcomes and acamprosate efficacy. *Am J Addict* 2010; 19:147-154.
66. Boeijinga PH, Parot P, Soufflet L, Landron F, Danel T, Gendre I, Muzet M, Demazières A, Luthringer R. Pharmacodynamic effects of acamprosate on markers of cerebral function in alcohol-dependent subjects administered as pretreatment and during alcohol abstinence. *Neuropsychobiology* 2004; 50:71-77.
67. Staner L, Boeijinga P, Danel T, Gendre I, Muzet M, Landron F, Luthringer R. Effects of acamprosate on sleep during alcohol withdrawal: a double-blind placebo-controlled polysomnographic study in alcohol-dependent subjects. *Alcoholism: Clinical & Experimental Research* 2006; 30:1492-1499.
68. Soyka M, Kranzler HR, Berglund M, Gorelick D, Hesselbrock V, Johnson BA, Moller HJ. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of substance use and related disorders, part 1: alcoholism. *World J Biol Psychiatry* 2008; 9:6-23.
69. Wölwer W, Frommann N, Jänner M, Franke PE, Scherbaum N, Lieb B, Falkai P, Wobrock T, Kuhlmann T, Radermacher M, Maier W, Schütz C, Ohmann C, Burtscheidt W, Gaebel W. The effects of combined acamprosate and integrative behaviour therapy in the outpatient treatment of alcohol dependence: a randomized controlled trial. *Drug Alcohol Depend* 2011; 118:417-422.