

Neurofarmakologie alkoholu

John Brick, Ph.D., M.A., F.A.P.A.

Alkohol patří mezi nejstarší a nejrozšířenější drogy na světě. Jeho užití sahá hluboko před počátek psané historie lidstva, pravděpodobně až do paleolitu, do doby více než 8000 let př. n. l. Odkazy na alkohol najdeme v Bibli i na egyptských piktogramech.

Během posledních deseti let se díky pokroku v neurovědách zlepšilo naše porozumění neurofarmakologickému účinku této drogy. Alkohol, jako psychoaktivní droga, způsobuje změny v chemických procesech v mozku, které mají za následek širokou paletu různých druhů chování.

Co je to alkohol?

Pod moderním užitím termínu „alkohol“ se skrývá několik různých sloučenin uhlíku, vodíku a kyslíku. Tři nejznámější sloučeniny se jmenují: methylalkohol (methanol), isopropyl alkohol (isopropanol) a ethyl alkohol (ethanol). Všechny druhy mají velmi podobnou strukturu a vždy obsahují „OH“ skupinu, navázanou na uhlík.

Methanol můžete najít v prostředcích na umývání oken, nemrznoucích kapalinách, rozmrazovačích, odlakovačích, barvách, ředidlech a podobně. Jeho toxicita souvisí s metabolismem methylalkoholu. Ten je nejdříve rozložena na formaldehyd a pak na kyselinu mravenčí, která je pro buňky mimořádně jedovatá. Nahromadění kyseliny mravenčí vede k silné metabolické acidóze. Smrtelná dávka methylalkoholu je pro většinu dospělých 150 až 170 gramů a již mnohem menší množství může způsobit nezvratné poškození sítnice.

Isopropanol, tedy běžný technický líh, je rovněž vysoce toxický. Malé množství – v řádu desítek gramů – může permanentně poškodit oči a již 190 gramů je dávka smrtelná. Stává se, že alkoholici konzumují – buďto záměrně, nebo z nevědomosti – methylalkohol či isopropyl alkohol a vystavují se tak smrtelnému nebezpečí.

Alkholem, který mnoho lidí konzumuje a který nás bude pro tuto chvíli zajímat nejvíce, je ethanol. Vyskytne-li se tedy v našem textu slovo „alkohol“, myslíme tím ethanol.

Alkohol je relativně jednoduchá sloučenina – C_2H_5OH . Jde o čirou tekutinu, téměř bez zápachu, která je smísitelná s vodou. Alkohol je metabolizován alkoholovým enzymem na adrenergní toxin acetaldehyd, který je v těle rychle metabolizován dalším enzymem - acetaldehyddehydrogenázou – na kyselinu octovou, popřípadě na kysličník uhličitý a vodu. Porozumění biochemii metabolismu alkoholu pomohlo mimo jiné vytvořit účinné formy léčby závislosti. Například *Antabus* tlumí účinky acetaldehyddehydrogenázy a umožňuje toxickou akumulaci acetaldehydu při konzumaci alkoholu. Acetaldehyd způsobuje nevolnost. Tato aversní reakce tvoří základ některých druhů terapie.

Koncentrace alkoholu

Když smícháme kvasinky, cukr a vodu vznikne díky činnosti kvasinek některá z forem alkoholu a kysličník uhličitý. Každá molekula glukózy se změní na dvě molekuly alkoholu. Tento proces je znám jako fermentace. Různé druhy alkoholických nápojů se vyrábějí fermentací různých ingrediencí. Například u vína - je základem fermentačního procesu ovoce bohaté na cukr. Tento proces běží samovolně, dokud není dosaženo koncentrace zhruba 15%. V tu chvíli je koncentrace alkoholu tak vysoká, že kvasinky začnou umírat. K výrobě piva se používá jiný zdroj cukru – jmenovitě škroby obsažené v obilných zrnech, které se pomocí enzymů mění na cukry. U piva je proces fermentace záměrně zastaven, jakmile je dosaženo 3 – 6% a u vína se obvyklá fermentace zastavuje na 11 – 13%.

Díky tomu, že bod varu je u alkoholu nižší, než u vody, lze od sebe tyto dvě látky snadno oddělit pomocí destilace. Během tohoto procesu se alkohol zahřívá a pára je ochlazována, kondenzuje a stáčí se. Je možné vyrábět destiláty o vysoké koncentraci (většinou 50 – 60%, ale lze destilovat až téměř na koncentraci 100%).

1,5 dcl vína, 3,3 l piva a tzv. „panák“ obsahují zhruba stejné množství alkoholu. Celková koncentrace alkoholu v lidském těle je výsledkem počtu gramů zkonsumovaného alkoholu, množství vody v těle a dalších biologických faktorů – například rychlosti metabolických procesů.

Koncentrace alkoholu v krvi

Pod tímto pojmem rozumíme hmotností kvantitu čitého alkoholu fixovaného na dané množství tekutiny (krve, séra, vody). Takže například 0,08% znamená 80 miligramů alkoholu ve 100 ccm tekutiny. Některé klinické laboratoře hovoří spíše o množství alkoholu v séru, než v krvi. Díky rozdílu v množství vody je pak hladina alkoholu udávaná v séru vyšší – asi o 15-16 procent.

Neurochemie akutní alkoholové intoxikace

Bez ohledu na typ konzumovaného nápoje dochází díky vlivu psychoaktivní látky – ethanolu - ke změnám v biochemii mozku, které následně vedou k ovlivnění chování a ke změnám v celém těle. Míra vlivu alkoholu je určena jeho koncentrací v krvi (což je dáno množstvím zkonsumovaného alkoholu, rychlostí metabolismu a absorpce, biotransformací alkoholu, která je zase dána geneticky a je ovlivněna zkušeností a věkem). Všechny tyto proměnné ústí v interindividuální rozdíly při zpracovávání a reakcích na alkohol.

Intoxikace ovlivňuje především dva systémy CNS: 1) kyselinu gama-amino máselnou (GABA) a její receptory a glutamátový systém a jeho receptory (tzv. N-methyl-D-asparátová kyselina – NMDA).

GABA patří mezi nejvýznamnější inhibiční neurotransmitery v mozku a interaguje s receptory, které jej rozpoznají. Tyto receptory reagují mimo jiné i na benzodiazepiny. Jakmile jsou tyto receptory svým specifickým neurotransmitorem aktivovány, změní se buněčná aktivita. Například: benzodiazepiny, které mají s alkoholem mnoho společných bio-behaviorálních charakteristik stimulují transport chloridových iontů skrze GABA receptor a způsobují tak útlum neurální aktivity.

Látky, které mají podobný vliv jako GABA posilují prolongovanou aktivitu behaviorálních efektů alkoholu. Drogy, které účinek GABA ruší, mají opačný efekt. Například vysoce specializovaná látka zvaná reverzní antagonist benzodiazepinového receptoru blokuje mnoho kognitivních, behaviorálních a neurofyzilogických účinků alkoholu. Z toho vyplývá, že za účinek alkoholu odpovídá zvýšený transport chloridových iontů a následný útlum neurální aktivity na neuronech, jejich transmitorem je právě GABA.

Jedním z nejdůležitějších stimulačních neurotransmiterů mozku je glutamát. Ten při intoxikaci alkoholem hraje rovněž velmi důležitou roli. Zablokování NMDA receptorů má

podobné důsledky jako alkohol. Navíc, elektrofyzilogické studie ukázaly, že alkohol vyvolává chování odpovídající útlumu NMDA receptorů. Tyto závěry znamenají, že NMDA receptory hrají velmi důležitou roli v mechanismech účinku akutní intoxikace alkoholem – a to jak v chování, tak ve funkcích mozku.

Neurochemie chronické alkoholové intoxikace

Protože alkohol má podobné farmakologické účinky jako benzodiazepaminy a barbituráty, a mezi těmito látkami existuje tzv. zkřížená tolerance, mají proto všechny tyto látky i podobné neurofarmakologické mechanismy působení a účinky. Tolerance na sedativa a zvýšená tolerance na alkohol jsou důsledkem inhibičních procesů zprostředkovaných gama-amino máselnou kyselinou, GABA. Ukazuje se, že jisté změny na GABA receptorech vedou k symptomům doprovázejícím vysazení alkoholu – abstinenční syndrom.

Symptomy, které se objeví při vysazení alkoholu mohou být způsobeny zvýšenou aktivitou GABA receptorů a sníženou aktivitou NMDA receptorů. Z některých výzkumů vyplývá, že již několik málo dní soustavného užívání alkoholu vede ke zvýšené citlivosti NMDA receptorů. A tyto změny mohou vést ke zvýšené dráždivosti a senzitivě, která doprovází vysazení drogy.

Ukázalo se, že Naltrexon, substance blokující opiátové receptory je účinným preparátem při prevenci relapsu. Tato skutečnost ukazuje na možnost, že alkohol a opiáty sdílejí některé neurologické mechanismy. Další droga – *acaprostate* - ovlivňuje jak GABA tak i glutamátové systémy a snižuje tzv. bažení. Z toho důvodu by mohla být využitelná při léčbě alkoholismu.

Díky jasnému pochopení neurofarmakologických změn v mozku a díky pochopení mechanismů, které těmto změnám předcházejí a doprovázejí je budeme schopni vyvinout efektivní farmakologické preparáty pro léčbu a prevenci problémů spojených s alkoholem.

Zpracoval: Matěj Černý