תרופות לטיפול בהפרעת שימוש באלכוהול (AUD)

שם המאמר: Medications for Alcohol Use Disorder (JAMA Insights)
כתב עת: JAMA | **פורסם:** JAMA, 27 באוקטובר 2026, כרך 336(16):1463-1464, פורסם אונליין 19 באוגוסט 2026 (doi: 10.1001/jama.2026.10575) | **Impact Factor:** כ-55–65 (2024-2025, מקורות שונים נעים בטווח זה — ראו דיסקליימר) | **מחבר:** Stephen R. Holt (מחבר יחיד)

הערה: מדובר במאמר "JAMA Insights" — סקירה קלינית תמציתית (קצרה, 2 עמודים, מחבר יחיד) המסכמת ראיות קיימות למטרת עדכון קליני מהיר, ולא מחקר אמפירי מקורי או סקירה שיטתית. אין סעיפי שיטות/תוצאות קלאסיים; הסיכום מאורגן לפי התרופות הנדונות.

מבוא

הפרעת שימוש באלכוהול (AUD) פוגעת בכ-28 מיליון אנשים בארה"ב, ומהווה מצב כרוני-חוזר המאופיין בתשוקה עזה, אובדן שליטה, ושימוש מוגזם באלכוהול הגורם לנזק חברתי, תעסוקתי ופיזי (כולל שחמת, סרטן, פציעות ומחלת לב). לצד התערבויות התנהגותיות (ריאיון מוטיבציוני, CBT), שלוש תרופות מאושרות ה-FDA ל-AUD: נלטרקסון, אקמפרוסט, ודיסולפירם. נלטרקסון ואקמפרוסט מומלצות כקו ראשון על ידי האגודה האמריקאית לפסיכיאטריה (APA), בעוד משרד ענייני הוותיקים האמריקאי (VA) מומלץ על נלטרקסון וטופירמט (נגד-פרכוסים) כקו ראשון. חרף היעילות המבוססת, רק כ-2.5% מהאנשים עם AUD בארה"ב מקבלים טיפול תרופתי — פער המוסבר בין היתר בהנחיות ישנות שדרשו זהירות במתן תרופות אלו לחולים עם מחלת כבד ידועה.

נלטרקסון

אושר ל-AUD ב-1995; אנטגוניסט אופיואידי החוסם את ההשפעות המענגות של אלכוהול המתווכות ע"י שחרור בטא-אנדורפינים. זמין כטבליה יומית או זריקה תוך-שרירית חודשית ארוכת-טווח. מטה-אנליזה של 19 RCT כפולי-סמיות (N=2875, מעקב 12+ שבועות): נלטרקסון 50mg יומי הפחית חזרה לשתייה מוגזמת (RR=0.81, 95% CI: 0.72-0.90), NNT=11.4. הזריקה החודשית (2 RCT, N=467) הראתה הפחתה באחוז ימי שתייה (הבדל ממוצע משוקלל -4.99, 95% CI: -9.49 עד -0.49). תופעות לוואי: בחילה (2.5%-57.6%), סחרחורת (2.9%-34.8%), ותגובות באתר הזריקה בתכשיר הזריקה (עד 5.6%). מחקרי שיווק-אחר-אישור הראו בטיחות בחולי שחמת Child-Pugh A/B. כאנטגוניסט אופיואידי, נלטרקסון לא אמור להינתן למטופלים הנוטלים אופיואידים במקביל.

אקמפרוסט

אושר ל-AUD ב-2004; משוער כמייצב חוסר איזון נוירוכימי במערכות GABA וגלוטמט המתפתח בשימוש כבד ומתמשך באלכוהול. מינון: 2 טבליות של 333mg פעמיים ביום, או טבליה אחת 3 פעמים ביום בקצב סינון גלומרולרי של 30-50 מ"ל/דקה. בטוח בשחמת Child-Pugh A/B, אך אסור בקצב סינון מתחת ל-30. מטה-אנליזה של 20 RCT כפולי-סמיות (N=6380, מעקב 12+ שבועות): NNT=11 (95% CI: 1-32) למניעת חזרה לשתייה כלשהי. מטה-אנליזה נוספת של 35 ניסויים (N=8951): הפחתה משמעותית בשתייה מרובה (RR=0.78, 95% CI: 0.71-0.85). תופעת הלוואי הנפוצה ביותר: שלשול (3.0%-63.7%).

דיסולפירם

אושר ל-AUD ב-1951; חוסם באופן בלתי-הפיך את אלדהיד-דהידרוגנאז, אנזים מרכזי בחילוף האלכוהול. צריכת אלכוהול בזמן נטילת דיסולפירם מובילה להצטברות מהירה של אצטלדהיד וגורמת ל"תגובת דיסולפירם-אתנול" (בחילה, הקאות, כאב ראש, גלים, דפיקות לב). יעיל ביותר בפיקוח (אדם נוסף, בן משפחה/חבר, המפקח על ההיענות). למרות שהוגדר קו-שני בהנחיות לאומיות, ניתוחים חדשים יותר הראו יעילות גבוהה יותר לדיסולפירם בפיקוח. מטה-אנליזה-רשת של 156 RCT (N=27,334, כולל 13 מחקרי דיסולפירם): דיסולפירם היה יעיל יותר בקידום הפסקת שתייה (RR=1.71, 95% CI: 1.39-2.10) מאקמפרוסט (RR=1.33) ומנלטרקסון פומי (RR=1.15). **הסתייגות מתודולוגית חשובה שהמחבר מציין**: מכיוון שיעילות דיסולפירם תלויה בציפייה להשפעות פיזיולוגיות שליליות, במחקרים כפולי-סמיות גם קבוצת הפלסבו וגם קבוצת הטיפול נוטות להימנע מאלכוהול — מה שעלול להסתיר את אפקט הטיפול. מטה-אנליזות הכוללות ניסויים גלויים (open-label) הדגימו יעילות עקבית, בעוד מטה-אנליזות המחריגות ניסויים גלויים מניבות תוצאות סותרות. מטה-אנליזה של 17 ניסויים גלויים (N=2204): אפקט טיפולי גדול (Hedges g=0.82, 95% CI: 0.59-1.05), בפרט ב-13 מחקרים עם היענות תרופתית מפוקחת. תופעות לוואי (ללא תגובה לאלכוהול): עייפות, בחילה, ולעיתים

רחוקות נזק כבדי חמור (פחות מ-1 ל-30,000). יש להימנע מאלכוהול 24 שעות לפני תחילת הטיפול. להימנע בשחמת Child-Pugh B/C; ניתן בזהירות ב-Child-Pugh A.

טופירמט (לא מאושר FDA ל-AUD)

נגד-פרכוסים המשוער לאפנן העברה GABA וגלוטמט, בדומה לאקמפרוסט. מטה-אנליזה 2023 של 8 RCT כפולי-סמיות (N=1080, 12+ שבועות): הפחתה משמעותית באחוז ימי שתייה (הבדל ממוצע משוקלל -7.2%, 95% CI: -14.3% עד -0.1%) ובמספר ממוצע משקאות ביום (-2.0, 95% CI: -3.1 עד -1.0). דורש סינון עליה הדרגתי איטי (6-8 שבועות עד 100-150mg פעמיים ביום) למניעת תופעות נוירולוגיות: פרסטזיה, דיסגזיה (הפרעת טעם, 15.1%-53.3%), ותפקוד קוגניטיבי לקוי (12.6%-23.9%) — תופעות אלו מגבילות לרוב את השימוש בפועל.

שיקולים מעשיים

לאחר השגת מטרת הטיפול (הפסקה מלאה או הפחתת שתייה, כהגדרת המטופל), ההנחיות ממליצות על 6-12 חודשים נוספים של טיפול תרופתי. תרופות ל-AUD בטוחות להתחלה ולתחזוקה גם במסגרת רפואת קהילה, ולא רק פסיכיאטרית. אשפוזים עקב סיבוכי אלכוהול מהווים הזדמנות טיפולית — מחקר קוהורט רטרוספקטיבי (6,794 מטופלים, עם התאמת נטייה/propensity matching) הראה שהתחלת טיפול תרופתי כלשהו ל-AUD בשחרור מאשפוז נלוותה להפחתה של 42% בתוצא המרכזי (תמותה מכל סיבה, ביקורי מיון, אשפוזים חוזרים) תוך 30 יום משחרור (IRR=0.58, 95% CI: 0.45-0.76; הפרש סיכון מוחלט: -0.18, 95% CI: -0.26 עד -0.11).

מגבלות (מוסקות מתוך אופי המאמר)

זהו מאמר סקירה קלינית תמציתית, לא סקירה שיטתית עם מתודולוגיה שקופה — בחירת המקורות והמסרים המרכזיים משקפת את שיקול דעתו של המחבר. הראיות המובאות מגיעות ממטה-אנליזות שונות עם אוכלוסיות, הגדרות-תוצא ואיכות מתודולוגית הטרוגניות (למשל, המטה-אנליזות לדיסולפירם מראות תוצאות סותרות בהתאם לכך אם כוללות ניסויים גלויים או כפולי-סמיות בלבד, כפי שהמחבר עצמו מציין). הנתון המובא לגבי יתרון טיפול תרופתי בשחרור מאשפוז מבוסס על מחקר קוהורט תצפיתי (לא RCT), ולמרות התאמת נטייה, אינו מוכיח סיבתיות.

שורה תחתונה ומשמעויות קליניות

AUD היא מחלה נפוצה וטופלת-בחסר באופן ניכר בארה"ב (רק כ-2.5% מהחולים מקבלים טיפול תרופתי). שלוש התרופות המאושרות — נלטרקסון, אקמפרוסט ודיסולפירם — יעילות ובטוחות, כולל בחולי שחמת מסוג Child-Pugh A/B (בניגוד לתפיסה הקודמת הרואה בכבד פגוע מניעה לטיפול תרופתי). ניתן להתחיל ולתחזק טיפול תרופתי גם במרפאה ראשונית, וגם בעת אשפוז עקב סיבוכי אלכוהול — רגע המוטיבציה הגבוהה.

משמעויות קליניות / למחקר המשך: יש לשקול יזום טיפול תרופתי ל-AUD באופן נרחב יותר ממה שנעשה בפועל כיום, כולל בשלב האשפוז, ולא להימנע מכך רק בשל מחלת כבד קלה-בינונית (Child-Pugh A/B). בחירת התרופה צריכה להתבסס על מטרת הטיפול שמגדיר המטופל (הפסקה מלאה לעומת הפחתת שתייה) ועל פרופיל הבטיחות הספציפי (למשל הימנעות מנלטרקסון בנוטלי אופיואידים). דיסולפירם בפיקוח עשוי להיות יעיל יותר ממה שהוערך בעבר, אך הערכת יעילותו מורכבת מבחינה מתודולוגית. יש להמשיך בטיפול תרופתי 6-12 חודשים נוספים לאחר השגת מטרת הטיפול.

סיכום זה נערך באמצעות תהליך אוטומציה מבוסס בינה מלאכותית (Claude, Anthropic), בפיקוח מנהל/ת תוכנית ההתמחות בפסיכיאטריה. יש לאמת את התוכן מול המאמר המקורי לפני הסתמכות עליו קלינית או אקדמית. ייתכנו שגיאות או השמטות בתהליך הסיכום האוטומטי. **ניגודי עניינים מוצהרים:** ד"ר Holt דיווח על קבלת הונורר על הרצאות מהחברה האמריקאית לרפואת התמכרויות (American Society of Addiction Medicine) — גוף מקצועי, לא חברת תרופות. לא דווח מימון תעשייתי למאמר עצמו (אין סעיף "Funding" נפרד — מאמר Insights קצר זה אינו מחקר מקורי הדורש מימון). נתון ה-Impact Factor של JAMA מבוסס על חיפוש ברשת ועלול להיות לא מדויק; מקורות שונים הציגו ערכים נעים בין כ-55 ל-65 — מומלץ לאמת מול מקור רשמי (Clarivate JCR) בעת הצורך.