

Joanna Hauser, Anna Głodowska, Janusz Rybakowski

Klinika Psychiatrii Dorosłych Akademii Medycznej w Poznaniu

FLUOKSETYNA VS. PLACEBO W LECZENIU MĘŻCZYŹN UZALEŻNIONYCH OD ALKOHOLU 12-miesięczne badanie prospektywne

WSTĘP

Fluoksetyna jest selektywnym inhibitorem presynaptycznego wychwytu zwrotnego serotoniny (selective serotonin reuptake inhibitor - SSRI). Jest lekiem stosowanym w leczeniu depresji oraz zaburzeń obsesyjno - kompulsywnych i lękowych [13,25].

Pierwsze obserwacje dotyczące wpływu leków serotonergicznych na zmniejszenie picia alkoholu przez zwierzęta opublikowali Myers i Veale [19]. Wyniki tych badań zostały potwierdzone przez wielu innych autorów [17,18,28]. Mechanizm działania selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny na zmniejszenie konsumpcji alkoholu nie jest do końca jasny, rozważane są tu różne farmakologiczne efekty działania tej grupy leków [23,24]. Po pierwsze, wskazano, że SSRI powodują spadek apetytu na wszystkie pokarmy, w tym także na alkohol [20]. U osób uzależnionych zmniejszenie konsumpcji alkoholu może być uwarunkowane poprzez ten niespecyficzny anorektyczny mechanizm działania SSRI [20].

U zwierząt preferujących alkohol obserwowano osłabienie funkcji układu serotonergicznego [14]. Przypuszcza się, że osłabienie funkcji układu serotonergicznego nasila picie alkoholu, a wzmocnienie jego funkcji wywiera efekt przeciwny [14]. Można tu dodać, że serotonina nasila wydzielanie reniny, która z kolei indukuje powstanie angiotensyny II, związku hamującego picie alkoholu [14]. Kolejnymi hipotezami tłumaczącymi działanie SSRI na zmniejszenie picia alkoholu są: hamowanie wzmacniającego działania alkoholu, redukcja głodu al-

kołowego lub kompulsywnej chęci picia [9]. Wskazuje się także na prokognitywne działanie tej grupy leków. Poprawa funkcji poznawczych ułatwia rozwiązywanie problemów psychologicznych i może poprawiać wyniki terapii [23].

W badaniach nad osobami uzależnionymi od alkoholu stwierdzono, że selektywne inhibitory wychwytu serotoniny powodują spadek picia alkoholu. Opisano pozytywne działanie fluoksetyny, fluwoksaminy, zimelidyny, citalopramu [2,3,9,10,21]. Obserwowany spadek spożycia alkoholu był jednak mały i wynosił 9-17%. Badania dotyczące oceny skuteczności fluoksetyny w zapobieganiu nawrotom picia obejmowały kilkutygodniowy okres obserwacji. Wyniki tych badań wskazują, że u osób uzależnionych fluoksetyna redukuje ilość wypijanego alkoholu, przy czym dawka terapeutyczna leku jest wyższa niż w przypadku leczenia depresji i wynosi 40-60 mg/dobę [20].

Szacuje się, że u 30-60% osób uzależnionych od alkoholu występują inne zaburzenia psychiczne, a w szczególności zaburzenia afektywne i zaburzenia lękowe [22]. W tym przypadku stosowanie SSRI może pośrednio obniżyć konsumpcję alkoholu poprzez łagodzenie objawów psychopatologicznych. Spadek picia alkoholu może więc wynikać z poprawy stanu psychicznego [27]. Cornelius i wsp. [4] oceniali skuteczność działania fluoksetyny u alkoholików, u których jednocześnie stwierdzano objawy depresyjne (fluoksetyna 20-40mg dziennie w porównaniu z placebo). W grupie osób otrzymujących fluoksetynę obserwowano obniżenie ilości wypijanego alkoholu oraz poprawę stanu psychicznego w porównaniu z badanymi otrzymującymi placebo. Cornelius i wsp. [4] wskazują, że fluoksetyna może wpływać na konsumpcję alkoholu oraz jednocześnie leczyć objawy depresji. Badania jego obejmowały niewielką grupę pacjentów (21 osób), dlatego wniosek ten sformułowany jest bardzo ostrożnie. Kranzler i wsp. [16] w 12-tygodniowych badaniach także oceniali efekt działania fluoksetyny (do 60mg dziennie) w porównaniu z placebo i nie stwierdzili istotnych różnic w działaniu tego leku na spadek picia alkoholu w obu grupach pacjentów. Natomiast fluoksetyna powodowała poprawę stanu psychicznego u osób u których stwierdzano jednocześnie depresję [16]. Tempesta i wsp. [26] zauważyli, że redukcja spożywania alkoholu jest niezależna od dynamiki nasilenia objawów depresyjnych. Sellers i Naranjo [24] sądzą natomiast, że pozytywne działanie SSRI u osób uzależnionych wiąże się z profilaktycznym działaniem leków na występowanie objawów depresji w okresie tzw. późnych zespołów abstynencyjnych.

Biorąc pod uwagę ogólnie przyjęty pogląd, że uzależnienie od alkoholu obejmuje heterogenną grupę osób o odmiennej etiologii i patomechanizmie uzależnienia można przypuszczać, SSRI są skuteczne w określonej grupie osób uzależnionych. Badania Gerry i wsp. [8] wskazują, na korzystne działanie fluoksetyny u osób obciążonych rodzinnie alkoholizmem. Grupa tych osób była najbardziej zbliżona do typu „male limited” opisanego przez Cloningera. Habrat [10] obserwował korzystne działanie fluoksetyny u kobiet. Ballardin [2] stwierdził skuteczność terapeutyczną citalopramu w grupie osób pijących mniejsze ilości alkoholu. Mało jest jednak badań weryfikujących zależność między podziałem typologicznym osób uzależ-

nionych a skutecznością leczenia selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny.

Celem naszych badań jest ocena skuteczności działania fluoksetyny na spadek spożycia alkoholu u mężczyzn uzależnionych od alkoholu.

GRUPA BADANA

Badaniami objęto 37 mężczyzn w wieku $36,5 \pm 4,60$ lat leczonych w Klinice Psychiatrii Dorosłych AM w Poznaniu z rozpoznaniem zespołu uzależnienia od alkoholu. Wszyscy badani spełniali kryteria diagnostyczne DSM III-R uzależnienia od alkoholu [1]. Kryteriami wykluczającymi pacjentów z badania było występowanie poważnych schorzeń somatycznych, wyraźnych zaburzeń funkcji poznawczych, występowanie w przeszłości psychoz (innych niż majaczenie alkoholowe). Pisemna zgoda na udział w badaniach była warunkiem włączenia osoby do grupy badawczej.

METODY

U wszystkich badanych przeprowadzono szczegółową ocenę stanu somatycznego, psychiatrycznego. Ocenę kliniczną badanych przeprowadzono w oparciu o Kwestionariusz Obrazu i Przebiegu ZUA oraz wywiady od rodzin. Badanie psychometryczne przeprowadzono za pomocą: skali depresji Hamiltona, Kwestionariusza Samooceny SCL Hopkinsa oraz skali MAST (Michigan Alcoholism Screening Test) [6,7,11]. Funkcjonowanie społeczne oceniano na podstawie wyników Skali Funkcjonowania Społecznego [12].

Po przeprowadzeniu detoksykacji i po dwóch dniach odstawienia leków psychotropowych, pacjenci zostali losowo przydzieleni do jednej z dwu grup. Dziewiętnaście osób zostało przydzielonych do leczenia fluoksetyną, 18 do grupy otrzymującej placebo. Pacjenci przyjmowali 40 mg fluoksetyny dziennie. W okresie pierwszych dwóch tygodni leczenia, jeśli zgłaszali niepokój, otrzymywali lorazepam (w dawce do 6 mg dziennie).

Badania katamnesticzne

Pacjenci zgłaszali się co dziesięć dni do Poradni Przyklinicznej, gdzie po badaniu przedmiotowym i podmiotowym otrzymywali fluoksetynę lub placebo. Co dwa miesiące oceniano stan kliniczny pacjenta przy pomocy skali depresji Hamiltona i Kwestionariusza Samooceny SCL Hopkinsa [6,11]. Rejestrowano też udział pacjentów w leczeniu odwykowym tj. systematyczny udział w terapii w Poradni Odwykowej oraz systematyczny udział w spotkaniach grup Anonimowych Alkoholików. Funkcjonowanie społeczne oceniano za pomocą Skali Funkcjonowania Społecznego [12].

Czas trwania badania wynosił 12 miesięcy. W trakcie programu część pacjentów zrezygnowała z dalszego uczestnictwa w leczeniu. Wszystkie osoby, które zła-

abstynencję jednocześnie też wycofały się z badań. Te dwie grupy badanych kwalifikowano oddzielnie:

- 1) grupa osób, które zrezygnowały z badań
- 2) grupa osób, które złamały abstynencję.

Metodyka badań statystycznych

Przy ocenie skuteczności terapeutycznej fluoksetyny zastosowano „analizę przeżycia” (survival analysis); w tym przypadku oznacza to utrzymanie abstynencji. Analiza ta pozwala na przedstawienie wykresu funkcji „przeżycia” w kolejnych tygodniach badania. Porównanie przebiegu funkcji dla dwóch grup opiera się o wyniki statystyki Wilcozona (Gehanna).

W analizach statystycznych zastosowano też testy: t istotności różnic dla zmiennych zależnych i niezależnych.

WYNIKI

Zestawienie danych demograficznych i danych charakteryzujących przebieg uzależnienia w grupie pacjentów leczonych fluoksetyną ($n=19$) i w grupie pacjentów otrzymujących placebo ($n=18$).

W tabeli 1 przedstawiono dane demograficzne oraz dane kliniczne charakteryzujące pacjentów leczonych fluoksetyną i placebo. Wyniki testu t i testu c^2 wskazują, że obie grupy badanych nie różniły się w zakresie danych demograficznych i danych klinicznych.

Porównanie prawdopodobieństwa utrzymania abstynencji w grupie osób otrzymujących fluoksetynę ($n=19$) i osób otrzymujących placebo ($n=18$).

Dla porównania prawdopodobieństwa utrzymania abstynencji osób leczonych fluoksetyną i osób leczonych placebo zastosowano „analizę przeżycia”. Wyniki tej analizy przedstawiono na rycinie 1.

Oś pozioma przedstawia tygodnie terapii, oś pionowa prawdopodobieństwo utrzymania abstynencji w obu grupach pacjentów. Jak wynika z rysunku obie krzywe (charakteryzujące osoby otrzymujące lek i placebo) obniżają się, tzn. w obu grupach pacjenci przerywali abstynencję. Porównanie przebiegu funkcji dla dwóch grup za pomocą statystyk Wilcozona (Gehanna) wykazuje brak różnic istotnych statystycznie ($df=1$; $p=0,8624$). Mediana czasu utrzymania abstynencji w grupie osób leczonych fluoksetyną wynosi 30,57 tygodni, dla osób otrzymujących placebo - 24,57 tygodnia.

Jedenaście osób leczonych fluoksetyną i 11 osób leczonych placebo w okresie 12 miesięcy złamało abstynencję. Analiza krzywej „przeżycia” pozwala jednak zauważyć, że osoby leczone fluoksetyną szybciej łamały abstynencję (3 osoby - w okresie pierwszych 7 tygodni terapii) w porównaniu z osobami otrzymującymi placebo (1 osoba w okresie pierwszych 7 tygodni leczenia).

Sześciu pacjentów nie ukończyło badań, w tym trzech pacjentów leczonych fluoksetyną i trzech leczonych placebo. Osoby otrzymujące fluoksetynę wypadły z badań wcze-

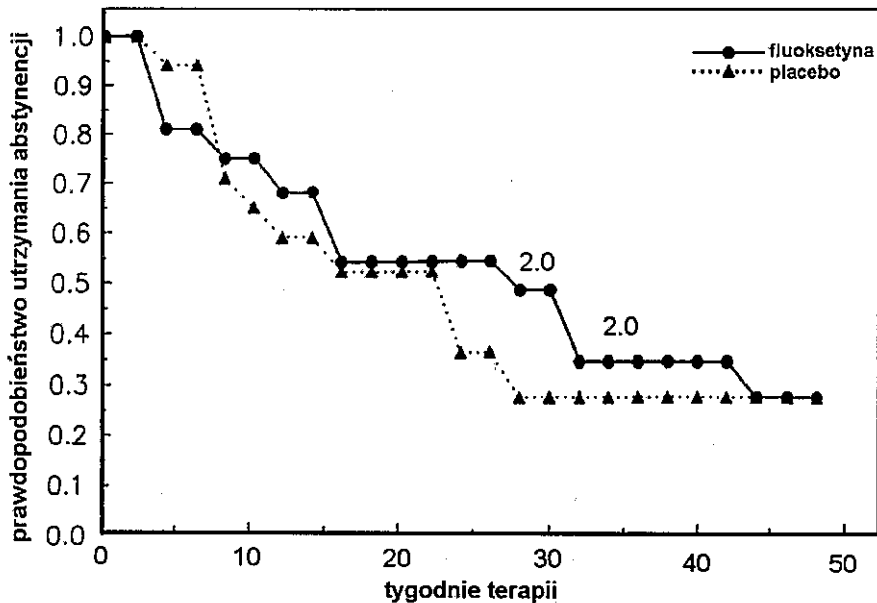
TABELA 1

Porównanie danych demograficznych i klinicznych w grupie pacjentów leczonych fluoksetyną (n=19) i placebo (n=18)

Dane kliniczne	Fluoksetyna	Placebo
Wiek	36,05±5,35	37,00±3,85
Wiek początku uzależnienia	27,70±7,81	27,77±5,64
Czas trwania choroby (lata)	8,58±5,77	7,77±4,64
MAST (w punktach)	35,43±11,95	36,47±14,23
Wykształcenie:		
-podstawowe	5	2
-zawodowe	6	8
-średnie	4	2
-wyższe	4	6
Stan cywilny:		
-żonaty	14	14
-kawaler	3	3
-rozwidziony	2	1

RYCINA 1

Porównanie prawdopodobieństwa utrzymania abstynencji w grupie osób otrzymujących fluoksetynę i osób otrzymujących placebo



śniej (po 2 tygodniach terapii) w porównaniu z osobami otrzymującymi placebo. Cztery osoby zrezygnowały z uczestnictwa w badaniach. U dwóch pacjentów odstawiono lek z następujących powodów: u jednej osoby wystąpiła małopłytkowość (w czasie kuracji fluoksetyną), u jednej osoby wystąpił stan psychiatryczny - paranoja (osoba ta otrzymywała placebo).

Porównanie wyników badań psychometrycznych i skali funkcjonowania społecznego w grupie osób leczonych fluoksetyną i w grupie osób leczonych placebo w dniu „0” oraz po 2, 4, 6, 8, 10, 12 miesiącach leczenia

Porównano wyniki badań psychometrycznych (HDS, SCL) w grupie osób leczonych fluoksetyną i w grupie osób otrzymujących placebo w dniu „0” tj. przed włączeniem leku oraz po 2, 4, 6, 8, 10 i 12 miesiącach terapii. Po dwóch miesiącach leczenia u osób leczonych fluoksetyną średnie nasilenie objawów depresyjnych było mniejsze niż u osób leczonych placebo, ilustruje to rycina 2.

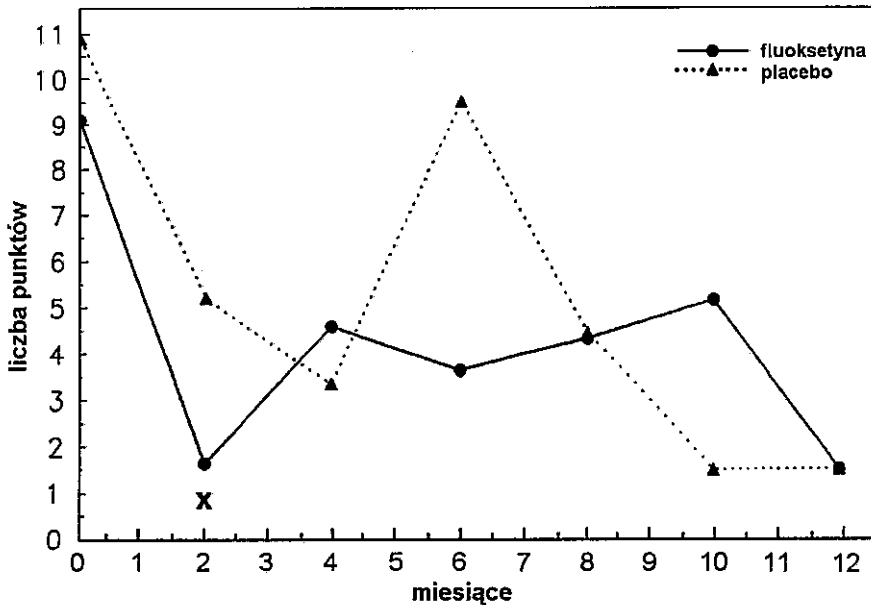
Również nasilenie objawów psychopatologicznych ocenianych za pomocą skali SCL Hopkinsa było mniejsze u pacjentów leczonych fluoksetyną niż u osób otrzymujących placebo po 2 i 4 miesiącach terapii (rycina 3).

Nasilenie zaburzeń funkcjonowania społecznego nie wiązało się z rodzajem terapii (fluoksetyna vs placebo), ilustruje to rycina 4.

Występowanie objawów ubocznych w grupie osób leczonych fluoksetyną i w grupie osób leczonych placebo po 2, 4, 6, 8, 10, 12 miesiącach terapii

RYCINA 2

Porównanie wyników skali Hamiltona (HDS) w grupie osób leczonych fluoksetyną i placebo w dniu „0” i w kolejnych miesiącach terapii

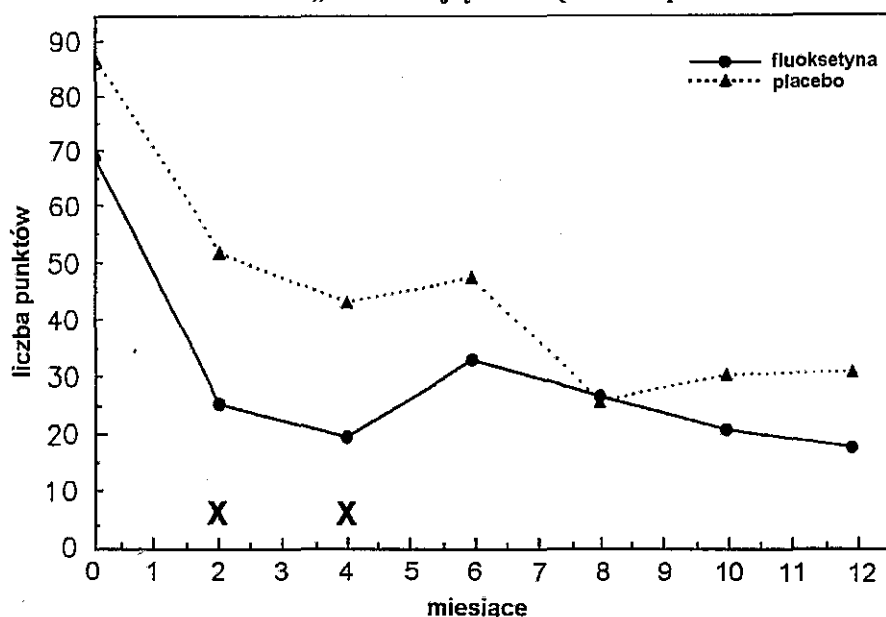


x - różnica istotna statystycznie na poziomie $p < 0,01$

Jak wynika z danych zawartych w tabeli 2, częstość występowania objawów niepożądanych nie różniła się w grupie osób leczonych fluoksetyną w porównaniu z osobami otrzymującymi placebo.

RYCINA 3

Porównanie wyników skali SCL-Hopkinsa w grupie osób leczonych fluoksetyną i placebo w dniu „0” i w kolejnych miesiącach terapii



x - różnica istotna statystycznie na poziomie $p < 0,01$

TABELA 2

Występowanie objawów niepożądanych w grupie osób leczonych fluoksetyną i placebo w kolejnych miesiącach terapii

Miesiąc	Fluoksetyna %	Placebo %
2	38,8	52,9
4	54,5	50,0
6	75,0	57,1
8	62,5	42,8
10	20,0	-
12	20,0	-

RYCINA 4

Porównanie wyników Skali Funkcjonowania Społecznego (SFS) w grupie osób leczonych fluoksetyna i placebo w dniu „0” i w kolejnych miesiącach terapii

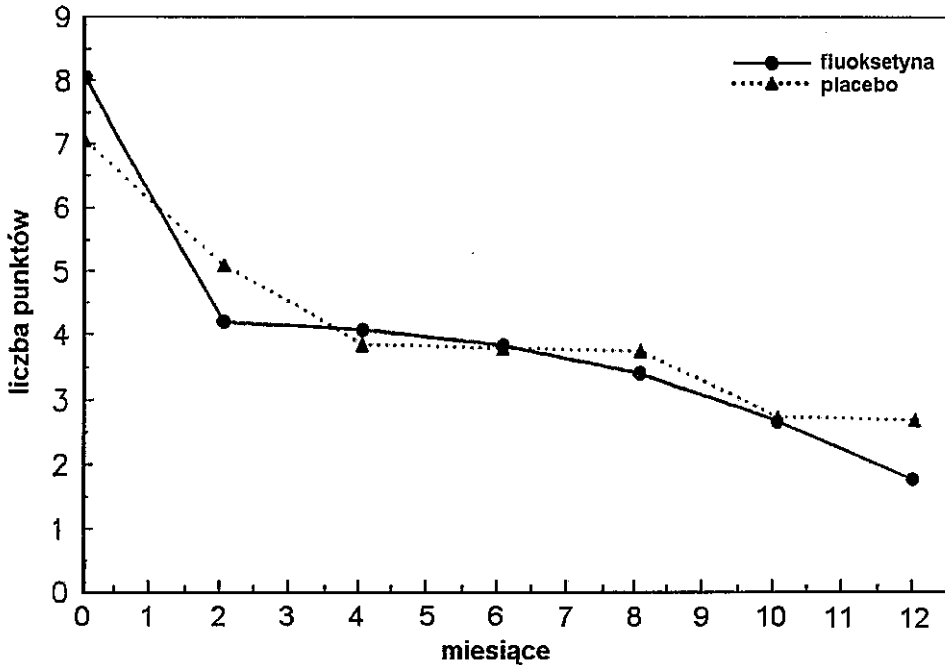


TABELA 3

Wyniki 3-czynnikowej analizy wariancji gdzie zmienną zależną był czas trwania abstynencji a zmiennymi niezależnymi fakt: 1) występowania objawów ubocznych: „0” - nie obserwowano objawów, „1” - objawy utrzymywały się i „2” - objawy uboczne utrzymywały się tylko do 8 tygodnia terapii; 2) depresji (powyżej 14 pkt HDS) i 3) lek/placebo

	Czynnik	F	p	
Efekty główne	Objawy uboczne	22,38	0,000	xxx - 0,001
	Depresja			
	Lek	3,108	0,091	
		0,024	0,878	
1° efekt interakcji	Objawy + depresja	0,866	0,433	
	Objawy + lek			
	Depresja + lek	1,967	0,162	
		3,418	0,077	
2° efekt interakcji	Objawy + depresja + lek	2,136	0,157	

Osoby leczone fluoksetyną skarżyły się na występowanie następujących objawów: niepokój, zaburzenia snu, brak apetytu, spadek wagi ciała, bóle głowy, zaburzenia erekcji. Pacjenci, którzy otrzymywali placebo skarżyli się głównie na uczucie niepokoju, zaburzenia snu, osłabienie fizyczne i spadek apetytu.

Zależność między czasem trwania abstynencji a występowaniem objawów ubocznych, nasileniem depresji, zastosowanym leczeniem fluoksetyna/placebo - analiza w całej grupie

W tabeli 3 przedstawiono wyniki trzyczynnikowej analizy wariancji, gdzie zmienną zależną był czas trwania abstynencji, a zmiennymi niezależnymi były następujące czynniki:

1. Występowanie objawów niepożądanych: w tym przypadku wyodrębniono trzy grupy pacjentów:

- grupa „0” obejmująca badanych, u których nie obserwowano objawów niepożądanych,

- grupa „1”, do której zaliczono osoby, u których w czasie badania obserwowano objawy uboczne,

- grupa „2”, do której należeli ci pacjenci, u których objawy niepożądane utrzymywały się tylko do 8 tygodnia terapii.

2. Występowanie objawów depresyjnych (tak: HDS>14 pkt; nie: HDS<14 pkt)

3. Lek: fluoksetyna lub placebo

Jak wynika z danych przedstawionych w tabeli 3 rodzaj terapii (fluoksetyna/placebo), występowanie objawów depresyjnych nie wiązało się z długością abstynencji.

Również analiza interakcji: objawy niepożądane/depresja, objawy niepożądane/leczenie, depresja/leczenie oraz interakcji drugiego stopnia: objawy niepożądane/depresja/leczenie nie wykazała związku z długością abstynencji. Natomiast różnica istotna statystycznie dotyczyła występowania objawów niepożądanych. Zależność tę potwierdzono za pomocą testu Tukey'a. Czas trwania abstynencji w grupie osób, u których występowały objawy niepożądane wynosił 15,15 tyg.; u osób, u których nie stwierdzano objawów niepożądanych był podobny - 18,20 tyg. Natomiast u pacjentów, u których objawy uboczne trwały tylko do 8 tygodnia terapii, czas abstynencji był najdłuższy i wynosił 48 tygodni - tzn. osoby te utrzymały roczną abstynencję. Okazało się, że wszyscy badani zaliczeni do grupy 2 (objawy niepożądane - utrzymują się 2 miesiące) byli leczeni fluoksetyną.

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Celem naszych badań była ocena profilaktycznego działania fluoksetyny na nawroty picia u mężczyzn uzależnionych od alkoholu. Badanie przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby (fluoksetyna vs. placebo). Wiele danych z piśmiennictwa wskazuje na pozytywny efekt SSRI na spadek spożycia alkoholu u osób uzależnionych, badania te obejmowały jednak stosunkowo krótki, kilkutygodniowy okres obserwacji [2,4,5,9]. Mało jest natomiast doświadczeń związanych z dłuższym stosowaniem selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny.

Badanie przeprowadzono metodą prospektywną przez okres jednego roku. Przy ocenie skuteczności terapeutycznej fluoksetyny zastosowano „analizę przeżycia”, która pozwala na ocenę prawdopodobieństwa utrzymania abstynencji w obu grupach pacjentów, mimo iż coraz więcej osób nie kończy badań. Wyniki tej analizy wykazały, że prawdopodobieństwo utrzymania abstynencji było podobne w grupie osób leczonych fluoksetyną (mediana czasu - 31 tygodni) i w grupie osób otrzymujących placebo (25,6 tygodni). Również wyniki analizy wariancji nie wykazały zależności między czasem trwania abstynencji a stosowaną terapią (fluoksetyna lub placebo). Wyniki tych analiz wskazują zatem, że fluoksetyna nie zapobiega nawrotom picia u osób uzależnionych od alkoholu. Naranjo i wsp. [20] stwierdzili, że SSRI nie wpływają na nawroty picia, natomiast łagodzą formę upojenia. Inni autorzy wskazują także na spadek o 14-17% ilości alkoholu wypijanego przez osoby leczone profilaktycznie fluoksetyną, nie obserwowali natomiast u tych pacjentów całkowitej abstynencji [4,9,20].

Stwierdzono, że pacjenci leczeni fluoksetyną szybciej w ciągu pierwszych 2 miesięcy terapii przerwali udział w próbie lub złamali abstynencję w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. Podobne obserwacje kliniczne zawarte są w pracy Kranzlera [15], który wskazał, że osoby leczone fluoksetyną wypadają z badań wcześniej niż pacjenci otrzymujący placebo. Obraz kliniczny uzależnienia oceniany w czasie badania wstępnego nie tłumaczył tych zależności.

W celu wyjaśnienia zależności między szybszym wypadnięciem z badań osób leczonych fluoksetyną porównano występowanie objawów ubocznych w obu grupach pacjentów. Częstość występowania objawów ubocznych w czasie rocznych badań była jednak podobna w grupie osób leczonych lekiem i placebo. Stwierdzono natomiast, że objawy depresji i inne objawy psychopatologiczne ustępują szybciej w grupie osób leczonych fluoksetyną w porównaniu z badanymi otrzymującymi placebo. Potwierdzono obserwacje Kranzlera i wsp. [16], którzy uważają, że fluoksetyna działa pozytywnie na objawy depresji u osób uzależnionych od alkoholu. Cornelius i wsp. [4,5] wskazywali, że fluoksetyna łagodzi objawy depresyjne i w ten sposób ułatwia osobom uzależnionym utrzymywanie abstynencji. Aby stwierdzić zależność między występowaniem objawów depresyjnych a czasem trwania abstynencji, zastosowano wieloczynnikową analizę wariancji. Wyniki naszych badań nie potwierdziły jednak zależności między nasileniem objawów psychopatologicznych a czasem trwania abstynencji od alkoholu. Nie stwierdzono też zależności między zastosowanym leczeniem, występowaniem objawów depresyjnych z długością abstynencji. Potwierdzono poglądy autorów wskazujących, że zmniejszenie ilości wypijanego alkoholu nie jest związane z ustępowaniem objawów depresyjnych [26]. Natomiast stwierdzono pewną, specyficzną zależność między występowaniem objawów niepożądanych a utrzymywaniem abstynencji. Zależność ta dotyczyła grupy osób leczonych fluoksetyną. Roczna abstynencję utrzymali pacjenci (n=4), u których objawy niepożądane utrzymywały się przez okres 2 miesiące, a potem ustępowały. U tych osób przed rozpoczęciem terapii stwierdzano występowanie objawów de-

presyjnych. Objawy depresyjne ustąpiły u nich szybko i nie nawracały w ciągu rocznej obserwacji.

Sellers i wsp. [24] sądzą, że u alkoholików SSRI działają poprzez redukcję objawów depresyjnych, zapobiegają wystąpieniu różnych objawów psychopatologicznych w okresie kilkumiesięcznej abstynencji. Wyniki przeprowadzonych przez nas analiz statystycznych w całej grupie nie wykazały zależności między utrzymaniem abstynencji a występowaniem objawów depresyjnych i rodzajem terapii (fluoksetyna lub placebo). Jednak nasze obserwacje dotyczące niewielkiej grupy osób (n=7) pozwalają nam spekulować, że terapia fluoksetyną może być jednak przydatna w leczeniu osób uzależnionych, u których występują objawy depresyjne. Objawy depresyjne ustępowały bowiem szybko i nie powracały w okresie rocznej obserwacji. Jest to profilaktyczne działanie fluoksetyny w tym sensie, że zapobiega pojawianiu się objawów psychopatologicznych.

Wyniki naszych badań nad fluoksetyną wskazują, że krytycznym okresem są pierwsze dwa miesiące leczenia. W tym okresie obserwowano rezygnowanie pacjentów z programu. Natomiast osoby, u których występowały objawy depresji i które dalej kontynuowały terapię uzyskały poprawę stanu psychicznego: ustąpienie depresji.

W związku z powyższym wskazane jest prowadzenie w tym okresie intensywnej psychoterapii i łagodzenie objawów niepożądanych.

WNIOSKI

1. U mężczyzn uzależnionych od alkoholu skuteczność terapeutyczna fluoksetyny nie różniła się od placebo w zapobieganiu nawrotom picia alkoholu.
2. Nie stwierdzono zależności między występowaniem objawów depresyjnych a długością abstynencji.
3. Krytycznym okresem leczenia fluoksetyną były pierwsze dwa miesiące, w czasie których badani rezygnowali z kontynuowania programu lub przerywali abstynencję.

Joanna Hauser, Anna Głodowska, Janusz Rybakowski

Fluoxetine vs. placebo in the treatment of male patients with alcohol dependence syndrome - a-12 month prospective study

Summary

A possible therapeutic effect of selective serotonin reuptake inhibitor, fluoxetine (in 40mg daily doses) was investigated in a double-blind, placebo-controlled study in 37 male alcoholics, aged 20-45 years, without psychiatric comorbidity and serious somatic conditions. After alcohol detoxification subjects were randomly allocated to treatment with either fluoxetine (n=19) or placebo (n=18) for one year. Psychiatric and medical status, abstinence as well as social functioning were evaluated during monthly visits. The effect of fluoxetine vs. placebo

was estimated by means of survival analysis. No significant differences were found between fluoxetine and placebo groups. The median time before relapse was 31 weeks in the fluoxetine group and 25 weeks in placebo patients (the difference was not significant). Patients on fluoxetine relapsed or dropped-out earlier than did subjects on placebo. During the first 8 weeks of treatment the drop-out rate was higher in the fluoxetine group. In both groups depressive symptoms significantly decreased over time, in fluoxetine group earlier, after 2 months of treatment. There were also no significant differences in the incidence of side-effects between fluoxetine or placebo treated groups. The period of maintaining of abstinence was not related to the intensity of depressive symptoms and the side-effects.

Key words: alcoholism\ fluoxetine\ relapse prevention

PIŚMIENNICTWO

1. American Psychiatric Association Committee of Nomenclature and Statistics: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Revised*, 3rd ed. Washington 1987,
2. Balladin J., Berggren U., Engel J., Eriksson M., Soderplam B.: *Effect of citalopram on alcohol intake in heavy drinkers*. *Alc. Clin. Exp. Res.*, 1994, 18, 1133-1136,
3. Balladin J., Berggren U., Bokstrom K., Eriksson M., Gottfries C.G., Karlsson I., Walinder J.: *Six-month open trial with zimelidine in alcohol - dependent patients: reduction in days of alcohol intake*. *Drug Alc. Dep.*, 1994, 35, 3, 245 - 248.
4. Cornelius J., Salloum I., Cornelius M., Perel J., Ehler J., Jarrett P., Levin R., Black A., Mann J.: *Preliminary report : double blind, placebo - controlled study of fluoxetine in depressed alcoholics*. *Psychopharmacol. Bull.* 1995, 31, 297- 303.
5. Cornelius J., Salloum I., Cornelius M., Perel J., Thase M., Ehler J., Mann J.: *Fluoxetine trial in suicidal depressed alcoholics*. *Psychopharmacol. Bull.* 1993, 29, 195-199,
6. Derogatis L., Cleary P.: *Factorial invariance across gender for the primary symptom dimensions of the SCL- 90*. *Brit. J. Clin. Psychol.* 1977, 16, 347- 356,
7. Falicki Z., Karczewski J., Wandzel L., Chrzanowski W.: *Przydatność Michigan Alcoholism Screening Test w warunkach polskich*. *Psychiatr. Pol.* 1986, 20, 38-42,
8. Gerra L., Caccovari R., Delsignore R., Bocchi R., Fertonani G.: *Effect of fluoxetine and Ca-acetyl-homotartrate on alcohol intake in familial and non- familial alcohol patients*. *Curr. Therap. Res.* 1992, 52, 291-295,
9. Gorelick D., Pardes A.: *Effect of fluoxetine on alcohol consumption in male alcoholics*. *Alc. Clin. Exp. Res.* 1992, 16, 261-295,
10. Habrat B.: *Fluwoksamina jako lek zapobiegający nawrotom picia u osób uzależnionych (doniesienie wstępne)*. *Alkoholizm i Narkomania.* 1994, nr 2 (16), 151-161,
11. Hamilton M.: *A rating scale for depression*. *J. Neurol. Neurosurg.*, 1960, 23, 56-62,
12. Hauser J., Szczepańska W., Głodowska A.: *Analiza czynników psychologicznych i psychospołecznych u pacjentów z zespołem zależności alkoholowej*. *Psychiatr. Pol.* 1994, 28, 701-710,

13. Humble M., Wistedt B.: *Serotonin, panic disorders and agoraphobia: short-term and long-term efficacy of citalopram in panic disorder*. Int. Clin. Psychopharmacol. 1992, 6, suppl. 5, 21-41,
14. Kostowski W.: *Perspektywy postępu farmakoterapii uzależnienia od alkoholu w świetle rozwoju wiedzy o mechanizmach działania środków uzależniających*. Post. Psychiatr. Neurol., 1994, 3, 309-324,
15. Kranzler H.R., Del Boca F., Komer P., Brown J.: *Adverse effects limit the usefulness of fluvoxamine for the treatment of alcoholism*. J. Subs. Abuse Treat. 1993, 10, 283-287,
16. Kranzler H.R., Burlinson J., Komer P., Del Boca F., Bohn M., Brown J., Leibowitz N.: *Placebo - controlled trial of fluoxetine as an adjunct to relapse prevention in alcoholics*. Am. J. Psychiatry, 1995, 152, 391-397,
17. Lawrin M.O., Naranjo C.A., Sellers E.M.: *Identification and testing of new drugs for modulating alcohol consumption*. Psychoaarmacol. Bull., 1986, 22, 1020-1025,
18. McBride W.J., Murphy J.M., Lumeng L.: *Serotonin and ethanol preference*. W : Galanter M. (red.): *Recent Developments in Alcoholism*. t.7. Plenum Publ., 1989, 187- 209,
19. Myers R.D., Vaele W.L.: *Alcohol preference in the rat: reduction following depletion of brain serotonin*. Science, 1968, 160, 1449-1471,
20. Naranjo C.A., Kadlec K.E., Sanhuesa P., Woodley-Remus D., Sellers E.M.: *Fluoxetine differentially alters alcohol intake and others consumatory behaviors in problem drinkers*. Clin. Pharmacol. Ther. 1990, 47, 490-498,
21. Naranjo C., Poulos C.: *Citalopram decreases desirability, liking, and consumption of alcohol in alcohol - dependent drinkers*. Clin. Pharmacol. Ther. 1992, 51, 729-739,
22. Penick E.C., Powell B.J., Bingham S.F., Liskow B.I., Miller N.S., Read M.R.: *A comparative study of familial alcoholism*. J. St. Alc. 1987, 48, 136-146,
23. Sellers E., Higgins G., Sobell M.: *5-HT and alcohol abuse*. TiPS, 1992, 131, 69-75,
24. Sellers E., Naranjo C.A.: *Therapeutic use of serotonergic drugs in alcohol abuse*. Clin. Neuroharmacol. 1986, 9, suppl. 4, 60-62,
25. Silvestrone T.: *New aspect in the treatment of depression*. Int. Clin. Psychopharmacology, 1992, 6, suppl. 5, 41-44,
26. Tempesta E., Janiri L., Casacchia M.: *Treatment of compulsivity in alcohol abuse*. W : Racagni G. (red.): *Biological Psychiatry*, t.2, Elsevier, 47-50,
27. Tollefson G.D.: *Anxiety and alcoholism: a serotonin link*. Brit. J. Psychiatry, 1991, 159, suppl. 12, 34-39,
28. Zabik J.E.: *Use of serotonin active drugs in alcohol preference studies*. W : Galanter M. (red.): *Recent Developments in Alcoholism*. t.7. Plenum Publishing, 1989, 211- 223,