

Uzależnienie od alkoholu: od neurobiologii do nowoczesnej terapii

Alcohol dependence: from neurobiology to progressive therapy

Jerzy Samochowiec¹, Jolanta Kucharska-Mazur¹, Agnieszka Samochowiec^{1, 2}

¹ Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, Katedra i Klinika Psychiatrii

² Uniwersytet Szczeciński, Międzywydziałowe Studium Kształcenia Pedagogicznego

Abstract – The goal of this paper is to review current approaches to the pharmacological treatment of alcohol dependence and alcohol withdrawal. We discuss some substances with potential or evidence based therapeutic efficacy, among others benzodiazepines, disulfiram, acamprosate, opioid antagonists (naltrexone, nalmefene), antipsychotics agents, SSRI, anticonvulsants. Typologies of alcohol dependence prove to be helpful to individualize therapy. Complementary pharmacotherapy could increase the so far rather moderate effectiveness of psychosocial programmes.

Key words: alcohol dependence, benzodiazepines, disulfiram, acamprosate, opioid antagonists

Streszczenie – Celem niniejszej pracy jest przedstawienie postępów farmakoterapii uzależnienia od alkoholu oraz alkoholowego zespołu abstynencyjnego. Rozważane są substancje o potencjalnej bądź udokumentowanej skuteczności, m.in. benzodiazepiny, disulfiram, akamprozat, antagoniści receptorów opioidowych (naltrekson, nalmefen), leki przeciwpsychotyczne, SSRI, leki przeciwpadaczkowe. Pomocne w indywidualizacji leczenia są typologie alkoholizmu. Pomocnicze stosowanie farmakoterapii może zwiększyć umiarkowaną skuteczność programów psychospołecznych.

Słowa kluczowe: uzależnienie od alkoholu, benzodiazepiny, disulfiram, akamprozat, antagoniści receptorów opioidowych

Wstęp

Na podstawie badań genetycznych wiadomo, że na etiologię zaburzeń psychicznych wpływają czynniki środowiskowe i genetyczne. Szacuje się, że na etiologię uzależnienia od alkoholu (ZZA, zespół zależności alkoholowej) w 40–60% wpływa podłoże genetyczne (1). Prowadząc badania metodami analizy sprzężeń, asocjacji i transmisji rodzinnej polimorfizmów, wydzielono grupę tzw. genów kandydujących czyli prawdopodobnie odpowiedzialnych za rozwój uzależnienia. Wymienia się wśród nich geny kodujące: receptory i transportery neuroprzekaźników w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), enzymy odpowiedzialne za metabolizm amin biogennych oraz geny związane z procesami neurorozwojowymi i neurodegeneracyjnymi OUN.

Celem badań prowadzonych nad uzależnieniami (w tym badań genetycznych) jest optymalizacja diagnostyki i leczenia uzależnień. Utrudnieniem tych badań jest niejednorodność fenotypowa i genotypowa ZZA, istotne interakcje gen–środowisko, częsta pleiotropia. Jednym ze sposobów rozwiązania tych problemów jest poszukiwanie endofenotypów poprzez tworzenie typologii uzależnienia od alkoholu oraz markerów genetycznych poszczególnych podtypów ZZA.

Leczenie alkoholowego zespołu abstynencyjnego

Objawy alkoholowego zespołu abstynencyjnego (AZA) stosunkowo rzadko wymagają intensywnego leczenia w warunkach szpitalnych. Miejscem leczenia powinien być oddział zapewniający najlepsze warunki diagnostyczno-terapeutyczne dla osób chorych somatycznie (a więc także oddziały internistyczne czy chirurgiczne). Wśród wskazań do hospitalizacji należy wymienić: AZA o dużym nasileniu (>20 w skali CIWA Ar), wystąpienie powikłań w postaci majaczenia alkoholowego lub drgawek, gwałtowne narastanie objawów, stwierdzenie poważnych chorób współistniejących i zły stan ogólny pacjenta oraz brak opieki nad pacjentem w warunkach ambulatoryjnych (2).

Osoba trafiająca do lekarza po odstawieniu alkoholu każdorazowo wymaga bardzo dokładnego badania przedmiotowego i podmiotowego oraz diagnostyki w razie podejrzenia chorób współistniejących z ZZA.

Lekami najczęściej stosowanymi w celu redukcji objawów oraz profilaktyki powikłań AZA są benzodiazepiny, w Polsce najczęściej diazepam, w dawce do 40 mg (w rzadkich przypadkach do 60 mg/dobę). Należy pamiętać o ich potencjale uzależniającym oraz o możliwości wywołania depresji OUN. U osób z uszkodzeniem wątroby zaleca się lorazepam, który nie jest metabolizowany w tym narządzie. Klometiazol w dawce 4–8 g, niegdyś traktowany jako alternatywna metoda leczenia AZA, obecnie stosowany jest coraz rzadziej ze względu na działania uboczne na układ oddechowy i krótki czas działania. Próby stosowania innych leków (walproinian, karbamazepina, gabapentyna, γ -hydroksymaślan – GHB, baklofen) nie wprowadziły istotnych zmian do standardów leczenia AZA (3). W przypadku majaczenia z nasilonymi objawami wytwórczymi, nie reagującymi na leczenie benzodiazepinami, możemy zastosować neuroleptyki, w małych dawkach, w niewielkim stopniu obniżające próg drgawkowy oraz nie mające działania hepatotoksycznego (np. haloperidol) (4). W terapii AZA bardzo istotne jest nawadnianie pacjenta, leczenie dyselektrolitemii oraz leczenie chorób współistniejących.

Długoterminowa terapia zespołu zależności alkoholowej

Uzależnienie od alkoholu jest chorobą przewlekłą o nawrotowym przebiegu (70% nawrotów następuje po 3 miesiącach abstynencji). Proces uzależnienia od alkoholu dotyczy wielu aspektów neuroprzeżywalności, zjawisk zachodzących wewnątrz komórek (wtórne przekaźniki, kinazy, czynniki transkrypcyjne itd.), związany jest również z problemami genetycznymi. Zmiany następują w układzie glutaminianer-

gicznym, dopaminergicznym, GABA-ergicznym i opioidowym. Neurotransmisja glutaminianergiczna ma znaczenie w rozwoju sensytyzacji i w powstawaniu śladów pamięciowych w układzie nagrody. Alkohol etylowy nasila przewodnictwo dopaminergiczne (np. poprzez układ opioidowy, receptory μ i Δ) co wpływa na pojawienie się wzmocnień wtórnych oraz na sensytyzację wzmocnień apetytywnych. Biorąc pod uwagę powyższe fakty, farmakoterapia – w skojarzeniu z oddziaływaniami psychoterapeutycznymi i psychospołecznymi – może wspomagać proces zdrowienia. Dotychczas prowadzone badania kliniczne pozwoliły Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, US Food and Drug Administration) wytypować leki, które zostały zatwierdzone do leczenia uzależnienia od alkoholu. Są to akamprozat, disulfiram i naltrekson. Skuteczność takich leków, jak m.in. nalmefen, leki przeciwdrgawkowe (topiramata, walproinian, karbamazepina), leki o działaniu serotonergicznym (m.in. fluoksetyna, sertralina, ondansetron) czy galanina, jest kontrowersyjna lub nie w pełni udokumentowana (5).

Typologie uzależnienia od alkoholu

Obecnie badania nad uzależnieniem od alkoholu opierają się na typologiach: Cloningera (typ 1 i 2), Schuckita (pierwotny i wtórny alkoholizm), Lescha (typy I–IV – w zależności od przebiegu ZZA), Scholza (diagnoza objawowa), Pelca (typologia zachowań alkoholowych), Fouqueta (Alcoholites–Alcoholosis–Somaalcoholosis), Tartera (10-czynnikowa klasyfikacja statystyczna), Babora (typ A i B) (6).

Jako szczególnie przydatną do celów indywidualizacji leczenia można uznać typologię Lescha, który wyróżnił 4 podtypy ZZA. W typie I obserwowane są ciężkie, nierzadko powikłane zespoły abstynencyjne, z nasilonymi objawami wegetatywnymi, epizodami drgawkowymi, z nasilonym głodem alkoholu. Picie alkoholu przez te osoby ma zapobiegać objawom abstynencyjnym. W typie II charakterystyczne jest stosowanie alkoholu jako środka przeciwlękowego. Nasilenie objawów abstynencyjnych jest nieduże, nie ma poważnych chorób współistniejących, napadów drgawkowych oraz stanów depresyjnych. Do typu III zaliczamy osoby z towarzyszącymi poważnymi zaburzeniami psychicznymi z kręgu depresyjnego (epizody depresyjne, zaburzenia snu, nasilone myśli i tendencje samobójcze niezależne od spożywania alkoholu). Osoby te używają alkoholu jako środka przeciwdepresyjnego. Do typu IV zaliczamy osoby z dodatnim wywiadem w kierunku czynników wpływających szkodliwie na rozwój mózgu (uszkodzeń okołoporodowych, chorób OUN poniżej 14 roku życia, urazów głowy poniżej 14 roku życia, zaburzeń zachowania w dzieciństwie), padaczki (niezależnie od alkoholu), polineuropatii, ciężkich zaburzeń funkcji poznawczych (7, 8, 9).

Typologia Lescha a skuteczność farmakoterapii i psychoterapii w ZZA

Z badań wynika, że leczenie skojarzone naltreksonem i akamprozatem oraz samodzielne stosowanie akamprozatu były bardziej efektywne u osób z typem I ZZA wg Lescha. Naltrekson skutecznie pomógł przerwać ciąg opilczy, a akamprozat

– zwiększyć liczbę dni pełnej abstynencji. Wiąże się to z mechanizmem stosowania leków. Naltrekson hamuje nagrodotwórcze działanie substancji psychoaktywnej poprzez zablokowanie receptora μ -opiodowego. Dzięki temu naltrekson jest skuteczny u osób z typem III i IV oraz istotnie wspomaga leczenie w typie I i II. Akamprozat wpływa na przekąźnictwo glutaminianergiczne, powodując zmianę spożycia alkoholu poprzez zmniejszenie nadwrażliwości neuronalnej w AZA oraz redukuje głód alkoholu, zmniejszając ryzyko nawrotu. Jest on szczególnie skuteczny w typie I oraz skojarzony z naltreksonem w typie I i II. Stosowanie leków przeciwdepresyjnych (SSRI) może być celowe w typie III. Można też rozważyć podawanie stabilizatorów nastroju (karbamazepina, kwas walproinowy). Leki nootropowe i naltrekson są zalecane w typie IV wg Lescha (10).

Postępowanie terapeutyczne w prewencji nawrotów obejmuje psychoterapię lub uczestnictwo w grupach samopomocy, równoległe do tego może być stosowana farmakoterapia. Psychoterapia wspierająca i grupy samopomocy skupione na tematyce picia, np. AA (Anonimowi Alkoholicy), są skuteczne w typie I. Z kolei w typie II celowa jest psychoterapia ukierunkowana na wzmocnienie ego oraz udział w zajęciach skoncentrowanych na przeżywaniu emocji, tematycznie niekoniecznie związanych z piciem. Psychoterapia nastawiona na uzyskanie wglądu w emocje jest wskazana w typie III, a psychoterapia wspierająca i grupy samopomocy – w typie IV (11).

Grupy leków stosowanych w terapii ZZA

Disulfiram powoduje blokowanie dehydrogenazy aldehydowej, co skutkuje gromadzeniem się w organizmie aldehydu octowego i zatruciem, objawiającym się wzrostem ciśnienia tętniczego, zaczerwienieniem twarzy, tachykardią, dusznością, bólami głowy, nudnościami, zwiększoną potliwością, wymiotami, lękiem i niepokojem, a w skrajnych przypadkach – zgonem. Disulfiram w niewielkim stopniu wpływa na system dopaminergiczny i noradrenergiczny poprzez β -hydroksylazę dopaminy. Stosowany jest doustnie (skuteczność kontrowersyjna) i już historycznie rzecz ujmując – w postaci implantowanej (ta forma podania nie zapewniała dostatecznego stężenia we krwi). Nieznacznie wpływa na głód alkoholu, może natomiast skutkować poważnymi działaniami ubocznymi (uszkodzenia wątroby, depresja, reakcje psychotyczne) (12, 13). Według Fullera do 80% osób, którym lek się zaleca, w istocie go nie przyjmuje (14).

Akamprozat jest antagonistą receptorów NMDA (N-metylo-D-asparaginianowych). W mniejszych stężeniach redukuje podwyższoną aktywność układu glutaminergicznego. Przewlekłe picie alkoholu powoduje przejściową redukcję aktywności układu glutaminergicznego, która ulega z czasem normalizacji wskutek *up-regulacji* pod wpływem mechanizmów homeostazy – wzrasta wrażliwość i gęstość receptorów NMDA. W AZA aktywność tego układu nagle rośnie – nasila się głód alkoholu, akamprozat zaś hamuje tę aktywność. Lek działa także neuroprotekcyjnie, dezaktywuje wolne rodniki, zapobiega zmianom stężenia β -endorfin i leptyny we krwi (15, 16).

Oceny skuteczności akamprozatu są sprzeczne, związane zapewne z różnorodnością grup badanych osób z ZZA – od pozytywnych ocen (6-miesięczne utrzymywanie

abstynencji, meta analiza: 36% osób leczonych akamprozatem vs. 23% przyjmujących placebo), poprzez tzw. „redukcję szkód”, aż do skuteczności równej placebo (amerykańskie badanie COMBINE). Zaleca się stosowanie akamprozatu u osób jeszcze pijących bądź krótko po odstawieniu alkoholu. Nie uszkadza wątroby, może powodować: biegunkę, nudności, wymioty, wzdęcia, bóle głowy i nadmierną senność (17).

Naltrekson, antagonist receptorów opioidowych, zmniejsza nagradzające działanie alkoholu (18). Zmniejsza głód alkoholu, prawdopodobieństwo nawrotu i zwiększa szansę utrzymania całkowitej abstynencji, choć jego skuteczność, na podstawie wspomnianej wyżej metaanalizy, określono jako ograniczoną. Zmniejsza prawdopodobieństwo spożywania znacznych ilości alkoholu oraz zwiększa liczbę dni abstynencji (badanie COMBINE) (19).

Dobrej odpowiedzi na naltrekson możemy się spodziewać u osób uzależnionych z pozytywnym wywiadem rodzinnym w kierunku ZZA oraz wyjściowo nasilonym głodem alkoholu. Na skuteczność naltreksonu wpływa polimorfizm A118G w genie receptora μ -opiodowego – substytucja asparaginy (Asn) kwasem asparaginowym (Asp). Głód alkoholu jest większy u osób z allelem G niż u osób z allelem A, bowiem osoby z tym allelem silniej reagują na euforyzujące działanie alkoholu (20). Według Oslina i wsp. (21) osoby z wariantem Asp40 homo-heterozygoty reagują 3-krotnie lepiej na naltrekson niż z Asn40 homozygoty.

Doustnie stosuje się 50 mg/dobę naltreksonu w pojedynczej dawce. W USA stosowana jest postać domięśniowa depot naltreksonu (*Vivitrol*). Zastrzyki wykonuje się co miesiąc, a w badaniach klinicznych stwierdza się dłuższy czas i większy odsetek abstynencji. Lepsze efekty uzyskano u mężczyzn niż u kobiet oraz u osób, które zaczynały leczenie po co najmniej 7 dniach od odstawienia alkoholu (lek może być także stosowany u osób, które jeszcze nie są abstynentami).

Najczęstsze działania uboczne to bóle brzucha, mdłości, bóle i zawroty głowy, zwiększony apetyt, sedacja. Podczas stosowania naltreksonu zaleca się regularną kontrolę aminotransferaz (co miesiąc przez pierwsze 3 miesiące, a następnie – co 3 miesiące) (22).

Inne grupy leków stosowanych w farmakoterapii ZZA. W farmakoterapii uzależnienia podejmuje się próby stosowania leków działających na układy:

1. Dopaminergiczny – tiapryd, antagonist dopaminowy, dopuszczony do stosowania we Francji na podstawie badania 100 osób, brak potwierdzenia w innych badaniach (23); klozapina, aripirazol stosowane u osób z podwójną diagnozą – ZZA i schizofrenia lub zaburzenia afektywne dwubiegunowe (24).
2. Serotonergiczny – SSRI; ondansetron, antagonist receptorów 5-HT₃ (25).
3. GABA-ergiczny – baklofen (26); leki przeciwdrgawkowe (celem zapobiegania napadom drgawkowym oraz łagodzenia objawów AZA – walproinian, topiram, karbamazepina) (27, 28).

Próbuje się stosować także inne leki: kwas γ -hydroksymasłowy (29), nalmefen (30), rimonabant (31). Wyniki badań klinicznych tych substancji są jednak niedostateczne bądź sprzeczne. Prawdopodobnie leki te mogą okazać się skuteczne u pewnych

wybranych grup uzależnionych pacjentów, np. z towarzyszącą depresją czy wczesną utratą kontroli nad piciem (32). Szczególnie interesujący wydaje się być namelfen, antagonistą μ -opiodowych receptorów, o dłuższym niż naltrekson okresie półtrwania, którego badania rejestracyjne są w Europie zaawansowane.

Rozwój badań molekularnych oraz dalsze badania kliniczne niewątpliwie pozwolą na większą indywidualizację terapii ZZA. Obecnie dostępne farmakologiczne metody leczenia ZZA są jednak niewystarczające i nie mogą zastąpić metod psychoterapeutycznych.

PIŚMIENNICTWO

1. Merikangas KR, Swendsen JD (1997) Genetic epidemiology of psychiatric disorders. *Epidemiologic Reviews*, 1, 144–155.
2. Williams SH (2005) Medications for treating alcohol dependence. *American Family Physician*, 72, 1775–1780.
3. Walker L, Brown P, Beeching NJ, Beadsworth MB (2009) Managing alcohol withdrawal syndromes: the place of guidelines. *British Journal of Hospital Medicine*, 8, 444–445, 448–449.
4. Walter M, Wiesbeck GA (2009) [Pharmacotherapy of substance dependence and withdrawal syndromes]. *Therapeutische Umschau*, 6, 449–457.
5. Garbutt JC (2009) The state of pharmacotherapy for the treatment of alcohol dependence. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 36, S15–23.
6. Pombo S, Lesch OM (2009) The alcoholic phenotypes among different multidimensional typologies: similarities and their classification procedures. *Alcohol and Alcoholism*, 1, 46–54.
7. Leggio L, Kenna GA, Fenton M, Bonenfant E, Swift RM (2009) Typologies of alcohol dependence. From Jellinek to genetics and beyond. *Neuropsychology Review*, 1, 115–129.
8. Samochowiec J, Kucharska-Mazur J, Grzywacz A, Pelka-Wysiecka J, Mak M, Samochowiec A, Bienkowski P (2008) Genetics of Lesch's typology of alcoholism. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2, 423–427.
9. Lesch OM, Dietzel M, Musalek M (1988) The course of alcoholism. Long-term prognosis in different types. *Forensic Science International*, 36, 121–138.
10. Lesch OM, Riegler A, Gutierrez K, Hertling I, Ramskogler K, Semler B, Zoghiami A, Benda N, Walter H (2001) The European acamprosate trials: conclusions for research and therapy. *Journal of Biomedical Science*, 1, 89–95.
11. Vyssoki B, Steindl-Munda P, Ferenci P, Walter H, Höfer P, Blüml V, Friedrich F, Kogoj D, Lesch OM (2010) Comparison of alcohol-dependent patients at a gastroenterological and a psychiatric ward according to the Lesch alcoholism typology: implications for treatment. *Alcohol and Alcoholism*, 6, 534–540.
12. De Sousa A (2010) The pharmacotherapy of alcohol dependence: a state of the art review. *Mens Sana Monographs*, 1, 69–82.
13. Mann K, Hermann D (2010) Individualised treatment in alcohol-dependent patients. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 260, Suppl 2, S116–120.
14. Fuller RK, Gordis E (2004) Does disulfiram have a role in alcoholism treatment today? *Addiction*, 1, 21–24.
15. Mann K, Kiefer F, Spanagel R, Littleton J (2008) Acamprosate: recent findings and future research directions. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 32, 1105–1110.
16. McNeely J, Sherman S (2011) Review: Acamprosate increases abstinence in patients with alcohol dependence. *Annals of Internal Medicine*, 2, JC1–10.
17. Kiefer F, Mann K (2010) Acamprosate: how, where, and for whom does it work? Mechanism of action, treatment targets, and individualized therapy. *Current Pharmaceutical Design*, 19, 2098–2102.

18. Soyka M, Rösner S (2008) Opioid antagonists for pharmacological treatment of alcohol dependence – a critical review. *Current Drug Abuse Reviews*, 1, 280–291.
19. Gueorguieva R, Wu R, Donovan D, Rounsaville BJ, Couper D, Krystal JH, O'Malley SS (2010) Naltrexone and combined behavioral intervention effects on trajectories of drinking in the COMBINE study. *Drug and Alcohol Dependence*, 2–3, 221–229.
20. O'Brien Ch (2008) Evidence-based treatments of addiction. *Philosophical Transactions of the Royal Society B Biological Sciences*, 363, 3277–3286.
21. Oslin DW, Berrettini WH, O'Brien CP (2006) Targeting treatments for alcohol dependence: the pharmacogenetics of naltrexone. *Addiction Biology*, 3–4, 397–403.
22. Lobmaier PP, Kunøe N, Gossop M, Waal H (2010) Naltrexone Depot Formulations for Opioid and Alcohol Dependence: A Systematic Review. *CNS Neuroscience and Therapeutics*, 1–8. doi: 10.1111/j.1755-5949.2010.00194.x.
23. Favarel-Garrigues JC (1979) [Therapeutical study in patients admitted to an emergency unit (author's transl)]. *La semaine des hôpitaux*, 55, 592–595.
24. Zhornitsky S, Rizkallah E, Pampoulova T, Chiasson JP, Stip E, Rompré PP, Potvin S (2010) Anti-psychotic agents for the treatment of substance use disorders in patients with and without comorbid psychosis. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 4, 417–424.
25. Kenna GA (2010). Medications acting on the serotonergic system for the treatment of alcohol dependent patients. *Current Pharmaceutical Design*, 19, 2126–2135.
26. Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Bedogni G, Caputo F, Gasbarrini G, Landolfi R; Baclofen Study Group (2011) Dose-response effect of baclofen in reducing daily alcohol intake in alcohol dependence: secondary analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Alcohol and Alcoholism*, 3, 312–317.
27. Ait-Daoud N, Malcolm RJ Jr, Johnson BA (2006) An overview of medications for the treatment of alcohol withdrawal and alcohol dependence with an emphasis on the use of older and newer anticonvulsants. *Addictive Behaviors*, 31, 1628–1649.
28. Flórez G, Saiz PA, García-Portilla P, Alvarez S, Nogueiras L, Bobes J (2011) Topiramate for the treatment of alcohol dependence: comparison with naltrexone. *European Addiction Research*, 1, 29–36.
29. Leone MA, Vigna-Taglianti F, Avanzi G, Brambilla R, Faggiano F (2010) Gamma-hydroxybutyrate (GHB) for treatment of alcohol withdrawal and prevention of relapses. *Cochrane Database Systematic Reviews*, 2, CD006266.
30. Soyka M, Rösner S (2010) Nalmefene for treatment of alcohol dependence. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 11, 1451–1459.
31. George DT, Herion DW, Jones CL, Phillips MJ, Hersh J, Hill D, Heilig M, Ramchandani VA, Geyer C, Spero DE, Singley ED, O'Malley SS, Bishai R, Rawlings RR, Kunos G (2010) Rimonabant (SR141716) has no effect on alcohol self-administration or endocrine measures in nontreatment-seeking heavy alcohol drinkers. *Psychopharmacology (Berlin)*, 1, 37–44.
32. Samochowiec J, Samochowiec A, Wojciechowski B (2004) Nowoczesna terapia ZZA: doświadczenia europejskie. *Polska Medycyna Rodzinna*, 3, 784–788.

Referat, na podstawie którego przygotowano ten artykuł, został przedstawiony na II Konferencji Polskiego Towarzystwa Badań nad Uzależnieniami (Warszawa, 28–29.09.2010).

Adres do korespondencji

Jerzy Samochowiec

Katedra i Klinika Psychiatrii PUM

ul. Broniewskiego 26, 71-460 Szczecin

tel. (91) 4540 653, fax. (91) 4540 733

e-mail: samoj@pum.edu.pl

otrzymano: 14.06.2011

przyjęto do druku: 17.08.2011