

WSPÓŁCZESNE METODY I PERSPEKTYWY FARMAKOLOGICZNEGO ZAPOBIEGANIA NAWROTOM PICIA ALKOHOLU

Zapobieganie nawrotom picia niekontrolowanego stanowi jeden z najbardziej istotnych problemów w leczeniu uzależnienia od alkoholu. W dotychczasowej praktyce klinicznej leczenie biologiczne dysponowało metodami budzącymi szereg zastrzeżeń zarówno co do jego efektywności jak i zastrzeżeń etycznych (metody awersyjne). M.in. z tego względu wytworzył się niekorzystny stereotyp postępowania lekarskiego ograniczający się do interwencji farmakologicznych w stanach intoksykacji, abstynencji bądź przy leczeniu powikłań uzależnienia. Oprócz metod leczenia awersyjnego rzadko stosowane są inne formy farmakoterapii. Obecnie pojawiają się coraz liczniejsze głosy (14, 34) poddające w wątpliwość lub kwestionujące skuteczność leczenia uzależnienia od alkoholu wyłącznie przy pomocy oddziaływań psycho- i socjoterapeutycznych. Jednocześnie postępy badań nad patogenezą uzależnienia od alkoholu pozwoliły na wprowadzenie szeregu nowych leków psychotropowych do zapobiegania nawrotom picia.

Najbardziej rozpowszechnionym postępowaniem proabstynencyjnym z użyciem środków farmakologicznych jest leczenie awersyjne. Polega ono na wytworzeniu odruchu kojarzącego picie alkoholu z nieprzyjemnymi doznaniem (w tym celu stosowano najczęściej apomorfinę, korzeń wymiotnicy), bądź na "uczulaniu" na alkohol. Najszersze zastosowanie znalazł disulfiram, rzadziej stosowane były cyjanoamid wapnia i metronidazol, które zaprzestano szerzej stosować ze względu na małą skuteczność i dużą toksyczność (zapalenia wątroby po cyjanoamidzie wapnia). Metabolity disulfiramu hamują

działanie wątrobowej dehydrogenazy aldehydowej, co w przypadku spożycia alkoholu prowadzi do wystąpienia przykrych objawów związanych z podwyższeniem poziomu toksycznego aldehydu octowego (zaczerwienienie skóry, bóle głowy, uczucie duszenia się z hyperwentylacją, tachykardia i niemierność akcji serca, spadek ciśnienia krwi, nudności i wymioty, czasem zaburzenia świadomości, drgawki i zapaść). Ostatnio zaleca się ograniczenie tego typu terapii bowiem skuteczność disulfiramu nie jest wysoka, zaś unikanie alkoholu nie jest związane z farmakologicznym działaniem leku na o.u.n., lecz jedynie z obawą przed wystąpieniem reakcji disulfiram-alkohol. Podkreśla się, że jego stosowanie jest świadomym narażeniem pacjenta na ryzyko zatrucia a także, że tego typu postępowanie jest antypsychoterapeutyczne, gdyż niejako zwalnia osobę uzależnioną od aktywnego uczestniczenia w nowoczesnych programach psychoterapeutycznych. Poważniejsze powikłania przy stosowaniu disulfiramu takie jak: zapalenie nerwów obwodowych i neuropatia, napady drgawkowe, zaburzenia psychotyczne, w tym zaburzenia świadomości, zmiany skórne, senność i śpiączka są stosunkowo rzadkie, a opisana w światowym piśmiennictwie liczba zgonów z powodu reakcji disulfiram-alkohol nie przekracza dwudziestu (32). Natomiast objawy niepożądane (głównie zaburzenia potencji) są częste i występują u ponad 60 % leczonych (14). Poważniejszym argumentem przeciwko zbyt szerokiemu stosowaniu disulfiramu są coraz liczniejsze przesłanki, że wpływa on negatywnie na patogenezę uzależnienia. I tak disulfiram powoduje obniżenie aktywności -hydroksylazy dopaminy, następstwem czego może być zachwianie równowagi między przekąźnictwem katecholaminergicznym (podwyższone dopaminergiczne i obniżone noradrenergiczne), co prowadzi do zaburzeń nastroju typu depresyjnego (16), a w następstwie może być przyczyną sięgania po alkohol. Niewykluczone, że disulfiram podwyższając poziom aldehydu octowego zwiększa możliwość powstawania produktów kondensacji z dopaminą i serotoniną (tetraizokwinoliną, β -karboliną), które mają mieć istotne znaczenie w patogenezie uzależnienia (42, 52).

Disulfiram stosuje się najczęściej doustnie. W samych Stanach Zjednoczonych codziennie przyjmuje go ok. 200 000 ludzi (32). Skuteczność disulfiramu implantowanego podskórnie jest ostatnio najczęściej oceniana krytycznie (3, 19, 31). Podnosi się, że implan-

towane tabletki disulfiramu nie zapewniają wystarczającego do wystąpienia reakcji disulfiram-alkohol poziomu leku we krwi, a ich skuteczność nie przewyższa placebo (3).

Wieloletnie doświadczenia z leczeniem disulfiramiem pozwalają na wysunięcie tezy, że oba skrajne poglądy, tzn. że jest on panaceum na uzależnienie jak i, że jest nieskuteczny, a wręcz szkodzi w prawidłowym postępowaniu z osobą uzależnioną, są nieprawdziwe. Najbliższym prawdy jest chyba stwierdzenie, że jest on wysoce przydatny, ale jedynie w pewnej specyficznej grupie uzależnionych. Narazie nie potrafimy jednak precyzyjnie zidentyfikować tej grupy pacjentów. Lepsze wyniki osiąga się u osób starszych, z bardziej ustabilizowaną pozycją społeczną, z motywacją do leczenia, łatwiej nawiązujących stosunki z innymi. Są to jednak cechy, które charakteryzują osoby lepiej reagujące również na inne formy leczenia uzależnienia. Powodzeniu leczenia sprzyja również powiadomienie pacjenta, że przyjmowanie disulfiramu jest monitorowane (26) oraz rytualizacja kontaktu między pacjentem a leczącym (22).

Ograniczenia przydatności dotychczasowych środków farmakologicznych są przyczyną poszukiwań nowych leków, które byłyby pomocne w zapobieganiu nawrotom picia alkoholu.

Wychodząc z przesłanek, że choroby afektywne i uzależnienie od alkoholu wykazują wiele cech wspólnych (12, 13), próbowano stosować do leczenia uzależnienia od alkoholu leki, które stosuje się w profilaktyce chorób afektywnych (głównie węglan litu). Oczekiwano, że węglan litu może działać stabilizująco na nastrój (zarówno na depresję jak i dysfориę) oraz zapobiegać nawrotom ciągów picia, które mogą być czasami ekwiwalentami nawrotów chorób afektywnych. Po pierwszych bardzo zachęcających próbach (25, 41), badania prowadzone w warunkach kontrolowanych (11, 33) nie potwierdziły wysokiej skuteczności tego typu terapii. Zapobieganie nawrotom picia alkoholu przy pomocy węglanu litu niesie poza tym niebezpieczeństwo groźnych interakcji litu z alkoholem. Przy okazji tych badań spostrzeżono jednak kilka interesujących zjawisk, m.in. stwierdzono, że wpływ litu na przebieg uzależnienia nie wiąże się wyłącznie z oddziaływaniem na nastrój (21) (choć w niektórych badaniach lepsze rezultaty osiągnano u osób uzależnionych od alkoholu ze współistniejącymi objawami depresyjnymi (41)). Wykazano, że jony litu osłabiają euforyzujące działanie alkoholu (20, 21)

i przerywają mechanizm pozytywnego wzmacniania. Do tego wystarczający jest niższy poziom litu w surowicy (0,1-0,2 mEq/l) niż stosowany w profilaktyce chorób afektywnych (11). Niewykluczone, że pozytywne wyniki terapii uzależnienia związane są z bezpośrednim tonizującym oddziaływaniem soli litu na neuroprzebieżność. Obecny stan wiedzy uprawnia do wniosku, że stosowanie soli litu w stanach uzależnienia od alkoholu nie może być uznane za postępowanie rutynowe, tym niemniej może być skuteczne u części osób, szczególnie opornych na inne formy leczenia oraz u osób z chorobą afektywną dwubiegunową nadużywających alkoholu.

Wykazano, że stosowanie neuroleptyków w celu zapobiegania picciu alkoholu nie jest bardziej efektywne niż placebo (10), a jednocześnie niesie ze sobą zwiększone ryzyko wystąpienia depresji, późnych dyskinez, napadów drgawkowych, i w przypadku wypicia alkoholu - zatrucie.

Leki anksjolityczne zwłaszcza benzodiazepiny również mają ograniczone znaczenie w leczeniu uzależnienia od alkoholu. Są pomocne w doraźnym łagodzeniu lęku, dysforii i bezsenności, zapobiegają wystąpieniu napadów drgawkowych, jednak dłuższe stosowanie związane jest z ryzykiem uzależnienia i niekorzystnych interakcji z alkoholem.

Pewne nadzieje wiąże się z wprowadzeniem do leczenia uzależnienia od alkoholu leków anksjolitycznych o innych mechanizmach działania niż benzodiazepiny (tzn. nie działających na układ GABA-ergiczny). Takim anksjolitykiem jest np. buspiron, agonista receptora HT_{1A}. Próby z tym lekiem (6, 28, 51) są jednak rzadkie i najczęściej niepoprawne metodologicznie, więc trudno jednoznacznie wypowiedzieć się co do ich skuteczności. M.in. Bruno (6) stwierdził w podwójnie ślepej próbie, że osoby uzależnione, którym podawano buspiron (20 mg/dobę) rzadziej przerywały abstynencję niż otrzymujący placebo, zgłaszały mniejszy głód alkoholu i szybciej mijały im objawy depresyjne. Niestety obserwację prowadzono tylko przez 2 miesiące. Tollefson i wsp. (51) leczyli buspironem grupę osób z rozpoznaniem alkoholizmu z komponentem lękowo-depresyjnym i stwierdzili znaczną skuteczność leku. Uważają oni, że buspiron jest szczególnie wskazany w takich przypadkach jak uzależnienie od alkoholu, gdzie lęk jest zjawiskiem częstym a leczenie tradycyjnymi anksjolitykami jest przeciwwskazane ze względu na krzyżową toleran-

cję. Poza tym buspiron ma mieć działanie przeciwdepresyjne w przeciwieństwie do klasycznych anksjolityków i nie wchodzi w tak silne interakcje z alkoholem. Tollefson (50) jest zwolennikiem tłumaczenia działania buspironu nie tyle poprzez działanie na specyficzne mechanizmy patogenetyczne alkoholizmu, ale poprzez wpływ anksjolityczny lub wpływ na wspólne mechanizmy leżące u podstaw nadużywania alkoholu i lęku.

Poprzez receptory GABA-ergiczne oddziałowuje homotauryna, którą ze skutkiem zastosowali Lhuintre i wsp. (29), ale badania te nie były kontynuowane.

Pewne nadzieje wiązane są też z wprowadzeniem tzw. odwrotnych agonistów receptora GABA-ergicznego.

Zapobieganie nawrotom picia alkoholu jest sprawą trudną, gdyż słabo poznane są biologiczne uwarunkowania stanów poprzedzających przerwanie abstynencji. Słabo poznane są zarówno obraz kliniczny jak i przyczyny tzw. późnych (bądź przetrwałych) zespołów abstynencyjnych. Późne zespoły abstynencyjne opisywane są (27) jako "manifestujące się mało charakterystycznymi zaburzeniami wegetatywnymi i emocjonalnymi oraz przeżywaniem zbliżonymi do natręctw myślowych", a ich przyczyn upatrywano m.in. w mechanizmach odruchowowarunkowych, czynnikach egzogennych i psychogennych, choć niejednokrotnie nie znajdowano uchwytnych przyczyn ich wystąpienia. Stanom tym poświęca się ostatnio coraz więcej uwagi. Wykazano m.in., że okres abstynencji jest znacznie dłuższy niż dotychczas sądzono, a podwyższone wyniki w skalach psychopatologicznych stopniowo normalizują się dopiero po ok. 3 miesiącach (podostry zespół abstynencyjny). Stanom tym towarzyszy najczęściej hypofunkcja układów: noradrenergicznego i serotoniner-gicznego. Po tym okresie w płynie mózgowo-rdzeniowym stwierdza się krótkotrwałe wahania (prawdopodobnie cykliczne) wskaźników przekąźnictwa noradrenergicznego korespondujące z wahaniami nastroju (objawami depresyjno-astenicznymi bądź nadaktywnością i dysforiami) (37). W świetle badań Mossberga i wsp. (37) wszystkie przypadki przerwania abstynencji zostały zaobserwowane w okresach wahań nastroju. Wyniki tych badań stworzyły przesłanki nie tylko do szczególnej pomocy psychologicznej w tym okresie, ale i do oddziaływań farmakologicznych. Także stwierdzana niska aktywność układu noradrenergicznego u osób uzależnionych w okresie po

przemianieniu ostrej abstynencji uzasadniała podjęcie stosowania leków przeciwdepresyjnych, szczególnie o silnym działaniu noradrenergicznym. W USA leki przeciwdepresyjne u osób uzależnionych od alkoholu stosowane są bardzo często, bo są trzecią (po anksjolitykach i neuroleptykach) najczęściej stosowaną grupą leków (9, 15). Wykazano jednak (15), że trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD) są mało skuteczne w leczeniu "alkoholizmu pierwotnego", a do tego dochodzi obawa przed ciężkimi zatruciami spowodowanymi synergistycznym działaniem alkoholu i TLPD, jak i częste występowanie objawów ubocznych przy stosowaniu TLPD zniechęcające pacjentów do kontynuowania kuracji. Wykazano, że TLPD mogą być skuteczne w zapobieganiu picia alkoholu osób z depresją ("pierwotną" lub występującą niezależnie). Kahn i wsp. (23) stwierdzili nawet, że utrzymujące się w okresie ponad 2-tygodniowej abstynencji takie cechy jak: depresja oraz brak hamowania sekrecji kortyzonu przez deksametazon (u osób z prawidłowymi wynikami badań wątroby) są wskazaniem do podania TLPD. Warunkiem osiągnięcia leczniczych stężeń TLPD w surowicy jest jednak stosowanie dawek większych niż u osób nieuzależnionych. Wynika to z obserwacji, że osoby z problemami alkoholowymi mają niższe poziomy TLPD w surowicy (8), mniejsza jest też ich biodostępność (17). Są to jednak raczej rozważania teoretyczne, bo wobec niebezpieczeństw związanych z podawaniem bardzo wysokich dawek TLPD nikt nie podjął tego rodzaju prób klinicznych. Mimo licznych prac dotyczących stosowania TLPD w uzależnieniu od alkoholu nie wypracowano dotąd jednoznacznych konkluzji dotyczących wskazań do takiego typu kuracji.

Duże nadzieje wiąże się ze stosowaniem innych leków przeciwdepresyjnych, a mianowicie o działaniu serotoninergetycznym. Przesłanką do ich stosowania jest m.in. wykazanie, że u osób uzależnionych od alkoholu po przemianieniu ostrych objawów abstynencyjnych pojawia się i utrzymuje w okresie co najmniej trzech miesięcy obniżona aktywność układu serotoninergetycznego (4). Przypuszcza się, że u podłoża skłonności do nadużywania alkoholu leży pierwotnie lub wtórnie obniżone przekąźnictwo serotoninergetyczne (2, 4, 7, 43, 44, 45, 48). Badania u zwierząt preferujących alkohol, którym podano leki o różnych mechanizmach działania serotoninergetycznego wykazały wysoką skuteczność w zmniejszaniu ilości wypitego alkoholu. Wyda-

je się, że omawiana grupa leków (a szczególnie fluoksetyna ze względu na jej niską toksyczność, dużą selektywność powinowactwa do układu serotonergicznego, najsilniejszy wpływ na hamowanie picia alkoholu (49), brak wpływu na sprawność motoryczną oraz niewchodzenie w synergistyczne interakcje z alkoholem (47)) w najbliższym czasie będzie przedmiotem prób klinicznych. Moje dotychczasowe doświadczenia ze stosowaniem fluwoksaminy są dobre (dobra tolerancja leku) choć jeszcze zbyt wcześnie na pełną ocenę skuteczności tej formy leczenia. Troje spośród 22 pacjentów utrzymuje abstynencję ponad rok, dziewięcioro ma krótsze okresy niepicia i kontynuuje abstynencję, a 10 osób przerwało leczenie już na początku. W tym miejscu chciałbym zaznaczyć znaczne trudności metodologiczne na jakie napotykają się osoby zajmujące się skutecznością leczenia przeciwalkoholowego. Czym właściwie mierzyć efekty leczenia? Czy miarą jest zupełna abstynencja w okresie 6-miesięcznym, 12-miesięcznym lub wieloletnim? Jest to zbyt maksymalistyczna miara. Częściej przyjmuje się za miarę stosunek liczby dni nietrzeźwych do dni abstenenckich w jednostce czasu np. w roku lub ilości alkoholu wypitego przed i po kuracji. Wiarygodność wywiadów od pacjentów jest mała, a ilość wypitego alkoholu niemierzalna. Czasami poprawę mierzy się przy pomocy analogowej skali głodu alkoholu (cravingu). Leki serotonergiczne dotychczas uważane za dające stosunkowo mało objawów ubocznych mają jeden, bardzo nie lubiany przez pacjentów objaw: wpływają niekorzystnie na libido. Opiswane są kazuistyczne przypadki anorgazmii po fluoksetynie (24, 35, 53) i ja sam na energiczną prośbę pacjentki skutecznie leczonej przeciwalkoholowo musiałem odstawić jej fluwoksaminę z powodu anorgazmii, która szybko minęła po zmianie leku.

Nie jest zupełnie jasne, jaki jest stan układu dopaminergicznego u osób uzależnionych od alkoholu, które utrzymują abstynencję. Próby z zastosowaniem bromokryptyny do leczenia uzależnienia od alkoholu są nieliczne (1, 5), i choć wydawałoby się, że wyniki są zachęcające mało jest prac klinicznych temu poświęconych. Mechanizm działania bromokryptyny (działanie agonistyczne na receptory postnaptyczne? Działanie na hamujące receptory presynaptyczne?) nie jest wciąż jasny. Więcej danych przemawia za koncepcją, że zmniejszenie głodu alkoholu i zapobieganie późnym zespołom abstynencyjnym związane jest ze stymulacją układu dopaminergicznego.

nego. Z niepublikowanych danych autora wynika jednak, że bromokryptyna stosowana w dawce 5-7,5 mg na dobę była pomocna w utrzymaniu abstynencji jedynie w nielicznej grupie uzależnionych.

Również obiecujące są wyniki badań nad rolą receptora opioidowego w patogenezie uzależnienia od alkoholu. Już w ubiegłym wieku stwierdzono łagodzący wpływ opiatów na przebieg uzależnienia od alkoholu, jednak niebezpieczeństwo uzależnienia typu opiatowego dyskwalifikuje ten typ kuracji. Z tego też względu szerszego zastosowania nie znalazł agonisto-antagonista receptora opioidowego - buprenorfina (46). Większe szanse mają leki blokujące receptor opiatowy takie jak nalokson i naltrekson, które również łagodzą przebieg uzależnienia prawdopodobnie przez antagonizowanie działania alkoholu a w konsekwencji hamowanie wzmacniania pozytywnego. Leki te nie tylko nie wchodzi w synergizm z alkoholem, ale i częściowo odwracają toksyczne działanie alkoholu. Jednak dotychczas leki te są jedynie propozycjami do rozpoczęcia prób klinicznych.

Podsumowanie

W związku z ograniczoną skutecznością najczęściej dotychczas stosowanego leczenia awersyjnego przy pomocy disulfiramu wzrasta potrzeba wprowadzenia nowych form farmakologicznego zapobiegania nawrotom picia alkoholu. Wzrost zainteresowania i osiągnięcia w poznaniu mechanizmów leżących u podstaw przerwania abstynencji oraz wyniki prób przedklinicznych i klinicznych pozwalają na stwierdzenie, że jesteśmy w przededniu wprowadzenia do leczenia alkoholizmu nowej generacji leków o selektywnym działaniu na układy neuroprzekaźnikowe, może bardziej skutecznych i bezpiecznych. Wyniki dotychczasowych badań pozwalają również na zerwanie z pewnym nihilizmem farmakoterapeutycznym i poszerzenie form leczenia (szczególnie w przypadkach opornych na inne formy terapii). Do leków, które mogą być przydatne w takich sytuacjach należą: trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, buspiron, węglan litu a w niedługim czasie prawdopodobnie leki działające serotonergicznie lub blokujące receptory opioidowe. Pewne nadzieje budzi stosowanie disulfiramu u części osób uzależnionych, pod warunkiem opracowania metod selekcyonowania do tego typu kuracji.

Warto pamiętać słowa Liebowitza i wsp. (30), którzy pisali, że uzależnienie od alkoholu występuje w zróżnicowanej populacji i przez to wymaga bardzo zróżnicowanego podejścia terapeutycznego.

Tabela 1

Przypuszczalne mechanizmy działania leków stosowanych w zapobieganiu nawrotom picia alkoholu

Przypuszczalny mechanizm działania	Lek
Działanie "uczulające"	1. disulfiran 2. cyjanoamid wapnia 3. metronidazol
Działanie awersyjne	1. Apomorfiną 2. Korzeń wymiotnicy
Leczenie zaburzeń psychicznych towarzyszących uzależnieniu od alkoholu (depresje, lęk)	1. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne 2. węglan litu 3. przeciwdepresyjne leki serotoninergiczne 4. buspiron
Oslabianie wzmacniania pozytywnego (oslabianie euforyzującego działania alkoholu)	1. węglan litu 2. antagoniści receptora opiatowego
Wzmacnianie warunkowania negatywnego ???	1. leki serotoninergiczne
Działania anorektyczne	1. leki serotoninergiczne
Zapobieganie późnym z. abstynencyjnym	1. leki dopaminergiczne ?
Zmniejszanie "głodu" alkoholowego	1. homotauryna ?
Poprawa zaburzonych funkcji poznawczych	1. leki serotoninergiczne 2. leki nootropowe ?

Powyższe stanowi znaczącą ofertę zróżnicowania i uzupełnienia oddziaływań wobec pacjenta uzależnionego od alkoholu. Byłoby warto, aby zindoktrynowani terapeuci odrzucający a priori wszelkie formy oddziaływań

farmakologicznych zwrócili uwagę, że oferta nowoczesnego farmakologicznego zapobiegania picciu alkoholu nie stoi w sprzeczności z ich działaniami, nie jest konkurencyjna, natomiast może być komplementarna w wysiłkach o utrzymanie abstynencji.

Current methods and perspectives of pharmacologic prevention of relapses in alcoholism

Summary

There is a great increase of our knowledge about biological mechanisms underlying on a basis of so-called late withdrawal syndromes. Some new strategies of a prevention of relapses in alcoholism are introduced. Disulfiram is an effective drug in a subgroup of alcoholics only. Now we know about some new dangers connected with disulfiram therapy. Efficacy of tricyclic antidepressants and lithium in a treatment of alcoholism is not clear, but probably is limited to a part of patients with secondary alcoholism only. Trials with bromocriptine and homotaurine are not continued. The greatest hopes are connected with introducing for prevention of relapses drugs with serotonergic action and drugs blocking opioid receptors. Some autor's experiences with using of fluvoxamine in alcoholism are described. Differentiation of pharmacologic offers in a prevention of alcohol uncontrolled drinking is recommended.

Bibliografia:

1. Anokhina I.P.: *Dopamine receptor agonists in the treatment of alcoholism*. W: Edwards G., Littleton J. (red.): *Pharmacological Treatment for Alcoholism*. Methuen, New York, 1984, 145-151, -2. Bailly D., Vignau J., Lauth B., Racadot N., Beuscart R., Servant D., Parquet P.J.: *Platelet serotonin decrease in alcoholic patients*. *Acta Psychiatr. Scand.* 1990, 81, 68-72, -3. Borg S., Halldin J., Kynlhorn E., Mannerfelt M., Strandberg K.: *Implantation of disulfiram - Results from a placebo-controlled multicenter study*. W: *Pharmacological Treatment of Alcoholism: Withdrawal and Aversion Therapy*. National Board of Health and Welfare. Drug Information Committee. Stockholm, 1985, 65-87, -4. Borg S., Kvande H., Lilieberg P., Mossberg D..

Valverius P.: *5-hydroxyindoleacetic acid in cerebrospinal fluid in alcoholic patients under different clinical conditions*. Alcohol. 1985, 2, 415-418, -5. Borg V.: *Bromocriptone in the prevention of alcohol abuse*. Acta Psychiat. Scand. 1983, 68, 100-110, -6. Bruno F.: *Buspirone in the treatment of alcoholic patients*. Psychopathology. 1989, 22, suppl. 1, 49-59, -7. Buydens-Branchey L., Branchey M. H., Noumair D., Lieber C.S.: *Age of alcohol onset. II. Relationship to susceptibility to serotonin precursor availability*. Arch. Gen. Psychiat. 1989, 46, 231-236, -8. Ciraulo D.A., Barnhill J.G., Jaffe J.H.: *Clinical pharmacokinetics of imipramine and dezipramine in alcoholics and normal volunteers*. Clin. Pharmacol. Ther. 1988, 43, 5, 509-518, -9. Ciraulo D.A., Jaffe J.H.: *Tricyclic antidepressant in the treatment of depression associated with alcoholism*. J. Clin. Psychopharmacol. 1981, 1, 146-150, -10. Ditman K.S.: *Review and evaluation of current drug therapies in alcoholism*. Internat. J. Psychiat. 1967, 3, 248-258, -11. Fawcett J., Clark D.C., Gibbons R.D., Aagensen C.A., Pisani V.D., Tilkin J.M., Sellers D., Stutzman D.: *Evaluation of lithium therapy for alcoholism*. J. Clin. Psychiat. 1984, 45, 494-499, -12. Goodwin D.W., Erickson C.K. (red): *Alcoholism and Affective Disorders. Clinical, Genetic, and Biochemical Studies*. SP Medical and Scientific Books. New York, 1979, -13. Habrat B., Bidzińska E.: *Choroby afektywne a alkohol*. Biul. Inst. Psychiat. Neurol. 1991 (w druku), -14. Holden C.: *Is alcoholism treatment effective?* Science, 1987, 235, 1132-1133, -15. Jaffe J.H.: *Alcoholism and affective disturbance: current drugs and current shortcomings*. W: Edwards G., Littleton J. (red.): *Pharmacological Treatments for Alcoholism*. Methuen, New York, 1984, 463-490, -16. Jakimow B., Kobrzyńska E., Puzyński S., Sulikowski T.: *W sprawie patogenezy zaburzeń afektywnych w czasie stosowania disulfiramu*. Psychiatr. Pol. 1981, 15, 251-257, -17. Javors M., Blaisdell G., Lee J., Bowden C.: *Binding of imipramine to platelet membranes is kower in alcoholics than in controls*. Alc. Drug. Res. 1987, 7, 453-459, -18. Jensen S.B.: *Sexual function and dysfunction in younger married alcoholics*. Acta Psychiatr. Scand. 1984, 69, 543-549, -19. Johnsen J., Stowell A., Bache-Wiig J.E., Stensrud T., Ripel A., Morland J.: *A double-blind placebo controlled study of male alcoholics given a subcutaneous disulfiram implantation*. Br. J. Addict. 1987, 82, 607-612, -20. Judd L.: *Lithium effects on ethanol intoxication*. Clin. Neuropharmacol. 1986, 9, suppl. 4, 58-59, -21. Judd L.L., Huey L.Y.: *Lithium antagonizes ethanol intoxication in alcoholics*. Am. J. Psychiat. 1984, 141, 1517-1521, -22. Keane T.M., Foy D.W., Nunn B., Rychtarik R.G.: *Spouse contracting to incrise Antabuse complinace in alcoholic veterans*. J. Clin. Psychol. 1984, 40, 340-344, -23. Khan A., Ciraulo D.A., Nelson W.H., Becker J.T., Nies A., Jaffe J.H.: *Dexamethasone suppresion test in recently detoxified alcoholics: Clinical implications*. J. Clin. Psychopharmacol. 1984, 4, 94-97, -24. Kline M.D.: *Fluoxetine and anorgasmia*. Am. J. Psychiat. 1989, 146, 804-805, -25. Kline N.S., Wren J.C., Cooper T.B.: *Evaluation of lithium therapy in chronic and periodic alcoholism*. Amer. J. Med. Sci. 1974, 268, 15-22, -26. Kofeod L.L.:

Chemical monitoring of disulfiram compliance: a study of alcoholic outpatients. Alcoholism. 1987, 11, 481-485, -27. Korzeniowski L., Pużyński S. (red.): *Encyklopedyczny Słownik Psychiatrii.* PZWL, Warszawa, 1986, -28. Kranzler H.R., Meyer R.E.: *An open trial of buspirone in alcoholics.* J. Clin. Psychopharmacol. 1989, 9, 379-388, -29. Lhuintre J.P., Daoust M., Moore N.D., Chretien P., Saligaut C., Tran G., Boismare E., Hillemand B.: *Ability calcium bis acetyl homotaurine, a GABA agonist, to prevent relapse in weaned alcoholics.* Lancet. 1985, 1, 1014-1016, -30. Liebowitz N.R., Kranzler H.R., Meyer R.E.: *Pharmacologic approaches to alcoholism treatment.* Alc. Health & Res. World. 1990, 14, 144-153, -31. Liskow B.I., Goodwin D.W.: *Pharmacological treatment of alcohol intoxication, withdrawal and dependence: A critical review.* J. Stud. Alc. 1987, 48, 356-370, -32. McNichol R.W., Ewing J.A., Faiman M.D.: *Disulfiram (Antabuse). A Unique Medical Aid to Sobriety.* -32. Thomas, Springfield, 1987, -33. Merry J., Reynolds C.M., Bailey J., Coppen A.: *Prophylactic treatment of alcoholism by lithium carbonate.* Lancet. 1976, 2, 481-482, -34. Miller W.R., Hester R.K.: *Inpatient alcoholism treatment: who benefits?* Am. Psychol. 1986, 41, 794-805, -35. Mosher J.S.: *Anorgasmia with the use of fluoxetine.* Am. J. Psychiat. 1990, 147, 949-949, -36. Moss H.B.: *Serotonergic activity and disinhibitory psychopathy in alcoholism.* Med. Hypotheses. 1987, 23, 353-361, -37. Mossberg D., Liljeberg P., Borg S.: *Clinical conditions in alcoholics during long-term abstinence: a descriptive, longitudinal study.* Alcohol. 1985, 2, 551-553, -38. Naranjo C.A., Kadlec K.E., Sanhueza P., Woodley-Remus D., Sellers E.M.: *Fluoxetine differentially alters alcohol intake and other consumatory behaviors in problem drinkers.* Clin. Pharm. Ther. 1990, 47, 490-498, -39. Naranjo C.A., Sellers E.M., Lawrin M.O.: *Modulation of ethanol intake by serotonin uptake inhibitors.* J. Clin. Psychiat. 1986, 47, 16-22, -40. Naranjo C.A., Sellers E.M., Wu P.H., Lawrin M.O.: *Moderation of ethanol drinking: Role of enhanced serotonergic neurotransmission.* W: Naranjo C.A., Sellers E.M. (red.): *Research Advances in New Psychopharmacological Treatments for Alcoholism.* Elsevier. 1985, 171-186, -41. Reynolds C.M., Merry J., Coppen A.: *Prophylactic treatment of alcoholism by lithium carbonate: an initial report.* W: Goodwin D.W., Erickson C.K. (red.): *Alcoholism and Affective Disorders. Clinical, Genetic, and Biochemical Studies.* SP Medical & Scientific Books. New York, 1979, 31-37, -42. Rommelspacher H., Schmidt L.G.: *Involvement of condensation products in the process of alcohol addiction.* W: Racagni G. (red.): *Biological Psychiatry.* t. 2., Elsevier, 1991, 44-46, -43. Roy A., Lamparski D., De Jong J., Adinoff B., Ravitz B., George D.T., Nutt D., Linnoila M.: *Cerebrospinal fluid monoamine metabolites in alcoholic patients who attempt suicide.* Acta Psychiatr. Scand. 1990, 81, 58-61, -44. Roy A., Linnoila M.: *CSF studies on alcoholism and related behaviours.* Progr. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat. 1989, 13, 505-511, -45. Roy A., Virkkunen M., Linnoila M.: *Reduced central turnover in subgroup of alcoholic?* Progr. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat. 1987, 11, 173-177, -46. Sakol M.S., Stark C., Sykes

R.: *Buprenorfine and tamazepam abuse by drug takers in Glasgow - an increase*. Brit. J. Psychiatr. 1989, 439-441, -47. Schaffler K.: *Study on performance and alcohol interaction with the antidepressant fluoxetine*. Int. Clin. Psychopharmacol. 1989, 4, suppl. 1, 15-20, -48. Sellers E.M., Higgins G.A., Sobell M.B.: *5-HT and alcohol abuse*. FIBS. 1992, 13, 69-75, -49. Sellers E.M., Naranjo C.A.: *Therapeutic use of serotonergic drugs in alcohol abuse*. Clin. Neuropsychopharmacol. 1986, 9, suppl. 4, 60-62, -50. Tollefson G.D.: *Anxiety and alcoholism: A serotonin link*. Brit. J. Psychiatr. 1991, 159, suppl. 12, 34-39, -51. Tollefson G.D., Lancaster S.P., Montaque-Clouse J.: *The association of buspirone and its metabolite 1-pyrimidinylpiperazine in the remission of comorbid anxiety with depressive features and alcohol dependency*. Psychopharmacol. Bull. 1991, 27, 163-170, -52. Topel H.: *Alkohol, Endorphine und Opiatvorläufer: Kritische Fragen der Alkoholforschung*. Suchtgefahren. 1987, 33, 1-15, -53. Zajecka J., Fawcett J., Schaff M., Jeffries H., Guy C.: *The role of serotonin in sexual dysfunction: fluoxetine-associated orgasm dysfunction*. J. Clin. Psychiatr. 1991, 52, 66-68.