

Z warsztatów badawczych i doświadczeń klinicznych

Bogusław Habrat

FLUWOKSAMINA JAKO LEK ZAPOBIEGAJĄCY NAWROTOM PICIA U OSÓB UZALEŻNIONYCH (doniesienie wstępne)

Wprowadzenie

W ostatnich latach obserwuje się znaczny wzrost liczby prac dotyczących farmakologicznych metod zapobiegania nawrotom picia alkoholu i zmniejszenia jego konsumpcji u osób uzależnionych [13, 21, 23, 24, 28, 29, 31]. Największe zainteresowanie badawcze budzą leki o działaniu serotonergicznym (głównie wpływające na wychwyt zwrotny serotoniny) [12, 14, 30, 32, 33, 37] oraz antagoniści receptora opiatowego. Przesłankami do zastosowania leków serotonergicznym w uzależnieniu od alkoholu są:

- a) obniżona aktywność układu serotonergicznego u osób uzależnionych od alkoholu [2, 6, 7, 9, 10, 22, 34, 35, 36, 39],
- b) zachęcające wyniki badań na zwierzętach doświadczalnych, w których zwierzęta preferujące alkohol po otrzymaniu leków serotonergicznym znacząco zmniejszyły ilość wypijanego alkoholu [11, 25, 27, 40],
- c) hipotetyczny mechanizm oddziaływania leków serotonergicznym poprzez komponent depresyjny [1, 4, 8, 16] lub lękowy [1, 38] u osób uzależnionych,
- d) hipotetyczny mechanizm oddziaływania leków serotonergicznym na osoby uzależnione poprzez zmniejszanie ogólnego łaknienia (nie tylko alkoholu, ale i płynów, posiłków, palenia papierosów),
- e) poprawa upośledzonego wpływem alkoholu funkcjonowania poznawczego [23, 24],
- f) niska toksyczność i dobra tolerancja leku,
- g) małe ryzyko potencjalizacji działania alkoholu [17, 18],
- h) nieupośledzanie a nawet poprawa funkcji psychomotorycznych [19, 23, 24].

Badania z użyciem fluwoksaminy do zapobiegania nawrotom picia i zmniejszania ilości wypijanego alkoholu przez osoby uzależnione są nieliczne, dotyczyły najczęściej małych grup osób, często były to badania niekontrolowane.

lowane, a obserwacje prowadzone były przez krótkie okresy. Dostępne wyniki badań zestawiono w tabeli 1.

TABELA 1.

Zestawienie badań klinicznych skuteczności fluwoksaminy w uzależnieniu od alkoholu

Nazwisko autora	Liczba badanych	Długość obserwacji	Rodzaj badań	Dawka w mg	Wyniki
Archambault i Douge 1988 (1)	50	4 tyg.	kontrolowane – arginina jako placebo	150-200 max. 300	Istotny wpływ fluwoksaminy na objawy depresyjne, lęk, i głód alkoholu (w porównaniu z placebo)
Barrelet i Uehlinger 1992 (3)	24	1 rok	niekontrolowane	do 300	16,7% osób nie ukończyło badań. W ciągu 16 tygodni 33% badanych miało nawroty picia alkoholu
Bille i wsp. 1991 (4)	20	6 tyg.	niekontrolowane	brak danych	50% osób ukończyło badania. Znaczące obniżenie głodu alkoholu u czterech osób, średnie u dwóch, lekkie u trzech, u jednej osoby bez zmian. Korelacja dodatnia między objawami depresyjnymi a głodem alkoholu. Korelacja ujemna między poprawą nastroju a poziomem serotoniny. Duża rozpiętość wyników może świadczyć o heterogenności grupy.
Block i Holland 1993 (5)	158	9 mies.	kontrolowane z placebo		Fluwoksamina była bardziej skuteczna niż placebo po 1 i 2 miesiącach stosowania w celu utrzymywania abstynencji (26% vs 6% i 23% vs 3%) w redukcji ilości wypijanego alkoholu (50% vs 22% i 57% vs 30%) i liczby dni picia

Nazwisko autora	Li- cz- ba ba- da- ny- ch	Dłu- gość obser- wacji	Rodzaj badań	Dawka w mg	Wyniki
Habrat 1993 (15)	24	2-52 tyg.	niekontro- lowane (do- niesienie wstępne)	50-100	Dobra tolerancja leku. 13% pacjentów osiągnęło roczną abstynencję, 44% utrzymywało abstynencję od 3-10 miesięcy i kontynuowało leczenie. Pozostali, rekrutujący się spośród osób z antysocjalnymi cechami osobowości, porzucali leczenie już na początku kuracji.
Kranzler i wsp. 1992 (20)	19	12 tyg.	kontrolo- wane z pla- cebo, pró- ba skrzyżo- wana	100 max. 200	U ośmiu z dziesięciu pacjentów przyjmujących fluwoksaminę wystąpiły powikłania
Martin i wsp. 1989 (24, 25)	10	4 tyg.	podwójnie ślepa, skrzy- żowana, z placebo	100- 200	Poprawę pamięci obserwowano tylko u pacjentów z alkoholowym zespołem amnestycznym.

Grupa badana i metody

Niniejsze badania na obecnym etapie były niekontrolowane. Objęto nimi grupę 32 osób (6 kobiet i 26 mężczyzn) uzależnionych od alkoholu (kryteria wg DSM III R) w wieku 26-54 lat, z uzależnieniem trwającym od 3 do ponad 25 lat. Do badań włączono osoby bez poważniejszych schorzeń somatycznych i chorób psychicznych (z wyjątkiem psychoz alkoholowych – 16 osób badanych miało w przeszłości majaczenie alkoholowe). Poza tym pacjenci musieli mieć przynajmniej minimalną motywację do leczenia. Przed rozpoczęciem badań wszyscy byli dokładnie przebadani somatycznie. Najczęściej kurację rozpoczynano po ok. 7-21-dniowej detoksykacji w warunkach szpitalnych. Wizyty kontrolne odbywały się w początkowej fazie leczenia 1-2 tygodnie, po ok. 1/2 roku, co ok. 2-4 tygodnie. Z wizytami ambulatoryjnymi związane było badanie somatyczne, zbieranie standardowego wywiadu, szczególnie ukierunkowanego na objawy późnych zespołów abstynencyjnych, objawy depresyjne i ew. objawy niepożądane. W pierwszym rzędzie zwracano uwagę na utrzy-

mywanie lub przerwanie abstynencji i objawy głodu alkoholu. Dodatkowo każdej wizycie towarzyszyło pobranie krwi na badania rutynowe i standardowe wskaźniki trzeźwości: próby wątrobowe i MCV. U części chorych wykonywano monitorowanie trzeźwości przy pomocy nowocześniejszych markerów picia alkoholu (oznaczanie beta-heksozoaminidazy). Pacjentom podawano 50-100 mg fluwoksaminy (Fevarin lub Floxyfral f-my Duphar) w jednej dawce dziennej. Dziesięciu osobom w początkowym okresie podawano nitrazepam z powodu zaburzeń snu. Dwóch pacjentów korzystało dodatkowo z nefarmakologicznych form leczenia odwykowego.

Wyniki

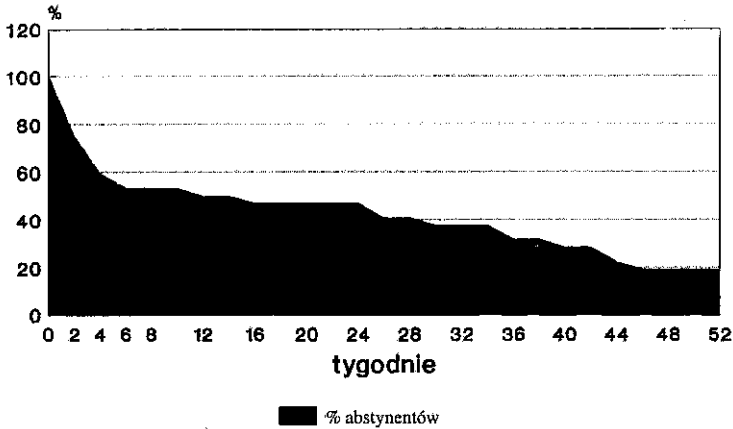
U badanych chorych obserwowano dobrą tolerancję leku. Ośmiu pacjentów zgłaszało nudności i objawy dyspeptyczne. Te typowe dla leków serotonergicznych objawy niepożądane występowały głównie u osób przyjmujących fluwoksaminę w dawce 100 mg/dobę (sześć z ośmiu zgłaszających tą dolegliwość). U wszystkich objawy te były przejściowe, trwały do 10 dni i miały spontanicznie lub po zmniejszeniu dawki leku. W jednym przypadku odstąpiono od kontynuowania skutecznej kuracji w związku ze zgłaszaną przez pacjentkę anorgazmą czasowo powiązaną z przyjmowaniem fluwoksaminy. Wyniki badań laboratoryjnych u wszystkich pacjentów utrzymywały się w normie, a u tych, którzy w chwili podjęcia kuracji mieli podwyższone próby wątrobowe, obserwowano normalizację aktywności enzymów wątrobowych.

Długość utrzymywania abstynencji przez pacjentów przyjmujących fluwoksaminę przedstawiono na ryc. 1.

U 6 z 32 pacjentów (18,8%) obserwowano co najmniej roczną abstynencję. U większości z nich (pięciu z sześciu) w ciągu ostatnich trzech lat był to najdłuższy okres niepicia alkoholu. Analiza krzywej czasu utrzymywania abstynencji wykazuje, że w początkowych 4-6 tygodniach prawie połowa pacjentów porzucała leczenie (praktycznie rzecz biorąc nie podejmowała go – nie zgłaszali się na pierwszą wizytę kontrolną, bądź zgłosili się tylko jeden raz). Większość osób porzucających leczenie miała małą motywację do utrzymywania abstynencji. Z tych, którzy utrzymali się w leczeniu przez pierwsze 4-6 tygodni, większość kontynuowała terapię przez co najmniej pół roku. Po tym okresie zaobserwowano kolejne przerwania leczenia, co praktycznie było równoznaczne z przerwaniem abstynencji.

Zaobserwowano wyraźne różnice w skuteczności leczenia między kobietami i mężczyznami. Ilustruje to rycina 2.

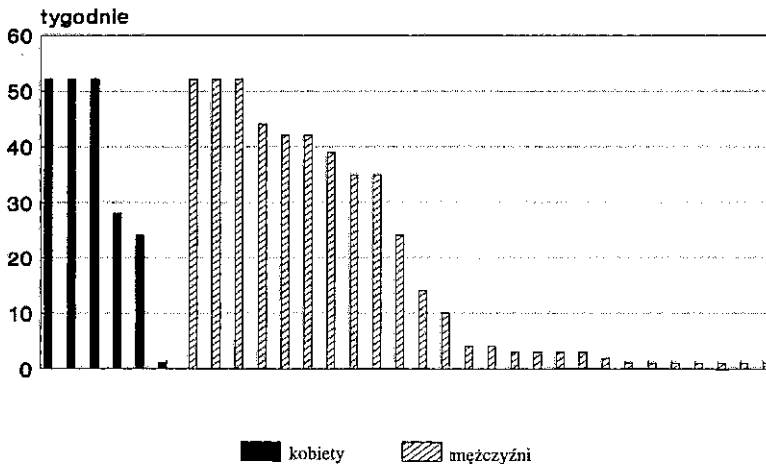
Rycina 1
Odsetki utrzymujących abstynencję w ciągu roku leczenia fluwoksaminą



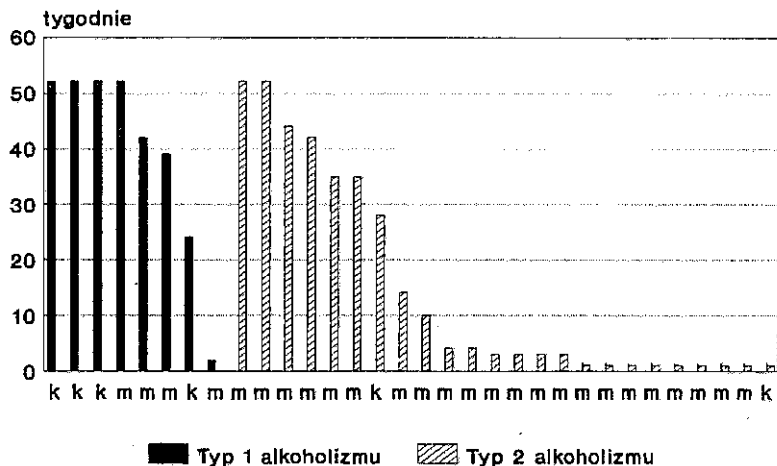
Połowa (trzy z sześciu kobiet) utrzymywała abstynencję przez cały roczny okres programu, dwie miały ok. półroczne okresy abstynencji, a tylko jedna przestała uczestniczyć w programie po pierwszej wizycie kontrolnej.

Gorsze wyniki obserwowano w grupie mężczyzn. Tylko 3 z nich (11,5%) ukończyło roczny program. Dziesięciu z 26 (38,5%) utrzymywało abstynencję

Rycina 2
Długość abstynencji u kobiet i mężczyzn



Rycina 1
Długość abstynencji w typie 1 i typie 2 alkoholizmu



przez okres co najmniej pół roku, a ponad 60% przerwało leczenie krótko po jego rozpoczęciu.

Aby stwierdzić, którzy pacjenci reagują lepiej na leczenie fluwoksaminą, a u których to leczenie jest mało skuteczne, analizowano długość abstynencji biorąc pod uwagę typ alkoholizmu wg Cloningera. Dane te przedstawiono na rycinie 3.

Rycina ta wykazuje, że lepsze wyniki uzyskano w typie 1 alkoholizmu ($\text{Chi}^2 = 4,37, p < 0,05$). Czworo z ośmiu pacjentów utrzymywało abstynencję przez cały roczny okres trwania programu, dwie osoby przez 38-42 tygodnie, jedna przez pół roku, a tylko jedna osoba przerwała abstynencję na początku leczenia.

U osób z typem 2 alkoholizmu wyniki leczenia były gorsze: tylko 2 z 24 pacjentów (8,3%) ukończyło program, u 5 abstynencja trwała ponad pół roku, a u reszty (70,8%) wyniki były niezadowolające.

Dyskusja

Uzyskane wyniki potwierdziły skuteczność fluwoksaminy w zapobieganiu nawrotom picia alkoholu u części badanych osób. Roczny okres abstynencji osiągnęło tylko 18,8% osób uzależnionych od alkoholu, ale należy podkreślić, że wpływ na to mógł mieć dobór pacjentów do badań: osoby biorące udział w programie rekrutowały się głównie spośród osób hospitalizowanych z powodu ciężkich (nierzadko powikłanych) zespołów abstynencyjnych. Poza tym

w badanej grupie dominowały osoby uzależnione z typem 2 alkoholizmu (75%), z cechami osobowości antisocjalnej i małą motywacją do leczenia. Takie cechy powszechnie uważane są za niepomysłne w rokowaniu.

Pełną ocenę skuteczności fluwoksaminy można uzyskać jedynie w badaniach kontrolowanych. Ale już na podstawie wstępnych wyników można przypuszczać, że wyniki leczenia w dużej mierze będą zależały od doboru pacjentów.

Powyższe badania wykazały bowiem, że fluwoksamina cechuje się zróżnicowaną skutecznością w zależności od podgrup pacjentów uzależnionych od alkoholu: skuteczność wśród kobiet i osób z typem 1 alkoholizmu jest wysoka. Jest to dość zaskakujące, gdyż opierając się na przesłankach teoretycznych (niska aktywność serotonergiczna w typie 2 alkoholizmu [26, 35]) należałoby oczekiwać większej skuteczności w typie 2.

Nie wydaje się, aby wpływ fluwoksaminy na powstrzymywanie się od picia alkoholu opierał się na jej działaniu przeciwdepresyjnym. Obniżenie nastroju w badanej grupie nie było poważniejszym problemem, a poza tym Gorelick [12] stwierdził, że fluwoksamina działa „przeciwalkoholowo” wcześniej niż wykazuje wpływ przeciwdepresyjny i prawdopodobnie mechanizm jej działania jest inny niż w leczeniu depresji. Trzeba jednak wspomnieć prace Archambaulta i Douge’a [1], Bille’go i wsp. [4], którzy zauważali związek między poprawą nastroju a zachowaniem abstynencji.

Trudno ocenić wpływ fluwoksaminy na tzw. „głód alkoholu”. Poza trzema pacjentami, którzy zgłaszali przejściowo jego występowanie (i to o słabym nasileniu), większość negowała jego odczuwanie, nawet na krótko przed przerwaniem abstynencji. O wpływie fluwoksaminy na redukcję „głodu alkoholu” pisali m.in. Archambault i Douge [1] oraz Bille i wsp. [4].

Ale skuteczność leczenia fluwoksaminą można mierzyć nie tylko długością całkowitej abstynencji. Podkreśla się, że wpływ „przeciwalkoholowy” może polegać także na zmniejszeniu konsumpcji alkoholu: pacjenci mają mniej dni, w czasie których piją niż przed rozpoczęciem kuracji, a jeśli piją alkohol to piją go w mniejszych ilościach, wcześniej też zwracają się o fachową pomoc medyczną [5, 12].

W niniejszych badaniach obserwowano dobrą tolerancję fluwoksaminy, w przeciwieństwie do badań Kranzlera i wsp. [20], którzy stwierdzili nieprzydatność fluwoksaminy do leczenia przeciwalkoholowego ze względu na liczne powikłania. Przyczynę obserwowanych różnic należy upatrywać w wysokości dawki. Kranzler i wsp. [20] stosowali dawki wysokie, przybliżone do dawek używanych w leczeniu depresji (200-300 mg), w niniejszych badaniach dobową dawkę wynosiła najczęściej 50 mg, przy dawce 100 mg zaczynały pojawiać

się objawy złej tolerancji. Osoby uzależnione od alkoholu są generalnie bardziej wrażliwe na działanie szeregu leków psychotropowych (TLPD, neuroleptyki), możliwa jest też nadwrażliwość na leki serotoninerгіczne.

Wnioski

1. Fluwoksamina stosowana w celu zapobiegania nawrotom picia alkoholu jest lekiem skutecznym głównie u kobiet i osób z typem 1 alkoholizmu.

2. Tolerancja leku jest dobra, pod warunkiem stosowania małych dawek leku.

3. Pełna ocena skuteczności „przeciwalkoholowego” działania fluwoksaminy będzie możliwa po przeprowadzeniu badań kontrolowanych i identyfikacji czynników rokowniczych.

Summary

Fluvoxamine belongs to selective serotonin re-up-take inhibitors which have an influence for alcohol relapses prevention. Thirty two patients met DSM III R criteria of alcohol dependence received 50-100 mg of fluvoxamine per day. Six of them (18,8%) continued abstinence for one year or longer. There were found differences between subgroups of alcoholics: among women (50%) and type 1 alcoholics (50%) were more responders than among men (11,5%) and type 2 alcoholics (8,3%). Tolerance of fluvoxamine was generally good.

Key words: fluvoxamine, alcohol relapses prevention.

Piśmiennictwo

1. Archambault J.-C., Douge R.: Efficacite de la fluvoxamine: (Floxyfral) chez des malades alcooliques, alcoolo-dependants, hospitalises en vue d'un sevrage. *Psychol. Med.* 1988, 20, 259-270.

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. Barrelet L.: The use of fluvoxamine in detoxified alcoholics. W: *Humane Values and Biopsychosocial Integration*. American Psychiatric Association, 145 Annual Meeting, May 2-7, 1992, Washington D.C., 92-93.

4. Bille A., Bregengard C., Moller S.E., Anderson J.: Alcohol craving treated with fluvoxamin. *Europ. Neuropsychopharmacol.* 1991, 1, 450-450.

5. Block B.A., Holland R.L.: Recidivist alcoholics: A double-blind, placebo controlled study of fluvoxamine. Poster prezentowany na VI Kongresie ESBRA, Santa Margherita Ligure, czerwiec 1993.

6. 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.

7. Buydens-Branchey L., Branchey M.H., Noumair D., Lieber C.: Age of alcoholism onset. II. Relationship to susceptibility to serotonin precursor availability. *Arch. Gen. Psychiatry* 1989, 46, 231-236.

8. Conelius J.R., Fisher B.W., Salloum I.M., Cornelius M.D., Perel J.M., Ehler J.G.: Fluoxetine study in depressed alcoholics. W: *Humane Values and Biopsychosocial Integration*. American Psychiatric Association, 145 Annual Meeting, May 2-7, 1992, Washington D.C., 135-136.

9. Engel J.A., Falke C., Hard E., Johannessen K., Svensson L., Soderpalm B.: Serotonergic and dopaminergic involvement in ethanol intake. *Clin. Neuropharm.* 1992, 15, suppl. 1, 65A-65A.

10. Daoust M., Ernouf D., Narcisse G.: Alcool et systeme serotonergique. *Ann. Med.-Psychol.* 1992, 150, 143-146.

11. Gill K., Amit Z.: Serotonin uptake blockers and voluntary alcohol consumption. A review of recent studies. W: Galanter M. (red.): *Recent Developments in Alcoholism*. t. 7. Plenum Publishing, 1989, 225-248.

12. Gorelick D.A.: Serotonin uptake blockers and the treatment of alcoholism. W: Galanter M. (red.): *Recent Developments in Alcoholism*. t. 7. Plenum Publishing, 1989, 267-281.

13. Habrat B.: Farmakologiczne metody zapobiegania nawrotom picia alkoholu. *Alkoholizm i Narkomanie*, 1987.

14. Habrat B.: Selektywne inhibitory wychwytu serotoniny (SI-5HT) w leczeniu uzależnienia od alkoholu. *Leki Psychotropowe*. 1993, nr 1, 49-58.

15. Habrat B.: Treatment of alcoholism with fluvoxamine (preliminary findings). *Europ. Neuropsychopharmacology*, 1993, 3, 408-408.

16. Habrat B., Bidzińska E.: Choroby afektywne a problemy alkoholowe. *Biul. Inst. Psychiatr. Neurol.* 1991, nr 2, 73-110.

17. van Harten J., Holland R.L., Wesnes K., Cournot A., Raghoebar M.: Neglibigle kinetic and dynamic interaction between fluvoxamine and alcohol. *Biol. Psychiatry*, 1991, 29, suppl. 1, 498S-498S.

18. van Harten J., Stevens L.A., Raghoobar M., Holland R.L., Wesnes K., Cournot A.: Fluvoxamine does not interact with alcohol or potentiate alcohol-related impairment of cognitive function. *Clin. Pharm. Ther.* 1992, 52, 427-435.

19. Hindmarch I., Harrison C.: The effects of paroxetine and other antidepressants in combination with alcohol on psychomotor activity related to car driving. *Hum. Psychopharmacol.* 1988, 3, 13-20.

20. Kranzler H.R., Del Boca F., Korner P., Brown J.: Fluvoxamine is poorly tolerated by alcoholics. In: Naranjo C.A., Sellers E.M. (red.): *Novel Pharmacological Interventions for Alcoholism*. Springer Verlag, New York 1992, 304-306.

21. Lawrin M.O., Naranjo C.A., Sellers E.M.: Identification and testing of new drugs for modulating alcohol consumption. *Psychopharmacol. Bull.* 1986, 22, 1020-1025.

22. Linnoila M., George D.T., Wozniak K., Virkkunen M.: Serotonin in alcoholism. *Europ. Neuropsychopharmacol.* 1990/91, 1, 360-361.

23. Martin P.R., Adinoff B., Eckardt M.J., Stapleton J.M., Bone G.A.H., Rubinow D.R., Lane E.A., Linnoila M.: Effective pharmacotherapy of alcoholic amnestic disorder with fluvoxamine. Preliminary findings. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1989, 46, 617-621.

24. Martin P.R., Eckardt M.J., Linnoila M.: Treatment of chronic mental disorders associated with alcoholism. W: Galanter M. (red.): *Recent Developments in Alcoholism*. Plenum Press, New York 1987, 7, 329-350.

25. McBride W.J., Murphy J.M., Lumeng L., Li T.-K.: Serotonin and ethanol preference. W: Galanter M. (red.): *Recent Developments in Alcoholism*. t. 7. Plenum Publishing, 1989, 187-209.

26. Moss H.: Serotonergic activity and disinhibitory psychopathy in alcoholism. *Med. Hypotheses.* 1987, 23, 353-361.

27. Myers R.D., Veale W.L.: Alcohol preference in the rat: reduction following depletion of brain serotonin. *Science*, 1968, 160, 1469-1471.

28. Naranjo C.A., George S.R., Bremner K.E.: Novel neuropharmacological treatments of alcohol dependence. *Clin. Neuropharm.* 1992, 15, suppl. 1, 74A-75A.

29. Naranjo C.A., Kadlec K.E.: Possible pharmacological probes for predicting and preventing relapse in treated alcoholics. *Alcohol & Alcoholism*, 1991, suppl. 1, 523-526.

30. Naranjo C.A., Sellers E.M.: Serotonin uptake inhibitors attenuate ethanol intake in problem drinkers. W: Galanter M. (red.): *Recent Developments in Alcoholism*. t. 7. Plenum Publishing, 1989, 255-266.
31. Naranjo C.A., Sellers E.M. (red.): *Novel Pharmacological Interventions for Alcoholism*. Springer Vrlg, New York 1992.
32. Naranjo C.A., Sellers E.M., Lawrin M.O.: Modulation of ethanol intake by serotonin uptake inhibitors. *J. Clin. Psychiatry*. 1986, 47, suppl. 4, 16-22.
33. Naranjo C.A., Sellers E.M., Wu P.H., Lawrin M.O.: Moderation of alcohol drinking: role of enhanced serotonergic neurotransmission. W: Naranjo C.A., Sellers E.M. (red.): *Research Advances in Pharmacological Treatments for Alcoholism*. Elsevier, 1985, 171-186.
34. Roy A., Linnoila M.: CSF studies on alcoholism and related behaviors. *Progr. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat.* 1989, 13, 505-511.
35. Roy A., Virkkunen M., Linnoila M.: Reduced central serotonin turnover in a subgroup of alcoholics? *Progr. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat.* 1987, 11, 173-177.
36. Sellers E.M., Higgins G.A., Sobell M.B.: 5-HT and alcohol abuse. *TiBS*. 1992, 13, 69-75.
37. Sellers E.M., Naranjo C.A.: Therapeutic use of serotonergic drugs in alcohol abuse. *Clin. Neuropharmacol.* 1986, 9, suppl. 4, 60-62.
38. Tollefson G.D.: Anxiety and alcoholism: a serotonin link. *Brit. J. Psychiatry*, 1991, 159, suppl. 12, 34-39.
39. Virkkunen M., Linnoila M.: Serotonin in early onset, male alcoholics with violent behaviour. *Ann. Med.* 1990, 22, 327-331.
40. 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.