

Joanna Hauser

Klinika Psychiatrii Dorosłych Akademii Medycznej w Poznaniu

PODZIAŁ TYPOLOGICZNY MĘŻCZYŹN UZALEŻNIONYCH OD ALKOHOLU A SKUTECZNOŚĆ FLUOKSETYNY W PORÓWNANIU Z PLACEBO W ZAPOBIEGANIU NAWROTOM PICIA 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 [15, 26].

Wyniki badań na zwierzętach wykazały wpływ leków serotonergicznnych na zmniejszenie spożycia alkoholu [16, 17, 20]. Mechanizm działania selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny na zmniejszenie spożycia alkoholu nie jest do końca jasny, rozważane są różne farmakologiczne efekty działania tej grupy leków [24, 25, 27]. U zwierząt preferujących alkohol obserwowano hypofunkcję układu serotonergicznego [16]. Buydens-Branchey i wsp. [5] u osób o wczesnym wieku początku choroby obserwowali obniżenie aktywności układu serotonergicznego. Naranjo i wsp. [21] wskazali, że SSRI działają anorektycznie, czyli zmniejszają łaknienie na wszystkie pokarmy. U osób uzależnionych od alkoholu nie wykazali jednak zależności między ogólnym spadkiem apetytu a zmniejszeniem spożycia alkoholu. Kolejnymi hipotezami tłumaczącymi działanie SSRI na zmniejszenie spożycia alkoholu jest hamowanie wzmacniającego działania alkoholu, redukcja głodu alkoholowego czy kompulsywnej chęci picia [11]. Wskazuje się także na prokognitywne działanie tej grupy leków [24].

Szacuje się, że u 30-60% osób uzależnionych od alkoholu występują inne zaburzenia psychiczne, a w szczególności zaburzenia afektywne i zaburzenia lękowe [23]. W tym przypadku stosowanie SSRI może zmniejszać spożycie alkoholu poprzez łagodzenie objawów psychopatologicznych tych zaburzeń.

W badaniach osób uzależnionych od alkoholu stwierdzono, że selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny powodują zmniejszenie spożycia alkoholu. Opisywano pozytywne działanie zimelidyny, citalopramu, fluoksetyny, fluwoksaminy i wikaliny [3, 4, 11, 12, 17, 19, 22, 29]. Obserwowane zmniejszenie spożycia alkoholu było jednak małe i wynosiło 9-17%. Cornelius i wsp. [8] oceniali skuteczność działania fluoksetyny u osób uzależnionych od alkoholu, u których jednocześnie stwierdzano objawy depresyjne. W grupie osób otrzymujących fluoksetynę obserwowano zmniejszenie ilości wypijanego alkoholu oraz poprawę stanu psychicznego w porównaniu z osobami otrzymującymi placebo.

Biorąc pod uwagę ogólnie przyjęty pogląd, że pojęcie uzależnienia od alkoholu obejmuje heterogenną grupę osób, charakteryzujących się znacznym zróżnicowaniem w zakresie udziału czynników predysponujących oraz odmiennym przebiegiem choroby można przypuszczać, że SSRI są skuteczne w określonej grupie osób uzależnionych od alkoholu. Badania Gerra i wsp. [10] wskazują na korzystne działanie fluoksetyny u osób obciążonych rodzinnie alkoholizmem. Grupa tych osób była najbardziej zbliżona do typu „male limited” opisanego przez Cloningera [6]. Kranzler i wsp. [18] nie stwierdzili jednak zależności między podziałem typologicznym osób uzależnionych według kryteriów Cloningera a skutecznością działania fluoksetyny. Habrat [12] obserwował korzystne działanie fluwoksaminy u kobiet. Balladín i wsp. [3] stwierdzili skuteczność terapeutyczną citalopramu u osób pijących mniejsze ilości alkoholu. Mało jest jednak badań oceniających zależność między podziałem typologicznym a skutecznością leczenia selektywnymi inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny.

Niniejsza praca jest kontynuacją badań nad oceną skuteczności fluoksetyny w zapobieganiu nawrotom picia u mężczyzn uzależnionych od alkoholu. Wyniki naszych badań dotyczących całej grupy osób badanych wykazały, że skuteczność terapeutyczna fluoksetyny nie różniła się od placebo w zapobieganiu nawrotom picia [14].

Celem niniejszych badań była ocena skuteczności działania fluoksetyny w zapobieganiu nawrotom picia u mężczyzn uzależnionych od alkoholu w dwóch wyodrębnionych grupach typologicznych. Istotne wydają się bowiem próby zidentyfikowania pacjentów, u których SSRI działają terapeutycznie tj. zmniejszają spożycie alkoholu.

OSOBY BADANE

Badaniami objęto 37 mężczyzn w wieku 36,5 lat (SD-4,60) 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]. Dane demograficzne pacjentów leczonych fluoksetyną i placebo

TABELA 1

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

	Fluoksetyna	Placebo
Wiek	36,05±5,35	37,00±3,85
Wiek uzależnienia	27,70±7,81	27,77±5,64
Czas trwania choroby (lata)	8,58±5,77	7,77±4,64
MAST	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
rozwódziony	2	1

przedstawia tabela 1. Kryteriami wykluczającymi pacjentów z badania było występowanie poważnych schorzeń somatycznych, wyraźnych zaburzeń funkcji poznawczych, występowanie w przeszłości psychoz (innych niż majaczenie drżenne). Pismna zgoda na udział w badaniach była warunkiem włączenia do grupy badawczej.

METODYKA BADANIA

Badanie wstępne

U wszystkich badanych przeprowadzano szczegółową ocenę stanu somatycznego i psychiatrycznego. Ocenę kliniczną badanych przeprowadzono w oparciu o Kwestionariusz Obrazu i Przebiegu Choroby oraz wywiady od rodzin. Głębokość uzależnienia oceniano na podstawie wyników skali MAST [9]. Po przeprowadzeniu detoksykacji i po dwóch dniach odstawienia leków psychotropowych, pacjenci zostali podzieleni na dwie grupy. Dziewiętnaście osób zostało przydzielonych do leczenia fluoksetyną, 18 do leczenia placebo. Pacjenci otrzymywali 40 mg fluoksetyny/pro die.

W czasie badań wstępnych osoby badane zostały zakwalifikowane do dwóch grup typologicznych. W innej pracy przedstawiliśmy wyniki podziału 296 pacjentów uzależnionych od alkoholu na dwie grupy typologiczne [13]. Osoby objęte obecnym badaniem należały do tej grupy badawczej. Wyniki analizy skupień pozwoliły na wyodrębnienie dwóch grup typologicznych mężczyzn uzależnionych od alkoholu:

1) pierwsza grupa typologiczna charakteryzowała się: późnym wiekiem początku choroby, małym obciążeniem rodzinnym problemami alkoholowymi, małym nasileniem głębokości uzależnienia, rzadkim występowaniem zaburzeń psychicznych i chorób somatycznych;

2) druga grupa typologiczna charakteryzowała się: wczesnym wiekiem początku uzależnienia, znacznym obciążeniem rodzinnym problemami alkoholowymi, głębokim uzależnieniem, częstym występowaniem zaburzeń psychicznych i chorób somatycznych.

Dane te przedstawiono w tabeli 2.

TABELA 2

Dane kliniczne badanych należących do dwóch skupień (typ 1, typ 2)

Analizowane czynniki	Dwa skupienia	
	typ 1	typ 2
Początek choroby	późny	wczesny
Obciążenie rodzinne alkoholizmem	małe	duże
Współwystępowanie chorób somatycznych	rzadkie	częste
Współwystępowanie zaburzeń psychicznych	rzadkie	częste
Głębokość uzależnienia	płytkie	głębokie

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 pacjentów oraz rejestrowano ich udział w leczeniu odwykowym w warunkach ambulatoryjnych. Czas badania trwał 12 miesięcy. W trakcie programu część pacjentów zrezygnowała z dalszego uczestnictwa w leczeniu. Wszystkie osoby, które złamały 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

W analizach statystycznych zastosowano chi 2 oraz testy t istotności różnic dla zmiennych zależnych i niezależnych.

WYNIKI

Porównanie przebiegu leczenia u osób należących do dwóch grup typologicznych

Analizowano przebieg leczenia w całej grupie badawczej tj. u osób otrzymujących fluoksetynę i u osób otrzymujących placebo. Wyodrębniona przy pomocy ana-

TABELA 3

Porównanie przebiegu leczenia u osób należących do dwóch skupień

Skupienie	Grupy osób		
	utrzymujących abstynencję (n=7)	zrezygnowali z badań (n=5)	złamali abstynencję (n=20)
1 grupa typologiczna (n=15)	5	1	9
2 grupa typologiczna (n=17)	2	4	11

$\chi^2=3,17; df=2; p=0,2046$

lize skupień pierwsza grupa typologiczna liczyła 15 osób, do drugiej grupy typologicznej zakwalifikowano 17 pacjentów. Jak wynika z danych przedstawionych w tabeli 3: pięciu pacjentów (33,3%) należących do pierwszej grupy typologicznej utrzymało roczną abstynencję, 1 osoba (6,6%) zrezygnowała z badań, natomiast 9 osób (60%) w okresie rocznego badania złamało abstynencję. Przebieg leczenia pacjentów należących do drugiej grupy typologicznej przedstawiał się następująco: 2 osoby (11,76%) utrzymały roczną abstynencję, 4 osoby (23,52%) zrezygnowały z leczenia, 11 osób (64,17%) złamało w okresie 12 miesięcy terapii abstynencję. Przebieg 12 miesięcznego leczenia fluoksetyną w porównaniu z placebo nie różnił się istotnie statystycznie w obu grupach typologicznych.

Porównanie czasu trwania abstynencji u osób należących do dwóch grup typologicznych

TABELA 4

Porównanie czasu trwania abstynencji u osób należących do dwóch skupień

Skupienie	Czas trwania abstynencji (tygodnie) (wartości średnie)
1 grupa typologiczna (n=14)	29,42±17,58
2 grupa typologiczna (n=17)	18,58±14,47

$t=1,88; df=29; p=0,07$

W tabeli 4 przedstawiono czas trwania abstynencji w obu grupach typologicznych. Średni czas trwania abstynencji u osób należących do pierwszej grupy typologicznej wynosił 29,42 tygodnia, natomiast osoby zakwalifikowane do drugiej grupy typologicznej nie piły alkoholu średnio przez okres 18,58 tygodnia. Czas trwania abstynencji w obu wyodrębnionych grupach typologicznych nie różnił się istotnie statystycznie.

Wyniki dwuczynnikowej analizy wariancji, gdzie zmiennymi niezależnymi był 1) podział typologiczny (pierwsza i druga grupa typologiczna) 2) terapia (fluoksetyna/placebo), a zmienną zależną był czas trwania abstynencji

TABELA 5

Wyniki dwuczynnikowej analizy wariancji, gdzie zmiennymi niezależnymi są - 1) podział typologiczny, 2) terapia (fluoksetyna/placebo) a zmienną zależną - czas trwania abstynencji

Efekty główne	
podział typologiczny	F = 2,97; df = 2; p = 0,096
terapia	F = 0,27; df = 1; p = 0,607
efekt interakcji	F = 0,069; df = 1; p = 0,791

W tabeli 5 przedstawiono wyniki dwuczynnikowej analizy wariancji, gdzie zmienną zależną był czas trwania abstynencji, a zmiennymi niezależnymi przynależność pacjentów do grup typologicznych (pierwsza i druga grupa typologiczna) oraz zastosowane leczenie (fluoksetyna/placebo). Jak wynika z danych zawartych w tabeli 5 przynależność do grup typologicznych oraz rodzaj terapii nie wiązały się z długością abstynencji. Również analiza statystyczna interakcji podział typologiczny/rodzaj terapii nie wykazała związku z długością abstynencji.

OMÓWIENIE

Wiele danych z piśmiennictwa wskazuje na pozytywny efekt SSRI na zmniejszenie spożycia alkoholu u osób uzależnionych od alkoholu. Badania te obejmowały jednak krótki, kilkutygodniowy okres obserwacji [3, 7, 11, 22]. Mało jest natomiast doświadczeń związanych z dłuższym stosowaniem selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny w „leczeniu” alkoholizmu. Niniejsze badanie prospektywne przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby (fluoksetyna w porównaniu z placebo). Czas trwania badania wynosił 12 miesięcy. W innym opracowaniu obejmującym tę samą grupę pacjentów przedstawiono wyniki oceny skuteczności fluoksetyny w porównaniu z placebo [14]. Stwierdzono, że prawdopodobieństwo utrzymania abstynencji było podobne w grupie osób leczonych fluoksetyną i placebo. Nie stwierdzono też zależności między występowaniem objawów depresyjnych w czasie badania wstępnego a długością abstynencji.

Celem obecnych badań była ocena zależności między przynależnością osób badanych do grup typologicznych a skutecznością fluoksetyny w zapobieganiu nawrotom picia. Ogólnie przyjęty jest pogląd, że zespół uzależnienia alkoholowego obejmuje heterogenną grupę osób o zróżnicowanej etiologii i przebiegu klinicznym. Wyodrębnienie grup typologicznych mogłoby przyczynić się do lepszego

porównywania wyników badań biologicznych, psychologicznych oraz oceny skuteczności leków „leczących uzależnienie”.

Autorzy najbardziej znanych klasyfikacji alkoholizmu, Cloninger [6] oraz Babor i wsp. [2] wyodrębnili dwie grupy osób uzależnionych. Grupa pierwsza obejmuje osoby o późnym wieku początku choroby (typ „milieu limited” wg Cloningera, typ A wg Babora). Natomiast grupa druga charakteryzuje się wczesnym wiekiem początku choroby (typ „male limited” wg Cloningera, typ B wg Babora). Wyodrębnione przez nas dwie grupy pacjentów były podobne w szczególności do klasyfikacji alkoholizmu Babora. Osoby należące do pierwszej grupy typologicznej charakteryzowały się późnym wiekiem początku choroby, małym obciążeniem rodzinnym problemami alkoholowymi, małym nasileniem głębokości uzależnienia, rzadkim występowaniem chorób somatycznych i zaburzeń psychicznych. Ten typ uzależnienia alkoholowego jest podobny do typu A Babora [2]. Natomiast pacjenci zakwalifikowani do drugiej grupy typologicznej charakteryzowali się wczesnym wiekiem początku choroby, znacznym obciążeniem rodzinnym problemami alkoholowymi, częstym występowaniem chorób somatycznych i zaburzeń psychicznych. Wyodrębniona przez nas druga grupa typologiczna odpowiada typowi B alkoholizmu według klasyfikacji Babora. Szereg przesłanek teoretycznych wskazuje, że SSRI mogłyby być szczególnie przydatne w leczeniu osób uzależnionych o wczesnym wieku początku zachorowania. Wyniki badań na zwierzętach wykazały, że u zwierząt preferujących alkohol obserwowano hypofunkcję układu serotonergicznego [16]. Buydens-Branchey i wsp. wysunęli hipotezę, że osoby nadużywające alkoholu w okresie młodzieńczym cechuje pierwotny deficyt serotoniny. Może być to czynnikiem zwiększającym ryzyko wystąpienia uzależnienia [5].

Wbrew oczekiwaniom w niniejszym badaniu nie stwierdzono zależności między przynależnością osób badanych do grup typologicznych a przebiegiem leczenia fluoksetyną. 33,3% badanych należących do drugiej grupy typologicznej oraz 11,7% badanych należących do grupy pierwszej w czasie rocznego badania utrzymało roczną abstynencję. Nie stwierdzono też zależności między podziałem typologicznym a czasem trwania abstynencji. Czas trwania abstynencji w typie 1 wynosił średnio 29,42 tygodnia, natomiast w grupie drugiej 18,58 tygodnia. Różnica ta nie była jednak istotna statystycznie.

Analizowano zależność między czasem trwania abstynencji a rodzajem terapii u ogółu badanych. Wyniki tej analizy nie wykazały jednak związku między czasem trwania abstynencji a zastosowanym leczeniem. Nie stwierdzono też zależności między czasem trwania abstynencji a interakcją: rodzaj terapii/przynależność do grupy typologicznej. Skuteczność terapeutyczna fluoksetyny była więc podobna w obu grupach typologicznych. Należy wskazać, że w niniejszej pracy ocenialiśmy skuteczność fluoksetyny w zapobieganiu nawrotom picia, nie analizowano ewentualnego zmniejszenia ilości spożycia alkoholu. Naranjo i wsp. [21, 22] stwierdzili, że SSRI nie wpływają na nawroty picia, natomiast łagodzą formę upojenia alkoholowego.

Wyniki innych autorów analizujących zależność między typologią uzależnienia alkoholu a skutecznością SSRI są niejednoznaczne. Badania Gerry i wsp. [10] wskazują na korzystne działanie fluoksetyny u osób obciążonych rodzinnie alkoholizmem. Grupa tych osób była zbliżona do typu „male limited” Cloningera. Balladin [3] stwierdził skuteczność terapeutyczną citalopramu w grupie osób pijących mniejsze ilości alkoholu. Habrať [12] obserwował korzystne działanie fluwoksaminy u kobiet. Wyniki badań Habrata wskazują, że lepszy efekt terapeutyczny uzyskano u pacjentów z typem 1 a nie z typem 2 alkoholizmu, choć właśnie u tych drugich hypofunkcja układu serotonergicznego jest częstsza [12].

Należy wskazać, że w niniejszej pracy zbadano niewielką grupę pacjentów - 37 osób. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie w czasie utrzymywania abstynencji w obu grupach typologicznych, jednak można zauważyć, że osoby należące do pierwszej grupy typologicznej utrzymywały abstynencję dłużej (średnio 29,4 tygodnia) od pacjentów należących do drugiej grupy typologicznej (średnio 18,6 tygodnia). Obserwowano więc tendencję do korzystnego działania fluoksetyny u osób o łagodniejszym przebiegu uzależnienia. Jest to hipoteza, która wymaga jednak weryfikacji na liczniejszej grupie badanych.

WNIOSKI

W dwóch grupach typologicznych mężczyzn uzależnionych od alkoholu skuteczność terapeutyczna fluoksetyny w zapobieganiu nawrotom picia nie różniła się od placebo. Grupa pierwsza obejmowała osoby o późnym wieku początku choroby, małym obciążeniu rodzinnym problemami alkoholowymi, małym nasileniu uzależnienia, rzadkim występowaniu zaburzeń psychicznych i chorób somatycznych. Grupa druga obejmowała osoby charakteryzujące się wczesnym wiekiem początku choroby, znacznym obciążeniem rodzinnym problemami alkoholowymi, głębokim uzależnieniem, częstym występowaniem zaburzeń psychicznych i chorób somatycznych.

Joanna Hauser

Typology of male alcoholics and the efficiency of fluoxetine vs placebo in prevention of relapse into alcohol drinking

Summary

The aim of our study was to evaluate the efficiency of fluoxetine in prevention of relapse into drinking in male alcoholics divided into two typological groups. The 12 month double-blind study (fluoxetine vs placebo) was conducted on 37 subjects, 19 of whom were given fluoxetine (40 mg/per day), and 18 were given placebo. All of the patients were assigned to one of two typological groups in the course of a previous project.

Typological group 1 (n=15) comprised subjects with a late onset of the disease, light load of alcohol problems in the family, low intensity of addiction, and rare

occurrence of somatic and psychiatric disorders. Typological group 2 (n=17) included subjects characterized by an early onset of alcohol problems, heavy dependence, high frequency of alcoholism in the family, and high incidence of somatic and psychiatric disorders. It was found that the course of treatment and the period of abstinence did not differ significantly in both typological groups. No relationship was found between the period of abstinence and the interaction of the type of therapy with typological division. Thus the therapeutic efficiency of fluoxetine was similar in both typological groups.

Key words: alcoholism\typology\fluoxetine

PIŚMIENNICTWO

1. American Psychiatric Association Committee of Nomenclature and Statistics. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Revised 3rd ed.* Washington D.C. 1987.
2. Babor T.F., Del Boca K., Hesselbrock R., Meyer E., Dolinsky Z.S., Rounsaville B.: *Types of alcoholics I: Evidence for an empirically derived typology based on indicators of vulnerability and severity.* Arch. Gen. Psychiatry, 1992, 49, 599-608.
3. Balladin J., Berggren U., Engel J., Eriksson M., Soderplam B.: *Effect of citalopram on alcohol intake in heavy drinkers.* Alcohol. Clin. Exp. Res., 1994, 18, 1133-1136.
4. 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 Alcohol. Depend., 1994, 35, 245-248.
5. Buydens-Branchey L., Branchey M.H., Noumair D., Lieber C.S.: *Age of alcoholism onset. Relationship to susceptibility to serotonin precursor availability.* Arch. Gen. Psychiatr., 1988, 48, 231-236.
6. Cloninger C.R.: *Neurogenetic adaptive mechanisms in alcoholism.* Science, 1987, 236, 410-416.
7. Cornelius J., Salloum I., Cornelius M., Perel J., Ehler J., Jarret P., Levin R., Black A., Mann J.: *Preliminary report: double blind, placebo - controlled study of fluoxetine in depressed alcoholics.* Psychopharmacol. Bull., 1995, 31, 267-303.
8. Cornelius J., Salloum I., Cornelius M., Perel J., Thase M., Ehler J., Mann J.: *Fluoxetine trial in suicidal depressed alcoholics.* Psychopharmacology Bull. 1993, 29, 2, 195-199.
9. Falicki Z., Karczewski J., Wandzel L., Chrzanowski W.: *Przydatność Michigan Alcoholism Screening Test w warunkach polskich.* Psychiatr. Pol. 1986, 20, 38-42.
10. 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.* Current Therapeutic Res. 1992, 52, 291-295.
11. Gorelick D., Pardes A.: *Effect of fluoxetine on alcohol consumption in male alcoholics.* Alcohol. Clin. Exp. Res. 1992, 16, 261-295.
12. Habrat B.: *Fluwoksamina jako lek zapobiegający nawrotom picia (doniesienie wstępne)* Alk. i Narkom., 1994, 2 (16), 151-161.

13. Hauser J., Zakrzewska M.: *Analiza typologiczna mężczyzn uzależnionych od alkoholu*. Psychiatr. Pol. w druku.
14. Hauser J., Głodowska A., Rybakowski J.: *Fluoksetyna vs. Placebo w leczeniu mężczyzn uzależnionych od alkoholu - 12 miesięczne badanie prospektywne*. Alk. i Narkom., 1996, 1, (22), 117-128.
15. Humble M., Wistedt B.: *Serotonin, Panic Disorders and agoraphobia: short-term and long-term efficacy of citalopram in panic disorders*. Int. Clin. Psychopharmacology, 1992, 6, suppl. 5, 21-41.
16. Kostowski W.: *Perspektywy postępu farmakoterapii uzależnienia od alkoholu w świetle rozwoju wiedzy o mechanizmach działania środków uzależniających*. Post. Psychiatr. i Neurolog., 1994, 3, 309- 324.
17. Kranzler H.R., Del Boca F., Korner P., Brown J.: *Adverse effects limit the usefulness of fluvoxamine for the treatment of alcoholism*. J. Subs. Abuse Treat. 1993, 10, 283-287.
18. Kranzler H.R., Burleson J., Korner 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.
19. Lawrin M.O., Naranjo C.A., Sellers E.M.: *Identification and testing of new drugs for modulating alcohol consumption*. Psychoapharmacol.Bull., 1986, 22, 1020-1025.
20. Myers R.D. Vaele W.L.: *Alcohol preference in the rat: reduction following depletion of brain serotonin*. Science, 1968, 160, 1449-1471.
21. 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, 4, 490-498.
22. Naranjo C., Poulos C.: *Citalopram decrease desirability, liking, and consumption of alcohol in alcohol- dependent drinkers*. Clin.Pharmacol. Ther. 1992, 51, 6, 729-739.
23. Penick E.C., Powell B.J., Bingham S.F., Liskow B.I., Miller N.S. Read M.R.: *A comparative study of familial alcoholism*. S. St. Alc. 1987, 48, 136-146.
24. Sellers E., Higgins G., Sobell M.: *5-HT and alcohol abuse*. TIPS, 1992, 131, 69-75.
25. Sellers E., Naranjo C.A.: *Therapeutic use of serotonergic drugs in alcohol abuse*. Clin. Neuroharmacol. 1986, 9, suppl. 4, 60-62.
26. Silvestrone T.: *New aspect in the treatment of depression*. Int. Clin. Psychopharmacology, 1992, 6, suppl. 5, 41- 44.
27. Tempesta E., Janiri L., Casacchia M.: *Treatment of compulsivity in alcohol abuse*. W: Racagni G (red.): *Biological Psychiatry* t.2. Elsevier, 47-50.
28. Tollefson G.D.: *Anxiety and alcoholism a serotonin link*. Brit. J. Psychiatry, 1991, 159, suppl. 12, 34-39.
29. Verbanck P., Barrias J., Besson J., Borg S.: *Pharmacological approach to the treatment of drinking problems: a critical overview*. Alcohol & Alcoholism, 1993, suppl., 2, 139-144.