

**Praca pogładowa**  
**Review**

DARIUSZ KACZMAREK, JADWIGA ZALEWSKA-KASZUBSKA

**Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI)  
w terapii zespołu zależności alkoholowej:  
przegląd randomizowanych badań klinicznych**

*Selective serotonin-reuptake inhibitors in alcohol dependence therapy:  
review of randomized controlled trials*

Zakład Farmakodynamiki Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

**STRESZCZENIE**

**Cel pracy:** Ocena skuteczności selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) w terapii zespołu zależności alkoholowej.

**Materiał i metody:** Przeprowadzono systematyczny przegląd piśmiennictwa medycznego z wykorzystaniem elektronicznych baz danych Medline/Pubmed oraz Embase w celu znalezienia odpowiednich artykułów (wszystkie do listopada 2011). Do przeglądu kwalifikowano randomizowane badania kliniczne, wykonane metodą podwójnie ślepej próby, w których porównywano skuteczność SSRI z placebo u osób z zespołem zależności alkoholowej. Użyto słów kluczowych: *alcohol, alcoholics, fluoxetine, sertraline, fluvoxamine, paroxetine, citalopram i escitalopram*.

**Wyniki:** Do przeglądu włączono 8 badań spełniających kryteria kwalifikacji, którymi objęto 1105 osób w wieku od 18 do 75 r.ż.

**Wnioski:** Brak jest dowodów, że SSRI są terapeutycznie efektywne w heterogenicznej populacji osób uzależnionych od alkoholu. Zauważono znamiennej zależność pomiędzy skutecznością leczenia a współistniejącą depresją oraz typem alkoholizmu. Uwzględnienie typologii alkoholizmu może pomóc w wyjaśnieniu sprzecznych wyników dotyczących skuteczności SSRI w terapii zespołu zależności alkoholowej oraz pozwoli skierować leczenie tymi lekami do grupy pacjentów mogących odnieść korzyści z takiej terapii.

**SUMMARY**

**Objective:** To assess the efficacy of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRI) in the treatment of alcoholism.

**Material and methods:** A systematic review of electronic medical databases (Medline/Pubmed, Embase) was performed to find relevant clinical publication (all up to November 2011). Only randomized double-blind controlled trials comparing a SSRI with placebo in the treatment of alcohol dependence were considered for study inclusion. We used the following key words: *alcohol, alcoholics, fluoxetine, sertraline, fluvoxamine, paroxetine, citalopram i escitalopram*.

**Results:** Eight randomized controlled studies (1105 participants, aged between 18 and 75 years) were included in the analysis.

**Conclusions:** There is no evidence that SSRIs are therapeutically effective to a heterogeneous population. A significant interaction between efficacy of SSRIs and co-occurring depressive disorder or alcoholic subtypes and alcohol dependence was found. Subtyping alcohol-dependent subjects may help to explain mixed results in the literature on the efficacy of SSRIs treatment in alcohol dependence and allows address these medicines to the appropriate group of patients.

---

**Słowa kluczowe:** zespół zależności alkoholowej, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny

**Key words:** alcohol addiction, Selective Serotonin Reuptake Inhibitors

---

## WSTĘP

Badania neurobiologiczne w dziedzinie uzależnień wykazały, że układ serotoninergeiczny odgrywa ważną rolę w rozwoju zespołu zależności alkoholowej (Johnson 2004). W badaniach klinicznych zaobserwowano osłabienie czynności tego układu wśród pacjentów uzależnionych od alkoholu. Stwierdzono u nich m.in. mniejsze stężenie serotoniny w płytkach krwi w porównaniu do osób zdrowych (Pivac i wsp. 2004). Zaobserwowano także obniżenie poziomu transportera serotoniny, co, jak się wydaje, koreluje z poziomem depresji i lęku podczas odstawienia (Mantere i wsp. 2002). Badania polimorfizmu genu transportera serotoniny wykazały związek pomiędzy obecnością przynajmniej jednego krótkiego allelu (z delecją 44 par zasad), a uzależnieniem od alkoholu (Mc Hugh i wsp. 2010). Samochowiec i wsp. (2006) zaobserwowali, że u osób z tzw. krótkimi allelami zespół abstynencyjny trwał dłużej i miał cięższy przebieg. Dzięki wykorzystaniu metod autoradiograficznych zaobserwowano mniejsze wiązanie [3H]citalopramu do transportera wychwyty zwrotnego serotoniny u alkoholików (Storvik i wsp. 2008).

W związku z powyższymi obserwacjami wydawało się, że leki przeciwdepresyjne, należące do grupy selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI), nasilające przekazywanie serotoninergeiczne, mogą przynieść znaczące korzyści w leczeniu zespołu zależności alkoholowej. Stosunkowo mała liczba działań niepożądanych, dobra tolerancja SSRI, jak również brak interakcji z alkoholem oraz rozpowszechnione współistnienie zależności alkoholowej z zaburzeniami depresyjnymi były istotnymi czynnikami, które stanowiły impuls do zbadania możliwości zastosowania tych leków w terapii uzależnienia alkoholowego. Niestety wyniki uzyskiwane z różnych badań klinicznych były niejednoznaczne, ponieważ świadczyły zarówno o skuteczności, jak i braku skuteczności tej grupy leków.

Celem niniejszej pracy był przegląd piśmiennictwa i uzyskanie odpowiedzi na dwa następujące pytania:

1. Czy pacjenci uzależnieni od alkoholu odnoszą korzyści z leczenia selektywnymi inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny?
2. Jakie są przyczyny dużej różnorodności wyników uzyskiwanych z randomizowanych badań klinicznych?

## METODYKA PRACY

Przeszukano elektroniczne bazy danych Medline/Pubmed oraz Embase, posługując się słowami kluczowymi: *alcohol, alcoholics, fluoxetine, sertraline, flu-*

*voxamine, paroxetine, citalopram i escitalopram*. Zastosowano filtry dotyczące badań na ludziach, wieku pacjentów oraz włączono do analizy wyłącznie badania spełniające podstawowe kryteria jakościowe. Strategia obejmowała poszukiwania randomizowanych badań klinicznych opisanych w języku angielskim. Wykluczono badania, w których nie opisano jasno metody randomizacji. Nie zastosowano ograniczeń czasowych (wszystkie do listopada 2011). W przeglądzie uwzględniono randomizowane badania kliniczne, kontrolowane placebo, z podwójnie ślełą próbą, które spełniły następujące kryteria: pacjenci w wieku  $\geq 18$  lat, SSRI były stosowane w monoterapii, pacjenci nie byli uzależnieni od innych środków psychoaktywnych, z wyjątkiem nikotyny, pacjenci nie cierpieli na inne choroby i zaburzenia współistniejące, z wyjątkiem zaburzeń depresyjnych lub lękowych.

## WYNIKI

W przeszukiwanych bazach znajduje się wiele badań klinicznych, w których stosowano SSRI w leczeniu depresji ze współistniejącym uzależnieniem od alkoholu (Cornelius i wsp. 2000) oraz innych środków psychoaktywnych, takich jak: kokaina (Cornelius i wsp. 1998), marihuana (Cornelius i wsp. 1998) czy nikotyna (Cornelius i wsp. 1997). Prace te pominięto, ponieważ w ich przypadku podstawowym kryterium włączenia była depresja, a nie zespół zależności alkoholowej. Do przeglądu nie włączono również prac, w których głównym celem było zmniejszenie lęku społecznego (Book i wsp. 2008) czy zespołu stresu pourazowego (Brady i wsp. 2005), którym towarzyszyły problemy alkoholowe. Artykuły, które ściśle spełniały kryteria wyszukiwania ukazały się w latach 1995–2010. Do przeglądu włączono osiem prac (tabela 1). W pięciu pracach pojawiła się definicja nawrotu, ale w każdym przypadku inna (Gual i wsp. 2003; Pettinati i wsp. 2000; Chick i wsp. 2004; Angelone i wsp. 1998; Pettinati i wsp. 2010). We wszystkich badaniach określono różnicowanie pacjentów pod względem płci. Wiek pacjentów biorących udział w badaniu zawierał się w granicach 18–75 lat. W czterech badaniach od 14 do 100% stanowili pacjenci z depresją. W sześciu badaniach pacjenci otrzymywali dodatkową terapię np. uczestniczyli w programie „Dwanaście Kroków”, byli poddawani krótkiej interwencji psychospołecznej czy standardowej terapii behawioralno-poznawczej. W jednym badaniu porównywano efekty działania dwóch selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny, fluwoksaminę i citalopram, z efektem działania placebo.

**Tabela 1.** Zestawienie badań z wykorzystaniem SSRI w terapii uzależnienia alkoholowego

Autorzy	Badany lek	Pacjenci	Czas badania	Wyniki
Naranjo i wsp., 1995	Citalopram 40 mg/dobę	62 (35M, 27K) bez depresji	12 tygodni	Wydłużenie czasu trwania abstynencji w stosunku do poziomu wyjściowego oraz ograniczenie liczby wypijanych drinków tylko w pierwszym tygodniu leczenia
Kranzler i wsp., 1995	Fluoksetyna do 60 mg/dobę	101 (80% M) 14% z depresją	12 tygodni	Nie obserwowano istotnych różnic
Angelone i wsp. 1998	Fluwoksamina 150 mg/dobę Citalopram 20 mg/dobę	81 (55M, 26K) bez depresji	16 tygodni	63,6% pacjentów leczonych fluwoksaminą, 60,7% citalopramem i 30,4% bez farmakoterapii utrzymało abstynencję do końca badania. Znaczące zmniejszenie głodu alkoholowego w przypadku citalopramu do 14 tygodnia badania. W 16 tygodniu nie obserwowano różnic pomiędzy grupami.
Randall i wsp., 2001	Paroksetyna 60 mg/dobę	15 (87%M) z fobią społeczną	8 tygodni	Zmniejszenie nasilenia problemów alkoholowych. Nie obserwowano istotnych różnic w ilości/częstotliwości spożycia alkoholu.
Pettinati i wsp., 2000	Sertralina 200 mg/dobę	100 (52M, 48K) 53% z depresją	14 tygodni	Różnica w liczbie pacjentów odnoszących korzyści z leczenia przy uwzględnieniu typologii Istotna różnica w typie A. Brak istotności w typie B.
Gual i wsp., 2003	Sertralina 50-150 mg/dobę	83 (44M, 39K) 81 pacjentów z depresją, 2 z dystymią	24 tygodnie	Tylko pacjenci z ciężką depresją odnieśli korzyści z leczenia.
Chick i wsp., 2004	Fluwoksamina >300 mg/dobę	493 (266M, 127K) bez depresji	52 tygodnie	Liczba dni, w których pacjenci nie pili, istotna tylko w 12 tygodniu (analiza LOCF).
Pettinati i wsp., 2010	Sertralina 200 mg/dobę Naltrekson 100 mg/dobę Sertralina 200 mg/dobę plus naltrekson 100 mg/dobę	170 (106M) z depresją	14 tygodni	Tylko w przypadku leczenia skojarzonego obserwowano wyższy wskaźnik abstynencji i dłuższy czas nawrotu do intensywnego picia. W przypadku monoterapii tymi lekami nie obserwowano istotnych różnic w porównaniu z placebo.

## OMÓWIENIE

Z przedstawionych badań wynika, że nie wszyscy pacjenci uzależnieni od alkoholu odnoszą korzyści z leczenia selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny. Wyniki uzyskane z 12-tygodniowego badania (Naranjo i wsp. 1995) sugerują, że citalopram co prawda zmniejsza spożycie alkoholu oraz głód alkoholowy, ale jego wpływ jest krótkoterminowy i w końcowym okresie obserwacji jego skuteczność nie różni się znacząco od placebo. Analiza pacjentów pod względem płci wykazała mniejsze spożycie alkoholu w grupie mężczyzn leczonych citalopramem.

Angelone i wsp. (1998) wykazali wyższą skuteczność leczenia citalopramem i fluwoksaminą w porównaniu do stosowania jedynie psychoterapii. Procent pacjentów, którzy pozostali abstynentami do końca 16-tygodniowego badania, wyniósł odpowiednio 63,6% i 60,7% w grupie leczonej fluwoksaminą lub citalopramem i tylko 30,4% w grupie bez leczenia farmakologicznego. Jednakże znaczący wpływ na obniżenie głodu alkoholowego obserwowano tylko w grupie otrzymującej citalopram.

Pettinati i wsp. (2000) zauważyli, że uwzględnienie typologii alkoholizmu może mieć istotny wpływ przy wyborze terapii u poszczególnych pacjentów i zwiększyć skuteczność leczenia. Wcześniejsze ba-

dania kliniczne wykazały istnienie związku pomiędzy zaburzeniami w neuroprzebiegu serotonergicznym a typologią alkoholizmu (Cloninger 1995). W zaproponowanej przez Cloningera typologii uwzględniono dwa typy alkoholizmu, z których typ 1, uwarunkowany środowiskowo, zazwyczaj rozwija się u kobiet i osób neurotycznych ze skłonnościami do depresji, a ujawnia się na ogół po 25 roku życia. Natomiast typ 2, uwarunkowany genetycznie, związany głównie z płcią męską, charakteryzuje się wcześniejszym występowaniem (przed 25 rokiem życia), a jego rozwój trwa dłużej niż typu 1 i w jego przypadku znacznie częściej obserwuje się zachowania antysocjalne. Zgodnie z typologią Cloningera w typie 2 alkoholizmu zakłada się istnienie dysfunkcji układu serotonergicznego, natomiast typ 1 wiąże się z defektem w przebiegu dopaminergicznym (Cloninger 1995). Według Cloningera typ 2 alkoholizmu dotyczy około 20%, natomiast typ 1 około 80% osób uzależnionych od alkoholu. W typie 2 zaobserwowano mniejsze wiązanie [3H]citalopramu do transportera wychwytu zwrotnego serotoniny w jądrze przykomorowym podwzgórza oraz jądrze migdałowatym, podczas gdy w typie 1 tylko w jądrze migdałowatym (Storvik i wsp. 2008). Również w typie B, według typologii Babora, obserwowano niski poziom kwasu 5-hydroksyindolooctowego, głównego metabolitu serotoniny (Babor i Caetano 2006). Można więc przypuszczać, że większą korzyść z leczenia selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny uzyskają pacjenci uzależnieni od alkoholu zakwalifikowani do tych grup. Wbrew temu założeniu Pettinati i wsp. (2000) wykazali, że pacjenci typu A (wg Babora) leczeni sertralina odnosili większe korzyści z terapii w porównaniu do pacjentów tego samego typu otrzymujących placebo. Alkoholicy typu A leczeni sertralina cechowali się mniejszą liczbą dni picia podczas leczenia, dłuższym czasem do nawrotu picia i większym prawdopodobieństwem utrzymania abstynencji w porównaniu do pacjentów przynależących do tego samego typu, ale leczonych placebo. Również większa liczba pacjentów utrzymywała abstynencję podczas 14-tygodniowego okresu leczenia. Natomiast pacjenci typu B nie odnieśli znaczących korzyści z leczenia sertralina. W tej samej pracy autorzy, stosując jako kryteria podziału wczesny lub późny początek zachorowania, wykazali tylko jedną znaczącą różnicę pomiędzy utworzonymi grupami dotyczącą liczby tygodni, po których nastąpił nawrót picia (Pettinati i wsp. 2000). Następną analizę tych pacjentów, uwzględniającą płeć, wykazała, że wśród alkoholików typu A tylko mężczyźni odnieśli znaczące korzyści z leczenia (Pettinati i wsp. 2004).

W drugim badaniu, podejmującym zagadnienie wpływu typologii na skuteczność SSRI nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy fluwoksaminą i placebo w całościowej ocenie badań. Co więcej, tak jak w badaniu poprzednim, uwzględniając typ alkoholizmu uzyskano gorsze wyniki leczenia pacjentów o wczesnym początku regularnego picia lub należących do typu 2 wg typologii Cloningera, w którym zakłada się dysfunkcję układu serotonergicznego, w porównaniu do placebo. Nie stwierdzono natomiast istnienia takiej zależności dla typu 1. W pracy tej zaobserwowano również, że istnieje zależność pomiędzy płcią i początkiem regularnego picia poniżej 25 roku życia. Mężczyźni, którzy rozpoczęli regularne picie przed 25 rokiem życia, gorzej reagowali na leczenie fluwoksaminą i byli bardziej narażeni na nawrót picia, podczas gdy u kobiet nie obserwowano takiej zależności (Chick i wsp. 2004).

W badaniach klinicznych bierze się również pod uwagę typologię Lescha opartą na długoletnim przebiegu uzależnienia alkoholowego i uwzględniającą jego cztery podtypy (Lesch i Walter 1996). Typ I – tzw. model alergii, związany z ciężkimi objawami abstynencyjnymi, w którym alkohol spożywany jest w celu przeciwdziałania tym objawom. Typ II określane, jako model lęku obejmuje osoby, u których występuje niewielkie nasilenie objawów abstynencyjnych, natomiast charakterystyczne są objawy lękowe, a alkohol przyjmowany jest jako środek anksjolityczny. W typie III, tzw. modelu depresji, alkohol przyjmowany jest w celu „samoleczenia”, jako środek przeciwdepresyjny, poprawiający nastrój oraz nasenny. Typ IV, tzw. model warunkowy lub model przystosowania, odnosi się do pacjentów, którzy w dzieciństwie doznali uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego i u których obserwuje się upośledzenie funkcji poznawczych.

Zastosowanie typologii Lescha pozwala na trafniejszy dobór metod farmakoterapii właściwej dla typu. Zgodnie z nią SSRI mogłyby być skuteczne w typie III (Samochowiec i Samochowiec 2008). Dlatego szczególne zainteresowanie wzbudzają badania przeprowadzone u pacjentów uzależnionych od alkoholu ze współistniejącymi zaburzeniami depresyjnymi. W przeprowadzonym w 1995 roku badaniu z zastosowaniem fluoksetyny nie wykazano jej skuteczności w zapobieganiu nawrotom picia wśród pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zespołem zależności alkoholowej, bez współistniejących zaburzeń depresyjnych (Kranzler i wsp. 1995). Natomiast w badaniu oceniającym skuteczność sertraliny, w którym uczestniczyły 83 osoby (81 z depresją, 2 z dystymią), co prawda nie zaobserwowano istotnych różnic w porównaniu z placebo w całej populacji pacjentów, jednak gdy zastosowano

jako kryterium podziału nasilenie depresji, wykazano, że pacjenci z ciężką depresją odnosili znaczące korzyści z leczenia (Gual i wsp. 2003).

Poza leczeniem depresji SSRI znalazły również zastosowanie w terapii zaburzeń lękowych. Na uwagę zasługuje badanie przeprowadzone u pacjentów uzależnionych od alkoholu i cierpiących jednocześnie z powodu fobii społecznej (Randall i wsp. 2001). W grupie leczonej paroksetyną zaobserwowano znaczne zmniejszenie objawów lęku społecznego w porównaniu z placebo. W badaniu tym zastosowano różne kategorie oceny skuteczności paroksetyny. Analizując ilość i częstotliwość spożycia alkoholu, nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy lekiem a placebo. Jednakże oceniając stopień nasilenia problemów alkoholowych, zaobserwowano znaczące ich zmniejszenie w grupie pacjentów otrzymujących paroksetynę.

W wymienionych badaniach prezentowane jest różnorodne podejście do oceny skuteczności SSRI. W części prac badacze w przypadku stwierdzenia niewielkich różnic w wynikach między przypadkami zastosowania leku a zastosowania placebo podejmowali się dalszej analizy biorąc pod uwagę inne czynniki. Wykazano, że skuteczność zależy np. od typu alkoholizmu czy współwystępowania depresji. Z pewnością można stwierdzić, że SSRI nie są skuteczną grupą leków w terapii wszystkich pacjentów uzależnionych od alkoholu.

Odpowiadając na drugie postawione na wstępie pytanie, dotyczące przyczyny dużej różnorodności wyników uzyskiwanych z randomizowanych badań klinicznych, to na podstawie przeprowadzonej analizy można sądzić, że przyczyną są różnice pomiędzy ocenianymi populacjami oraz brak wstępnego określenia przynależności pacjentów do odpowiedniego typu alkoholizmu. Ponadto przyczyną może być stosowanie mniej lub bardziej szczegółowych kryteriów włączenia do badań, różny okres obserwacji pacjentów oraz sposób, w jaki dokonywano oceny skuteczności. Stosowano różne definicje nawrotu choroby oraz różne sposoby oceny głodu alkoholowego (Muhonen i wsp. 2008; Angelone i wsp. 1998; Naranjo i wsp. 1995). Nie we wszystkich badaniach stosowano psychoterapię. W znacznej części badań współistnienie zespołu zależności alkoholowej i depresji stanowiło kryterium wykluczenia, podczas gdy w innych badaniach było odwrotnie. Tak duża różnorodność badań uniemożliwia przeprowadzenie syntezy wyników oraz utrudnia ocenę skuteczności stosowanych leków za pomocą metod statystycznych (metaanaliza). Można jednak przeanalizować, jak poszczególne czynniki wpływają na wyniki leczenia.

W przeprowadzonym przeglądzie znajdują się dwie prace dotyczące oceny skuteczności SSRI w leczeniu zespołu zależności alkoholowej współistniejącego z depresją. Pettinati i wsp. (2010) przeprowadzili randomizowane badanie kliniczne oceniające skuteczność skojarzonej terapii sertralinią i naltreksonem u pacjentów uzależnionych od alkoholu ze współistniejącą depresją i porównali ze skutecznością tych leków stosowanych w monoterapii. Nie zaobserwowano znaczących różnic między grupami pacjentów otrzymujących sertralinię, naltrekson czy placebo, natomiast w grupie pacjentów otrzymujących zarówno sertralinię, jak i naltrekson obserwowano wyższy wskaźnik abstynencji alkoholowej i dłuższy czas nawrotu do intensywnego picia. W grupie tej zauważono również, że większe korzyści z terapii uzyskiwali pacjenci, u których przed włączeniem do badań stwierdzano na podstawie skali depresji Hamiltona bardziej nasiloną depresję. W drugiej pracy, w której sertralinię porównywano z placebo, stwierdzono, że tylko pacjenci z ciężką depresją ocenianą za pomocą Skali Depresji Montgomery Asberg (MADRS) uzyskali korzyści z leczenia uzależnienia alkoholowego (Gual i wsp. 2003). W badaniu Muhonena i wsp. (2008), które nie zostało włączone do przeglądu ze względu na brak grupy otrzymującej placebo, wykazano, że korzyść z leczenia escitalopramem uzyskali również tylko pacjenci z ciężką depresją w skali MADRS. Sugeruje to, iż nasilenie depresji u osób uzależnionych od alkoholu jest czynnikiem wpływającym na wynik leczenia. Muhonen i wsp. (2008), porównując skuteczność memantyny i escitalopramu, wykazali, że można się spodziewać mniej korzystnego wpływu escitalopramu na nasilenie głodu alkoholowego w grupie pacjentów o wczesnym zachorowaniu na depresję. Ponadto zaobserwowano, że pacjenci, którzy utrzymywali abstynencję w chwili przystąpienia do leczenia, mieli większe szanse ukończenia terapii niż ci, którzy pili na początku okresu leczenia. Również w innym badaniu, w którym korzyść z leczenia odnieśli alkoholicy typu A, około 53% wszystkich leczonych stanowili pacjenci z depresją (Pettinati i wsp. 2000).

W przedstawionym przeglądzie tylko dwa badania dotyczyły współzależności między typologią alkoholizmu a wynikami leczenia. Korzyść z leczenia sertralinią odnieśli alkoholicy typu A wg Babora (Pettinati i wsp. 2000). U alkoholików typu A korzyści osiągnięte podczas leczenia sertralinią utrzymywały się przez co najmniej 6 miesięcy po jego zakończeniu. Natomiast w przypadku alkoholików typu B nie dość, że nie osiągnięto lepszych rezultatów w porównaniu z placebo, to jeszcze w okresie po leczeniu obserwowano więcej przypadków intensywnego picia w grupie leczonej

sertralina (Dundon i wsp. 2004). W drugim badaniu alkoholicy typu 2 (zgodnie z klasyfikacją Cloningera) i pacjenci, którzy rozpoczęli regularne picie przed 25 rokiem życia, gorzej reagowali na leczenie fluwoksamina (Chick i wsp. 2004). W sześciu pozostałych badaniach nie uwzględniono zagadnienia typologii alkoholizmu. Możliwe, że w badaniach, w których nie uzyskano korzyści z leczenia, całą grupę pacjentów lub tylko grupę leczoną SSRI stanowili w dużej mierze alkoholicy typu 2 (wg Cloningera). Z drugiej strony w badaniach, w których uzyskano korzyści z leczenia, możliwe, że całą grupę pacjentów lub tylko grupę leczoną SSRI stanowili w dużej mierze alkoholicy typu A (wg Babora). Możemy więc przypuszczać, że badane populacje nie są porównywalne, a dalsze uśrednianie uzyskanych wyników mogłoby prowadzić do wyciągnięcia fałszywych wniosków dotyczących skuteczności SSRI w terapii zespołu zależności alkoholowej.

Z analizy przeglądu skuteczności SSRI wynika również związek pomiędzy płcią a uzyskaniem korzyści z leczenia. Mężczyźni odnosili większe korzyści z leczenia citalopramem w porównaniu do kobiet, biorąc po uwagę obniżenie spożycia alkoholu. Obserwano u nich przed włączeniem do badań większe nasilenie problemów związanych z alkoholem, oceniane na podstawie kwestionariusza MAST (*Michigan Alcoholism Screening Test; Test Przesiewowy Michigan w Kierunku Alkoholizmu*). Brak jednakże dokładnych danych, jakiego typu problemy związane z alkoholem występowały najczęściej u mężczyzn, a jakie u kobiet (Naranjo i wsp. 1995). Zwrócono również uwagę, że w badaniu, które potwierdziło skuteczność fluwoksaminy i citalopramu, wszyscy pacjenci włączeni do badania charakteryzowali się większym nasileniem uzależnienia (Angelone i wsp. 1998). Nie wykazano natomiast skuteczności fluoksetyny stosowanej w dawce 60 mg/dobę w badaniu przeprowadzonym przez Kranzlera i wsp. (1995). Jednakże pacjenci w tym badaniu uzyskiwali niższą ocenę w skali MAST w odniesieniu do badania przeprowadzonego przez Angelone i wsp. (1998). Można przypuszczać, że pacjenci z większym nasileniem problemów alkoholowych mogą lepiej reagować na leczenie.

## PODSUMOWANIE

Na podstawie przeprowadzonej analizy randomizowanych badań klinicznych można stwierdzić, że nie wszystkie osoby uzależnione od alkoholu mogą odnieść korzyści z terapii selektywnymi inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny. Ponieważ na sku-

teczność terapii wpływa całkowity obraz kliniczny pacjentów, istotna może być odpowiednia klasyfikacja pacjentów do leczenia tą grupą leków. Wydaje się, że SSRI mogą być skuteczne w terapii alkoholizmu typu A (wg Babora) oraz u pacjentów z większym nasileniem depresji w przypadku jej współwystępowania z zespołem zależności alkoholowej. Ponadto zauważono istnienie predyktorów klinicznych, na podstawie których można przewidywać niższą skuteczność SSRI. Dotyczy to pacjentów o wczesnym początku zachorowania na depresję i rozpoczęciu regularnego picia przed 25 rokiem życia. Trudności w określeniu skuteczności leków z grupy SSRI mogą także, przynajmniej częściowo, wynikać z faktu, że wielu pacjentów reaguje pozytywnie na placebo.

By móc w pełni ocenić skuteczność SSRI w terapii zespołu zależności alkoholowej, dalsze prace badawcze powinny nawiązywać do wcześniej przeprowadzonych pod względem populacji, kryteriów włączenia, podziału pacjentów oraz miar efektu. Ponadto w badaniach klinicznych powinien znajdować się dokładny opis pacjentów ze szczególnym uwzględnieniem typologii alkoholizmu, bo tylko w oparciu o takie prace można, za pomocą metod statystycznych, w miarę wiarygodnie ocenić skuteczność kliniczną leków stosowanych w terapii zespołu zależności alkoholowej.

## PIŚMIENNICTWO

1. Angelone SM, Bellini L, Di Bella D, Catalano M. Effects of fluvoxamine and citalopram in maintaining abstinence in a sample of Italian detoxified alcoholics. *Alcohol Alcohol* 1998; 33: 151–156.
2. Babor TF, Caetano R. Subtypes of substance dependence and abuse: implications for diagnostic classification and empirical research. *Addiction* 2006; 101(Suppl. 1): 104–110.
3. Book SW, Thomas SE, Randall PK, Randall CL. Paroxetine reduces social anxiety in individuals with a co-occurring alcohol use disorder. *J Anxiety Disord* 2008; 22(2): 310–318.
4. Brady KT, Sonne S, Anton RF, Randall CL, Back SE, Simpson K. Sertraline in the treatment of co-occurring alcohol dependence and posttraumatic stress disorder. *Alcohol Clin Exp Res* 2005; 29: 395–401.
5. Chick J, Aschauer H, Hornik K. Efficacy of fluvoxamine in preventing relapse in alcohol dependence: a one-year, double-blind, placebo-controlled multicentre study with analysis by typology. *Drug Alcohol Depend* 2004; 74: 61–70.
6. Cloninger CR. The psychobiological regulation of social cooperation. *Nat Med* 1995; 1: 623–625.
7. Cornelius JR, Salloum IM, Ehler JG, Jarrett PJ, Cornelius MD, Black A, Perel JM, Thase ME. Double-blind fluoxetine in depressed alcoholic smokers. *Psychopharmacol Bull* 1997; 33: 165–170.
8. Cornelius JR, Salloum IM, Thase ME, Haskett RF, Daley DC, Jones-Barlock A, Upsher C, Perel JM. Fluoxetine versus placebo in depressed alcoholic cocaine abusers. *Psychopharmacol Bull* 1998; 34: 117–121.
9. Cornelius JR, Salloum IM, Haskett RF, Ehler JG, Jarrett PJ, Thase ME, Perel JM. Fluoxetine versus placebo for the marijuana use of depressed alcoholics. *Addict Behav* 1998; 24: 111–114.

10. Cornelius JR, Salloum IM, Haskett RF, Daley DC, Cornelius MD, Thase ME, Perel JM. Fluoxetine versus placebo in depressed alcoholics: A 1-year follow-up study. *Addict Behav* 2000; 25: 307–310.
11. Dundon W, Lynch KG, Pettinati HM, Lipkin C. Treatment outcomes in type A and B alcohol dependence 6 months after serotonergic pharmacotherapy. *Alcohol Clin Exp Res* 2004; 28: 1065–1073.
12. Gual A, Balcells M, Torres M, Madrigal M, Diez T, Serrano L. Sertraline for the prevention of relapse in detoxicated alcohol dependent patients with a comorbid depressive disorder: A randomized controlled trial. *Alcohol Alcohol* 2003; 38: 619–625.
13. Johnson BA. Role of the serotonergic system in the neurobiology of alcoholism. *CNS Drugs* 2004; 18: 1105–1118.
14. Kranzler HR, Bureson JA, Korner P, Del Boca FK, Bohn MJ, Brown J, Liebowitz N. Placebo-controlled trial of fluoxetine as an adjunct to relapse prevention in alcoholics. *Am J Psych* 1995; 152, 3: 391–397.
15. Lesch OM, Walter H. Subtypes of alcoholism and their role in therapy. *Alcohol Alcohol* 1996; 31 Suppl 1: 63–67.
16. Mantere T, Tupala E, Hall H, Sarkioja T, Rasanen P, Bergstrom K, Callaway J, Tiihonen J. Serotonin transporter distribution and density in the cerebral cortex of alcoholic and nonalcoholic comparison subjects: a whole-hemisphere autoradiography study. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 599–606.
17. McHugh RK, Hofmann SG, Asnaani A, Sawyer AT, Otto MW. The serotonin transporter gene and risk for alcohol dependence: a meta-analytic review. *Drug Alcohol Depend* 2010; 108: 1–6.
18. Muhonen LH, Lahti J, Sinclair D, Lonnqvist J, Alho H. Treatment of alcohol dependence in patients with co-morbid major depressive disorder – predictors for the outcomes with memantine and escitalopram medication. *Subst Abuse Treat Prev Policy* 2008; 3: 20.
19. Naranjo CA, Bremner KE, Lanctot KL. Effects of citalopram and a brief psycho-social intervention on alcohol intake, dependence and problems. *Addiction* 1995; 90: 87–99.
20. Pettinati HM, Volpicelli JR, Kranzler HR, Luck G, Rukstalis MR, Cnaan A. Sertraline treatment for alcohol dependence: Interactive effects of medication and alcoholic subtype. *Alcohol Clin Exp Res* 2000; 24, No. 7: 1041–1049.
21. Pettinati HM, Dundon W, Lipkin C. Gender differences in response to sertraline pharmacotherapy in type A alcohol dependence. *Am J Addict* 2004; 13: 236–247.
22. Pettinati HM, Oslin DW, Kampman KM, Dundon DW, Xie H, Gallis TL, Dackis ChA, O'Brien ChP. A double-blind, placebo-controlled trial combining sertraline and naltrexone for treating co-occurring depression and alcohol dependence. *Am J Psych* 2010; 167, 6: 668–675.
23. Pivac N, Muck-Seler D, Mustapic M, Nenadic-Sviglin K, Kozaric-Kovacic D. Platelet serotonin concentration in alcoholic subjects. *Life Sci*. 2004; 76: 521–531.
24. Randall CL, Johnson MR, Thevos AK, Sonne S.C., Thomas SE, Willard SL, Brady KT, Davidson JR. Paroxetine for social anxiety and alcohol use in dual-diagnosed patients. *Depress Anxiety* 2001; 14: 255–262.
25. Samochowiec A, Samochowiec J. Terapia zespołu zależności alkoholowej na podstawie typologii alkoholizmu Lescha. *Terapia*, 2008; 1(204): 54–56.
26. Storvik M, Haukijarvi T, Tupala E, Tiihonen J. Correlation between the SERT binding densities in hypothalamus and amygdala in Cloninger type 1 and type 2 alcoholics. *Alcohol Alcohol* 2008; 43: 25–30.

---

*Adres korespondencyjny:*

*Dr hab. n. farm. Jadwiga Zalewska-Kaszubska  
Zakład Farmakodynamiki, Uniwersytet Medyczny w Łodzi  
ul. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź  
e-mail: jadwiga.zalewska-kaszubska@umed.lodz.pl*

---