

Alkol Bağımlılığının İdame Tedavisinde Fluoksetin

Dr. Zehra ARIKAN¹, Dr. Aslı Çepik KURUOĞLU², Dr. Behçet COŞAR¹,
Dr. Nüket BELER³, Dr. Selçuk ASLAN³, Dr. Erdal IŞIK⁴

ÖZET

Serotonin geri alım engelleyicilerinin alkol bağımlılığında arama (craving) davranışı üzerine etkili olduğu düşünülmektedir. Geniş bir tedavi programının bir parçası olarak kullanıldığında alkole karşı isteği ve alkol alımını engelleyebildiğini gösteren çalışmalar vardır.

Fluoksetinin alkol bağımlılığında arama davranışı üzerine etkisini araştırmak amacıyla yatarak tedavi gören 40 hasta randomize yöntemle çalışmaya alınmıştır. Çift kör plasebo kontrollü olarak yapılan bu çalışmada 15. ve 60. günlerde hastalara Hamilton (HDÖ) ve Zung Depresyon Ölçekleri (ZDÖ) ile Durumluk (DAÖ) ve Sürekli Anksiyete Ölçekleri (SAÖ) uygulanmış ve her iki grupta yer alan hastaların alkol kullanım özellikleri ile anksiyete ve depresyon düzeyleri karşılaştırılmıştır. Depresyon ve anksiyete yönünden her iki grupta anlamlı fark olmamasına ve aynı tedavi programının uygulanmasına karşın, fluoksetin kullanan hastaların plasebo grubuna oranla daha az alkol aldığı görülmüştür. Bu bulgular fluoksetinin alkol bağımlılığında arama davranışını azaltmak için kullanılabilirliğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Alkol bağımlılığı, idame tedavi, serotonin geri alım engelleyicileri, fluoksetin, arama davranışı.
Kl.Psikofarmakol.Bül.8:2 (90-93), 1998

SUMMARY

FLUOXETINE IN THE MAINTENANCE TREATMENT OF ALCOHOL DEPENDENCY

Serotonin reuptake inhibitors have an impact on the craving behaviour in alcohol dependency. Moreover, they decrease the level of alcohol consumption when used as a part of a compound treatment program.

In order to examine the effects of fluoxetine on the craving behaviour, a double blind placebo controlled study was conducted on 40 alcohol dependent inpatients. The patients were given Hamilton and Zung Depression Scales together with State-Trait Anxiety Inventories on the 15th, and 60th days of the study. At the end of the study, the patients in two groups were compared regarding features of alcohol consumption as well as the anxiety and depression levels.

The anxiety and depression levels did not show a significant difference between the study and control groups. Although both groups received the same treatment program, alcohol consumption was less in the fluoxetine group, compared to the placebo group. These findings suggest that fluoxetine can be used to decrease the craving behaviour in alcohol dependent patients.

Key Words: Alcohol dependency, maintenance treatment, serotonin reuptake inhibitors, fluoxetine, alcohol craving.
Bull.Clin.Psychopharmacol. 8:2 (90-93), 1998

Alkol bağımlılığının etiyoloji ve tedavisine yönelik çalışmalar güncelliğini korumaktadır. Bu konudaki son çalışmalar insan ve hayvanların alkole karşı reaksiyonlarını düzenlemede serotoninergic sistemin etkili olduğunu ve alkol bağımlılığında serotonin ile serotonin metabolitlerinde bazı anormallikler bulunduğunu ortaya koymaktadır (1,2,3). Hayvan deneylerinde, alkole duyarlı farelerin bazı beyin bölgelerinde serotonin ve serotonin metabolit seviyeleri düşük bulunurken, serotonin agonistlerinin de alkol

tüketimini azalttığı ileri sürülmektedir (4,5,6). Bu sonuçlara paralel olarak, akut yüksek doz alkol alımı santral serotonin aktivitesini artırmaktadır (4).

Bazı serotonin yolaklarının, içme davranışını kontrol etmede rol oynadıklarını düşündüren bu çalışmalara karşın (7), serotonin geri alım engelleyicilerinin alkol tüketimi ve içme davranışı üzerine etkisi konusunda çelişkili sonuçlar bildirilmektedir (8,9,10,11,12). Zimelidin, sitalopram ve fluoksetinin depresif olmayan ağır içicilerde alkol tüketimini

azalttığı ancak fluvoksaminin bu hasta grubunda yan etkiler nedeniyle iyi bir seçenek olmadığını ileri süren çalışmalar vardır (9). Yine fluoksetinin, gerek alkol tüketimi üzerindeki etkisi gerekse etkin doz aralığı konularında kesinleşmiş veriler bulunmamaktadır (9). Bu çalışmada, fluoksetinin alkol bağımlılığında içme davranışı ve alkol tüketimi üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Bu çalışma DSM-IV tanı ölçütlerine göre alkol bağımlılığı tanısı alan ve 1996-1997 yılında GÜTF Alkol Bağımlılığı ünitesinde yatarak tedavi gören hastalarla yapılmıştır. Alkol bağımlılığı dışında psikiyatrik hastalığı ya da alkol dışı madde kullanımı ve ilaç kullanılmasını engelleyecek fiziksel hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Bu özellikleri karşılayan 40 hasta randomize çift kör plasebo kontrollü olarak çalışmaya alınmışlardır.

Hastaneye yatışlarının ilk 2 haftası yoksunluk dönemi olarak kabul edilmiş ve bu dönemin sonunda hastalara Hamilton (HDÖ) ve Zung Depresyon Ölçekleri (ZDÖ) ile Durumluk (DAÖ) ve Sürekli Anksiyete Ölçekleri (SAÖ) verilmiştir (13,14,15). Bu ölçeklerin uygulanmasından sonra tüm hastalara aynı gün (günde iki kez verilecek şekilde) 40 mg/gün prozac ya da eşdeğer kullanım şeklinde plasebo başlanmış, 3.5 aylık tedavi süresini tamamlayan hastalar değerlendirilmeye alınmıştır. Hastanede yattıkları bir ay boyunca hastane içi tedavi programına katılan hastalar, taburcu olduktan sonra yine kliniğimizde uygulanmakta olan grup tedavisi programına alınmışlardır. Haftada bir kez katıldıkları grup tedavilerinden sonra kontrol muayeneleri yapılmış ve bir hafta boyunca kullanacakları dozda (14 kapsül) ilaç ya da plasebolar verilmiştir. Taburcu edilen hastaların ilk kontrol muayenelerinde, alkol isteğinin belirlenmesine yönelik 4 sorudan oluşan bir anket formu verilmiş ve hastaların alkol istekleri belirlenmeye çalışılmıştır. İkinci ayın sonunda depresyon ve anksiyete ölçekleri yenilenmiştir. Ayrıca ailede alkol bağımlılığı öyküsüne göre tedavi yanıtı araştırılmıştır. Günlük 5 duble raki (ya da eşdeğer içki) ya da daha fazla içenler ağır içme epizodu olarak kabul edilmiş ve ilacın etkinliği alkol miktarına göre gruplandırılmıştır. Verilerin değerlendirilmesi için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) bilgisayar programı kullanılmıştır. Gruplar arası farklar, t testi, ki kare ve Mann-Whitney U ve Wilcoxon testleri ile değerlendirilmiştir.

SONUÇLAR

Araştırmaya alınan hastaların yaş ortalamaları plasebo grubu için 40.6 (32-52), fluoksetin grubu

TABLO I. Araştırma Gruplarında Hamilton ve Zung Depresyon Ölçekleri ile Durumluk ve Sürekli Anksiyete Ölçekleri Ortalamaları

	HDÖ	ZDÖ	DAÖ	SAÖ
Plasebo	8.71 (7.5)2	48.1 (43.8)	52.7 (43)	51.6 (46)
Fluoksetin	7.8 (7.5)	50.4 (45.8)	51 (50)	57 (52)

1 15. günce uygulanan Hamilton (HDÖ) ve Zung depresyon ölçeği (ZDÖ) ile Durumluk (DAÖ) ve Sürekli anksiyete ölçeği (SAÖ) ortalamaları
2 Aynı ölçekler için 60. gün ortalamaları

içinse 39.95 (29-46) olup iki grup ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Benzer şekilde her iki gruptaki hastaların medeni durumları ve eğitimleri arasında istatistiksel fark gözlenmedi.

Depresyon Ölçekleri

Çalışmanın 15. ve 60. günlerinde her iki gruba uygulanan depresyon ölçekleri ortalamaları Tablo I'de gösterilmiştir. Yoksunluk dönemi sonrası uygulanan testlerden HDÖ1 ortalaması plasebo ve fluoksetin grupları için sırasıyla 8.7 (4-14) ve 7.8 (3-17), ZDÖ1 sonuçları ise aynı gruplar için yine sırasıyla 48.1(40-55) ve 50.4 (40-72) olarak bulundu. Araştırmanın 60. gününde yinelenen HDÖ2 ve ZDÖ2 ortalamaları sırasıyla plasebo grubu için 7.5 (4-11) ve 43.8 (40-52), fluoksetin grubu için ise 7.5 (4-11) ve 45.8 (40-60) idi.

Bu test sonuçları çalışma boyunca her iki gruptaki hastalarda depresyon olmadığını göstermekteydi. HDÖ1, HDÖ2, ZDÖ1 ve ZDÖ2 ortalamaları arasında fluoksetin ve plasebo grupları için istatistiksel olarak anlamlı fark gösterilemedi ($p>0.05$).

Anksiyete Ölçekleri

Yoksunluk dönemi sonrası yapılan ilk değerlendirme sırasındaki Durumluk Anksiyete Ölçeği (DAÖ1) ortalaması plasebo grubu için 52.7 (40-65), fluoksetin grubu için ise 51.0 (42-61), son değerlendirme sırasındaki Durumluk Anksiyete Ölçeği (DAÖ2) ortalaması ise yine sırasıyla 43 (35-51), 50 (40-52) idi (Tablo I). Plasebo grubunda DAÖ1, DAÖ2'den istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksekti ($p<0.01$). Fluoksetin grubunda ise tedavi öncesi ve sonrası DAÖ ortalamaları farklı değildi ($p>0.05$).

Sürekli Anksiyete Ölçeği (SAÖ) ortalamaları ise plasebo ve fluoksetin grubu için ilk değerlendirme sırasında sırasıyla 51.6 (40-62) ve 57 (45-60), son değerlendirme sırasında ise 46 (40-50) ve 52 (45-60) idi. Tedavi öncesi ortalamalar (SAÖ1) gerek plasebo gerekse fluoksetin gruplarında tedavi sonrası ortalamalardan (SAÖ2) anlamlı olarak yüksekti ($p<0.01$).

Gruplararası karşılaştırmalarda ise fluoksetin

grubunda DAÖ2, SAÖ1 ve SAÖ2 ortalamaları plasebo grubundan istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksekti ($p < 0.01$).

Alkol Arama Davranışı ve Alkole Başlama

3.5 aylık izlem sürecinde plasebo grubundaki hastaların 6'sında ağır içme epizodu şeklinde olmak üzere toplam 8'inde (%40) çalışma sırasında alkol kullanımı başlamıştır. Bu hastaların hepsinin ailelerinde alkol bağımlılığı öyküsü vardı.

Fluoksetin grubunda ise 6 (%30) hasta çalışma süresince alkole başlamıştır. Alkol kullanımı hastaların dördünde 1-2 kadeh içme şeklindeyken, ikisinde de ağır içme epizodu görülmüştür. Yine bu hastaların dördünde ailesel yüklülük saptanmıştır.

Plasebo grubundaki alkole başlayan 8 hasta, alkol isteklerinin çok (%20) ya da sürekli (%20) olduğunu bildirirken, alkol kullanmayan 12 hastanın yalnızca ikisi (%10) alkol kullanma isteklerinin çok olduğunu, kalan 10'u ise (%50) zaman zaman alkol kullanma isteği duyduklarını belirtmişlerdir. Fluoksetin grubunda ise alkol kullanmaya başlayan 6 hastanın hiçbirinde sürekli alkol kullanma isteği olmazken, hepsi alkol kullanma isteklerinin çok (%30), içmeyen 14 hasta ise zaman zaman (%70) olduğunu bildirilmişlerdir.

TARTIŞMA

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, medeni durum ve eğitimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaması grupların bu yönlerden homojen olduğu göstermekte ve gruplar arası karşılaştırma yapmaya olanak vermektedir. Yine her iki grupta da Hamilton ve Zung depresyon ölçeklerine göre depresyon saptanmaması ve her iki test için de fluoksetin ve plasebo grupları arasında istatistiksel fark bulunmaması da ilacın olası etkisinin depresyon üzerinden olmadığını düşündürmektedir.

Tedavi öncesi DAÖ ortalamalarının her iki grup arasında istatistiksel olarak farklı bulunmaması, fluoksetin ve plasebo gruplarında tedavi öncesi durumluk anksiyete düzeyinin eşdeğer olduğunu göstermektedir. Tedavi sürecinde yinelenen testlerde ise plasebo grubunda durumluk anksiyete düzeyi anlamlı olarak düşerken fluoksetin grubunda bu düşmenin izlenmemesi, fluoksetinin alkol kullanımı üzerindeki etkisinin yine anksiyete üzerinden olmadığını göstermektedir.

Fluoksetin grubunda gerek tedavi öncesi gerekse tedavi sırasında SAÖ ortalamalarının plasebo grubundan istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunması ise her iki grup arasında tedavi öncesi sürekli anksiyete düzeyinin farklı olduğunu gös-

termektedir. Ancak tedavi süreci içerisinde SAÖ ortalamalarındaki düşme gerek plasebo gerekse fluoksetin grubunda anlamlıydı. Bu anlamlılık, sürekli anksiyete düzeylerinde izlenen azalmanın ilaç dışı nedenlerle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Yoksunluk dönemi sonrası olarak belirlenen 15. gündeki ilk değerlendirme sonuçlarının yüksek çıkması, bazı hastalarda henüz yoksunluk belirtilerinin tümüyle ortadan kalkmamasıyla ilişkili olabileceği gibi, alkolsüz yaşama alışma sürecindeki psikososyal stresörlerin giderek azalması ya da tedavi süresince hastaların benlik saygısındaki artma da sürekli anksiyete düzeyindeki düşme de etkili olabilir.

Fluoksetinin alkol bağımlılığında relapsları önlediğini ileri süren çalışmalar (9) olmasına rağmen bu konu henüz kesinlik kazanmış değildir. Fluoksetinin 40mg/gün dozunda alkol kullanımı üzerinde etkili olmadığı ve fluoksetinin etkisinin ilk haftadan sonra ortadan kalktığını ileri süren çalışmaların aksine (9), bu çalışmada fluoksetin alan grupta, 3.5 aylık izlem sonucunda alkole başlama oranı (%30), plasebo grubundan (%40) düşük bulunmuştur. Bu bulgu, fluoksetinin alkole başlama üzerinde etkili olduğunu düşündürmekle birlikte, çalışmaya alınan hasta sayısının düşük olması bu yorumu sınırlandırmaktadır.

Yine ağır içme epizodu şeklinde alkol kullanımının, plasebo grubunda (%75) fluoksetin grubundan (%33.3) yüksek bulunması da, seçici serotonin geri alım engelleyicilerinin alkol kullanım miktarı üzerine etkili olduğunu ileri süren çalışma sonuçlarıyla uyumludur (3,16).

Ayrıca fluoksetinin içme davranışı ve içme miktarı üzerine etkisinin, ailede alkol bağımlılığı öyküsü olanlarda daha belirgin olduğu da ileri sürülmektedir (16). Yine çalışmaya alınan hasta sayısının düşük olması, bu konuda yorumu güçleştirse de plasebo grubunda aile yüklülüğü olan hastaların %66.7'si alkole başlarken, fluoksetin grubunda bu oranın %40 olması da genetik yatkınlığı olan hastalarda fluoksetinin daha etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak bu çalışmada fluoksetinin alkol arama davranışı, tekrar alkole başlama ve alkol tüketiminin azalmasında etkin gibi görünmektedir. Ancak hasta sayısının kısıtlılığı, bu konuda güçlü bir yoruma gidebilmek için daha geniş örneklemle çalışma sonuçlarının doğrulanmasını gerekli kılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Ballenger JC, Goodwin FK, Major LF, et al. Alcohol and central serotonin metabolism in man. *Arc Gen Psychiatry*

- 1979; 36: 224-227.
2. Roy A, Virkkunen M, Linnoila M. Serotonin in suicide, violence and alcoholism. EF Coccaro, DL Murphy (Ed). In *Serotonin in Major Psychiatric Disorders*. Washington DC, American Psychiatric Press, 1990.
 3. Naranjo CA, Sellers EM, Lawrin MO. Modulation of ethanol intake by serotonin uptake inhibitors. *J Clin Psychiatry* 1986; 47: 16-22.
 4. McBride WJ, Murphy JM, Lumeng L, Li TK. Serotonin, dopamine and GABA involvement in alcohol drinking of selectively bred rats. *Alcohol* 1990; 7(2): 199-205.
 5. Tabakoff B, Hoffman PL. Neurochemical effects of alcohol. In: Frances RS, Muller SI (Eds). *Clinical Textbook of Addictive Disorders*. New York. Guildford Press. 1991: 501-525.
 6. Murphy JM, McBride WJ, Lumeng L, Li TK. Contents of monoamines in forebrain region of alcohol preferring (P) and nonpreferring (NP) lines of rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1987; 26(2): 389-392.
 7. Krystal JH, Webb E, Cooney NL, Kranzler HR, Southwick HR, Heninger GR et al. Serotonergic and noradrenergic dysregulation in alcoholism: m-chlorophenylpiperazine and healthy comparison subjects. *Am J Psychiatry* 1996; 153(1): 83-92
 8. Gorelick DA, Pareders A. Effect of fluoxetine on alcohol consumption in male alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1992; 16: 261-265.
 9. Kranzler RH, Burleson JA, Korner P, Del Boca FK, Bohn MJ, Brown J et al. Placebo-controlled trial of fluoxetine as an adjunct to relapse prevention in alcoholics. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 391-396.
 10. Miller LG, Bowman RC, Mann D et al. A case of fluoxetine-induced serum sickness. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 1616-1617.
 11. Cornelius JR, Salloum IM, Cornelius MD et al. Fluoxetine trial in suicidal depressed alcoholics. *Psychopharmacol Bull* 1993; 29: 195-199.
 12. Kranzler HR, Del Boca F, Korner P et al. Adverse effects limit the usefulness of fluvoxamine for the treatment of alcoholism. *J Subs Abuse Treat* 1993; 10: 283-287.
 13. Hedlund JL, Vieweg BW. The Hamilton rating scale for depression: A comprehensive review. *Arch Gen Psychiatry* 1973; 28: 361-366.
 14. Zung WWK. A self-rating depression scale. *Arch Gen Psychiatry* 1965; 12: 63-70.
 15. Le Compte WA, Öner N. Development of the Turkish edition of State-Trait Anxiety Inventory. In: Spielberg CD, Diaz Guerro R (Eds). *Cross-Cultural Anxiety*. Washington DC, Hemisphere Publishing Co. 1976; 51-68.
 16. Gerra G, Caccavari R, Delsignore R, Bocchi R, Fertoni G, Passeri M. Effects of fluoxetine and Ca-acetyl-homotaurinate on alcohol intake in familial and nonfamilial alcohol patients. *Current therapeutic Res* 1992; 52: 291-295.