

УДК 616.89-008

DOI: 10.22141/2224-0713.3.105.2019.169922

Марценковський І.А., Марценковська І.І.  
ДУ «Інститут психіатрії МОЗ України», м. Київ, Україна

## Стабілізатори настрою: дискусійні питання терапії алкогольної залежності

**Резюме.** Розлади психіки й поведінки, спричинені вживанням алкоголю, пов'язують з алоstaticними нейропластичними змінами в глутаматергічних і ГАМКергічних нейротрансмітерних системах мозку. Ці порушення розглядаються як базові біологічні механізми виникнення синдрому гострого припинення вживання алкоголю й неконтрольованого пияцтва. У статті наведено огляд результатів контрольованих досліджень щодо використання протиепілептичних лікарських засобів (ПЕЛЗ) при розладах вживання алкоголю й психоактивних речовин. Бензодіазепіни тривалий час розглядалися як засоби детоксикації пацієнтів. Небензодіазепінові ПЕЛЗ, насамперед вальпроати й карбамазепін, протягом останнього десятиріччя використовуються в клінічній практиці як стабілізатори настрою при розладах вживання алкоголю. ПЕЛЗ також призначаються для лікування алкогольного абстинентного синдрому й амбулаторного лікування алкогольної залежності (пригнічення obsесивного й компульсивного потягу до алкоголю, профілактика рецидивів пияцтва). ПЕЛЗ можуть бути особливо корисними при амбулаторному лікуванні легких і помірних симптомів алкогольного абстинентного синдрому, для запобігання рецидивам пияцтва, зменшення шкідливого вживання алкоголю. Найбільшу доказову базу при лікуванні алкогольної залежності мають вальпроати, карбамазепін, габапентин і прегабалін. Наявні обмежені докази щодо ефективності леветирацетаму й топірамату. Вальпроати можуть покращувати клінічний фенотип алкогольної залежності. При біполярних розладах, ускладнених вживанням алкоголю та/або канабіноїдів, вальпроати мають перевагу над солями літію й бензодіазепінами через кращу переносимість, більшу афінність до афективних симптомів і здатність зменшувати тяжкість пияцтва. Леветирацетам у залежних від алкоголю осіб із коморбідними тривожними розладами може зменшувати споживання алкоголю й знижувати рівень тривоги. Габапентин і прегабалін рекомендовані при дизморфних алгічних розладах, мають обмежений потенціал зловживання, невисокий порівняно з бензодіазепінами рівень седатції, відносно безпечні при вживанні разом з алкоголем.

**Ключові слова:** небензодіазепінові протиепілептичні лікарські засоби; розлади вживання алкоголю; синдром залежності; синдром відміни алкоголю; рецидиви тяжкого пияцтва; вальпроати; карбамазепін; габапентин; прегабалін; леветирацетам

В основі патофізіології алкогольної залежності лежать патологічні алоstaticні нейропластичні зміни в мозку, насамперед у вентральному стріатумі, зумовлені хронічною алкогольною інтоксикацією [1]. Ці патологічні зміни призводять до формування розладу залежності від етанолу, що характеризується нездатністю контролювати споживання алкоголю, зростанням толерантності, появою станів відміни при припиненні споживання, а також obsесивного чи компульсивного

потягу до вживання алкоголю, який може спостерігатися тривалий час після детоксикації [2].

Основні збуджуючі й гальмівні нейротрансмітери мозку, глутамат і гамма-аміномасляна кислота (ГАМК), а також їх рецептори беруть участь у патофізіології формування алкогольної залежності [3]. Алкоголь є позитивним алоstaticним модулятором ГАМК-рецепторів і негативним алоstaticним модулятором NMDA (іонотропних глутаматних рецепто-

рів). Глутаматергічні й ГАМКергічні дисфункції при розладах вживання алкоголю були ідентифіковані й досліджені на тваринних моделях алкогольної залежності й клінічних дослідженнях із використанням нейровізуалізації мозку [4–5].

Синдром відміни алкоголю (алкогольний абстинентний синдром) розглядається як результат впливу надходження екзогенного етанолу на хронічно незбалансоване співвідношення глутаматергічної/ ГАМКергічної нейротрансмісії, що супроводжується підвищенням епілептизації мозку, збільшенням ризику виникнення судом [6–7].

Протиепілептичні лікарські засоби впливають на глутаматергічну й ГАМКергічну нейротрансмісію мозку, знижують прояви синхронізації, амігдалярного кідлінгу, отже, можуть бути ефективними для лікування алкогольної залежності (впливають як на симптоми відміни, так і на ризик рецидивів пияцтва) [8–9].

Жоден із ПЕЛЗ не був схвалений FDA і EMA для лікування розладів залежності від алкоголю й психоактивних речовин, проте в літературі наявні обмежені докази на підтримку їх використання.

Як демонструють результати Кокранівського систематичного огляду, ПЕЛЗ (карбамазепін, вальпроєва кислота, габапентин, вігабатрин і топірамат) можуть покращувати симптоми за шкалою клінічного оцінювання симптомів при гострій відміні алкоголю (Clinical Institute Assessment of Alcohol Scale, Revised (CIWA-Ar)), такі як нудота, блювання, тремор, пароксизми пітливості, тривожність, ажитація, тактильні, слухові й візуальні сенсорні, дисморфні (больові) відчуття, емоційні порушення й судоми, можуть зменшувати потяг до субстанцій, запобігати рецидиву пияцтва (рівень доказовості ефективності порівняно з плацебо C-D за GRADE).

Порівнюючи ефективність різних ПЕЛЗ із бензодіазепінами за CIWA-Ar, автори метааналізу встановили, що лише карбамазепін порівняно з бензодіазепінами (лоразепамом і оксазепамом) характеризувався значущо більшим зменшенням симптомів алкогольного абстинентного синдрому (середня різниця за CIWA-Ar становила  $-1,04$ , 95% довірчий інтервал від  $-1,89$  до  $-0,20$ ). Також зроблено висновок про недостатність даних для того, щоб рекомендувати ПЕЛЗ для аугментації бензодіазепінів при лікуванні вегетативних і психічних симптомів при синдромі гострої відміни алкоголю при алкогольній залежності [10].

Не були отримані переконливі докази переваг одного ПЕЛЗ над іншим при лікуванні алкогольного абстинентного синдрому й профілактиці рецидивів пияцтва за результатами Кокранівського систематичного огляду (2010), проте результати окремих контрольованих досліджень свідчать про більшу ефективність карбамазепіну, окскарбамазепіну й солей вальпроєвої кислоти порівняно з іншими ПЕЛЗ [8–10].

При лікуванні синдрому гострої відміни алкоголю при алкогольній залежності вальпроати продемонстрували деякі переваги порівняно з карбамазепіном завдяки кращій переносимості, меншій частоті виникнення

судом, меншій тривалості лікування до отримання терапевтичної відповіді [11–13].

У ретроспективному порівняльному дослідженні в 2000–2009 роках 374 пацієнти з розладами вживання алкоголю отримували карбамазепін, 483 — дивальпроєкс натрію [14].

На початку рандомізації когорти пацієнтів, які лікувалися дивальпроєксом натрію й карбамазепіном, були схожими, за винятком тенденції до збільшення числа осіб молодшого віку й частоти судом при абстиненції в групі карбамазепіну. Середня тривалість фармакологічного лікування в групах порівняння (91 проти 76 год;  $P < 0,001$ ), тривалість перебування у відділенні детоксикації (8 проти 6 днів;  $P < 0,001$ ), а також необхідність застосування інтенсивної терапії (7 проти 2 %;  $P = 0,001$ ) були значущо вищими в пацієнтів, які отримували карбамазепін, ніж у тих, хто лікувався вальпроатами. Крім того, побічні ефекти, зокрема судоми при алкогольному абстинентному синдромі, також частіше зустрічалися при лікуванні карбамазепіном (9,6 проти 5,5 %). Частота виникнення психотичних симптомів у групі карбамазепіну була незначно вищою (6,6 проти 4,4 %;  $P = 0,52$ ). Побічні ефекти були переважно пов'язані з центральною нервовою системою й частіше зустрічалися при лікуванні карбамазепіном, ніж дивальпроєксом натрію (7,6 проти 2 %;  $P < 0,001$ ).

### **Застосування солей вальпроєвої кислоти при лікуванні розладів залежності від алкоголю й психоактивних речовин**

Вальпроати можуть покращувати клінічний фенотип розладів залежності від алкоголю й психоактивних речовин. При біполярному афективному розладі (БАР), ускладненому вживанням алкоголю і/або канабіноїдів, вальпроати продемонстрували перевагу над солями літію за рахунок більшої афінності до афективних симптомів і здатності зменшувати тяжкість пияцтва [15–17].

Застосування солей літію як стабілізаторів настрою при афективних розладах у пацієнтів із залежністю від алкоголю й психоактивних речовин у невеликому контрольованому дослідженні супроводжувалося зменшенням тяжкості пияцтва [18].

У двох інших великих контрольованих дослідженнях пацієнтів з алкогольною залежністю без супутніх психічних розладів не було доведено перевагу літію над плацебо при лікуванні з метою зниження споживання алкоголю [19–20].

Відомо, що відсутність терапії антидепресантами/стабілізаторами настрою при рекурентних і біполярних депресіях у пацієнтів із залежностями корелює з підвищеним ризиком рецидивів пияцтва й більшою тяжкістю вживання речовин. Лікування афективних розладів, згідно з результатами низки досліджень, призводить до значного зниження вживання алкоголю або інших речовин [20–23].

У 12-тижневому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні за участі 39 осіб (31 чоловік, 8 жінок) із діагнозом алкогольної залеж-

ності за DSM-IV девальпроекс статистично значущо зменшував імпульсивність, ворожість і дратівливість у рандомізованих пацієнтів. Терапія вальпроатами зменшувала споживання алкоголю й ризик рецидивів пияцтва порівняно з групою плацебо (розмір ефекту для Т-тесту (Cohen's D) 0,10). Вплив девальпроексу на тяжке пияцтво в цьому дослідженні був статистично незначущим [15].

Більше половини всіх людей із біполярним розладом мають проблеми зі зловживанням психоактивними речовинами в певні періоди свого життя. Пацієнти, які вживають психоактивні речовини або мають коморбідну залежність від психоактивних речовин, виключаються з клінічних випробувань лікарських засобів для лікування БАР. Отже, немає рекомендацій щодо лікування, спрямованого на цю клінічну групу високого ризику.

У 24-тижневому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні з паралельними групами за участі 59 осіб із коморбідним біполярним розладом І типу (усі фази розладу) і алкогольною залежністю дивальпроекс або плацебо додавали до монотерапії солями літію [16].

У групі, що отримувала вальпроати, порівняно з групою плацебо спостерігалось значуще зниження кількості днів пияцтва ( $P = 0,02$ ) і тенденція до зменшення кількості вжитого алкоголю в дні тяжкого пияцтва ( $P = 0,055$ ). Після врахування коваріантності в прихильності до лікування було встановлено, що терапія вальпроатом може значно зменшувати загальне споживання алкоголю ( $P = 0,02$ ) і споживання алкоголю в дні тяжкого пияцтва ( $P = 0,02$ ). Більша концентрація вальпроату в сироватці крові значно корелювала з покращанням результатів уживання алкоголю. Маніакальні й депресивні симптоми покращилися однаково в обох паралельних групах. Рівень  $\gamma$ -глутамілтранспептидази був значно вищим у групі плацебо порівняно з групою, що отримувала лікування вальпроатом [16].

Згідно з результатами дослідження вальпроат зменшував споживання алкоголю незалежно від його впливу на симптоми манії або депресії, підтверженого оцінюванням, тому що обидві паралельні групи були подібні за клінічним фенотипом симптомів спектра БАР. Додавання вальпроату до літію добре переносилося, нудота й блювання були поодинокими побічними ефектами в групі вальпроату. Не зареєстровано випадків негативного впливу вальпроату на ферменти печінки. Результати дослідження добре узгоджуються з наявними в літературі даними про те, що комбінація вальпроату й літію в цілому безпечна й добре переноситься. Окремі побічні ефекти, такі як тремор, порушення з боку шлунково-кишкового тракту й збільшення ваги, можуть становити потенційний ризик.

Група, що отримувала літій із плацебо, за результатами дослідження також продемонструвала значне зниження вживання алкоголю після початку лікування, проте пацієнти цієї групи вживали значно більше алкоголю, ніж ті, які отримували вальпроати, і мали тяжчі випадки пияцтва, більшу частоту епі-

зодів пияцтва після місяця утримання від вживання алкоголю.

У 6-місячному подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні з 149 пацієнтів із БАР І і II типів зі швидкою циклічністю й супутніми розладами вживання речовин (алкоголю, коноплі і/або кокаїну) при монотерапії літієм і вальпроатом порівняно з комбінованим лікуванням літієм і вальпроатом більшість пацієнтів достроково припинили участь, але в тих, хто закінчив дослідження, не встановлено переваги літію над вальпроатами чи переваги комбінованого застосування літію й вальпроатів щодо впливу на афективні симптоми й фенотип вживання речовин [17]. Це дослідження доповнює 20-місячне подвійне сліпе підтримуюче дослідження літію порівняно з дивальпроексом при біполярному розладі зі швидкою циклічністю [18]. Високий рівень відсіву, який мав місце під час відкритої стабілізаційної фази дослідження, свідчить про те, що комбінована терапія літієм і дивальпроексом виявляється недостатньою для більшості пацієнтів із біполярним розладом зі швидкою зміною фаз, ускладненим епізодичним вживанням психоактивних речовин, або з коморбідною залежністю від психоактивних речовин.

### **Застосування леветирацетаму при лікуванні розладів залежності від алкоголю й психоактивних речовин**

Відомо, що при алкогольній залежності часто діагностуються тривожні розлади. А.У. Тархан і С.П. Ершин (2013) [24] у Санкт-Петербурзькому науково-дослідному психоневрологічному інституті ім. В.М. Бехтерева при дослідженні 411 хворих на алкогольну залежність і 51 здорового респондента встановили важливу роль у розвитку емоційних розладів алекситимії (первинної алекситимії — стабільної властивості особистості, що становить підґрунтя особистісної тривожності й труднощів із соціальними контактами, і вторинної (набутої) алекситимії, що зумовлює формування генералізованого й соціального тривожного розладів). Це дозволяє припустити, що фенотип із тривожними розладами є можливим предиктором формування розладів залежності.

Інші спеціалісти акцентують увагу на високому рівні коморбідності тривожних і біполярного розладів, складності диференціальної діагностики тривожних, біполярних, гіперкінетичних розладів, особливо в підлітків і молодих дорослих. Тривожні розлади при біполярному розладі в підлітків і молодих дорослих зустрічаються частіше ніж у половині випадків: соціальні фобії — у 47 %, посттравматичний стресовий розлад — у 16 %, панічний розлад — у 11 %, obsesивно-компульсивний розлад — у 10 % респондентів. У 10–20 % пацієнтів має місце поліморбідність розладів тривожного спектра. Пацієнти з подвійним діагнозом тривожного розладу й розладу аутистичного спектра часто вживають алкоголь і психоактивні речовини [25–27].

Дані про ефективність леветирацетаму при лікуванні алкогольної залежності суперечливі [28–35].

Описані клінічні випадки ефективності леветирацетаму, як ПЕЛЗ нового покоління, при лікуванні неконтрольованого споживання алкоголю при тривожних розладах. У відкритому клінічному дослідженні проаналізовані три пацієнти з алкогольною залежністю й коморбідним тривожним розладом, які отримували леветирацетам у дозах до 3000 мг на добу протягом до 8 тижнів. Після закінчення контрольованої фази дослідження всі рандомізовані пацієнти повідомили про зниження споживання алкоголю. Леветирацетам добре переносився. Дійшли висновку, що леветирацетам застосовує на подальше дослідження ефективності в лікуванні алкогольної залежності й супутніх тривожних розладів [28].

Інше невелике 10-тижневе відкрите пілотне дослідження продемонструвало, що поступова титрація дози леветирацетаму до максимальної дози 2000 мг/добу знижує споживання алкоголю з 5,4 до 1,7 стандартного напою (дринку) на добу в суб'єктів з алкогольною залежністю [29].

Нещодавно завершене плацебо-контрольоване дослідження за схемою подвійних сліпих паралельних груп із процедурою адаптивної рандомізації порівнювало вплив ПЕЛЗ (леветирацетаму, топірамату, зонізаміду) на вживання алкоголю особами з алкогольною залежністю й продемонструвало їх ефективність [30].

За результатами доклінічних досліджень на щурах встановлено, що леветирацетам може зменшувати вживання алкоголю на моделі залежної поведінки шляхом зміни вивільнення  $\beta$ -ендорфіну [31].

Дані щодо ефективності застосування леветирацетаму при тривалому лікуванні алкогольної залежності без коморбідних психічних розладів більш контраверсійні. За цими результатами, леветирацетам, ймовірно, не є ефективним лікарським засобом для лікування алкогольної залежності.

У 16-тижневому багатоцентровому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні 120 хворих на алкогольну залежність леветирацетам переносився добре, але не продемонстрував переваги над плацебо щодо всіх результатів, пов'язаних зі вживанням алкоголю [32].

У 42-денному проспективному рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні 46 пацієнтів із тяжкими формами пияцтва була встановлена різна відповідь на терапію в осіб із низьким і помірно тяжким вживанням алкоголю. Леветирацетам збільшив уживання алкоголю порівняно із плацебо в осіб із низьким рівнем постійного вживання алкогольних напоїв і зменшив — в осіб із середньотяжкою формою зловживання [33].

У 16-тижневому багатоцентровому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні леветирацетам не мав кращої ефективності, ніж плацебо, при оцінюванні частки хворих і часу до рецидиву пияцтва [34, 35].

## **Застосування габапентину при лікуванні розладів залежності від алкоголю й психоактивних речовин**

У низці проспективних і плацебо-контрольованих досліджень вивчали ефективність габапентину щодо детоксикації й послаблення симптомів алкогольного абстинентного синдрому, зокрема дисморфних і больових синдромів, запобігання рецидивам пияцтва, зменшення шкідливого вживання алкоголю [36–40].

За результатами досліджень, габапентин може бути рекомендований: для лікування легких і помірних симптомів алкогольного абстинентного синдрому, профілактичного лікування (для профілактики рецидивів пияцтва), зменшення шкідливого вживання алкоголю.

Габапентин має обмежений потенціал зловживання, невисокий рівень седатції порівняно з бензодіазепінами, відносно безпечний при вживанні з алкоголем і може бути особливо корисним при амбулаторному лікуванні.

## **Застосування прегабаліну при лікуванні розладів залежності від алкоголю й психоактивних речовин**

Прегабалін широко застосовується в клінічній практиці для лікування алкогольного абстинентного синдрому через його протисудомні, анагетичні й анксіолітичні властивості. Лікарський засіб покращує суб'єктивну якість сну в пацієнтів із залежністю від бензодіазепінів під час детоксикації. З огляду на значну поширеність захворювань печінки, пов'язаних із хронічним вживанням алкоголю й іншими супутніми захворюваннями, які потребують фармакологічного лікування, прегабалін, що не метаболізується в печінці, не має лікарських взаємодій, має передбачувану лінійну фармакокінетику, може розглядатися як препарат вибору при проведенні детоксикації пацієнтів із розладами вживання алкоголю.

Два амбулаторні й стаціонарне дослідження вивчали ефективність прегабаліну щодо детоксикації й послаблення симптомів алкогольного абстинентного синдрому, запобігання рецидивам пияцтва, зменшення шкідливого вживання алкоголю [41–43].

У відкритому проспективному дослідженні 40 респондентів із помірним і легким алкогольним абстинентним синдромом терапія прегабаліном (із гнучкою схемою дозування 200–450 мг/добу) була безпечною й значущо знижувала тяжкість симптомів алкогольного абстинентного синдрому, зокрема потяг до алкоголю ( $p < 0,001$ ), що оцінювалися з використанням шкали для клінічного оцінювання симптомів при гострій відміні алкоголю, переглянутої (CIWA-Ar), візуально-аналогової шкали (Visual Analogue Scale — VAS) й обсесивно-компульсивної шкали пияцтва (Obsessive and Compulsive Drinking Scale — OCDs) для рейтингового оцінювання потягу до алкоголю. Психіатричні симптоми та якість життя оцінювалися з використанням перевіреного списку симптомів (Symptom Check List 90, Revised — SCL-90-R) та індексу якості життя (Quality



of Life Index, QL-індекс). Прегабалін приводив до покращення психічних симптомів і якості життя рандомізованих пацієнтів протягом періоду контрольованого дослідження [41].

В іншому відкритому проспективному дослідженні 111 респондентів з алкогольним абстинентним синдромом прегабалін, тіаприд і лоразепам викликали значущу редукцію симптомів за шкалою CIWA-Ar. Прегабалін продемонстрував більшу афінність до цефалгічної симптоматики й дезорієнтації. Найбільш повільно клінічна відповідь на терапію формувалася в групі тіаприду ( $P < 0,05$ ), на той час як число пацієнтів, які досягали й підтримували утримання від прийому алкоголю, було найбільшим у групі прегабаліну ( $P < 0,05$ ). Значне покращення психічного стану між періодом рандомізації й завершенням періоду контрольованого дослідження було виявлене в усіх групах порівняння за рейтинговими шкалами оцінювання obsесивно-компульсивного потягу до алкоголю (VAS і OCDS), перевірочним списком симптомів (SCL-90-R) і QL-індексом ( $P < 0,001$ ) [42].

У проспективному рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні 42 залежних від алкоголю суб'єктів з алкогольним абстинентним синдромом прегабалін і діазепам в умовах стаціонару продемонстрували значущо вищу ефективність порівняно з плацебо. Прегабалін мав кращу переносимість і вищу безпечність, ніж діазепам, при легкому й помірно-тяжкому перебігу алкогольної залежності [43].

## Висновки

Жодний ПЕЛЗ не схвалений FDA й ЕМА для лікування залежностей.

Ми навели обмежені, але потенційно привабливі докази на підтримку використання ПЕЛЗ для лікування розладів вживання алкоголю й психоактивних речовин.

Існує достатньо підстав для розмежування терапевтичних стратегій при залежностях від алкоголю й психоактивних речовин без коморбідних психічних розладів і розладах вживання субстанцій при біполярному розладі, рекурентних і тривожних розладах. При терапії синдрому відміни алкоголю потрібно враховувати клінічний поліморфізм абстинентних станів: розрізнити синдроми з епілептичними нападами, дисфоріями, порушенням свідомості.

Наявні в літературі результати контрольованих досліджень дозволяють зробити висновок, що ПЕЛЗ мають різну ефективність, і, відповідно, різняться рекомендації щодо їх застосування при різних фенотипах алкогольної залежності.

Протиепілептичні лікарські засоби (карбамазепін, вальпроати, прегабалін, габапентин) покращують симптоми алкогольного абстинентного синдрому, зменшують потяг до алкоголю, запобігають рецидивам пияцтва.

Відсутні переконливі докази переваги одного ПЕЛЗ над іншим при лікуванні алкогольного абстинентного синдрому й профілактиці рецидивів пияцтва, проте

доказів ефективності карбамазепіну, солей вальпроєвої кислоти й прегабаліну більше.

Протиепілептичні лікарські засоби зменшують потяг до алкоголю, тяжкість пияцтва (кількість вживаного алкоголю й частоту алкогольних ексцесів) у хворих із біполярним і тривожним розладами.

При біполярних розладах, ускладнених розладами вживання алкоголю і/або канабіноїдів, вальпроати мають перевагу над солями літію й бензодіазепінами завдяки кращій переносимості, більшій афінності до афективних симптомів і здатності зменшувати тяжкість пияцтва.

При тривожних розладах, ускладнених розладами вживання алкоголю і/або канабіноїдів, прегабалін, габапентин і леветирацетам мають перевагу над солями літію й бензодіазепінами внаслідок кращої переносимості, більшої афінності до симптомів тривоги, більшої тривалості періодів утримання від вживання субстанції при підтримуючій терапії.

Потрібні подальші дослідження ефективності інших протиепілептичних препаратів при розладах вживання алкоголю й психоактивних речовин.

**Конфлікт інтересів.** Не заявлений.

## Список літератури

1. Koob G.F., Bloom F.E., Kupfer D.J. Animal models of drug addiction // *Psychopharmacology: The fourth generation in progress* / Bloom F.E., Kupfer D.J. — 1995. — 345 p.
2. Schuckit M.A. Alcohol-use disorders // *The Lancet*. — 2009. — Vol. 373, № 9662. — P. 492-501.
3. Addolorato G., Leggio L., Hopf F.W., Diana M., Bonci A. Novel therapeutic strategies for alcohol and drug addiction: focus on GABA, ion channels and transcranial magnetic stimulation // *Neuropsychopharmacology*. — 2012. — Vol. 37, № 1. — P. 163-77.
4. Holmes A., Spanagel R., Krystal J.H. Glutamatergic targets for new alcohol medications // *Psychopharmacology*. — 2013. — Vol. 229, № 3. — P. 539-554.
5. Niciu M.J., Mason G.F. Neuroimaging in alcohol and drug dependence // *Current behavioral neuroscience reports*. — 2014. — Vol. 1, № 1. — P. 45-54.
6. Krystal J.H. et al.  $\gamma$ -aminobutyric acid type A receptors and alcoholism: intoxication, dependence, vulnerability, and treatment // *Archives of general psychiatry*. — 2006. — Vol. 63, № 9. — C. 957-968.
7. Hermann D. et al. Translational magnetic resonance spectroscopy reveals excessive central glutamate levels during alcohol withdrawal in humans and rats // *Biological psychiatry*. — 2012. — Vol. 71, № 11. — P. 1015-1021.
8. Hammond C.J. et al. Anticonvulsants for the treatment of alcohol withdrawal syndrome and alcohol use disorders // *CNS drugs*. — 2015. — Vol. 29, № 4. — P. 293-311.
9. White H.S., Smith M.D., Wilcox K.S. Mechanisms of action of antiepileptic drugs // *International review of neurobiology*. — 2007. — Vol. 81. — P. 85-110.
10. Minozzi S. et al. Anticonvulsants for alcohol withdrawal // *Cochrane database of systematic reviews*. — 2010. — № 3.
11. Barrons R., Roberts N. The role of carbamazepine and ox-carbazepine in alcohol withdrawal syndrome // *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. — 2010. — Vol. 35, № 2. — P. 153-167.

12. Eyer F. et al. Carbamazepine and valproate as adjuncts in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a retrospective cohort study // *Alcohol and alcoholism*. — 2011. — Vol. 46, № 2. — P. 177-184.
13. Lum E., Gorman S.K., Slavik R.S. Valproic acid management of acute alcohol withdrawal // *Annals of Pharmacotherapy*. — 2006. — Vol. 40, № 3. — P. 441-448;
14. Eyer F. et al. Carbamazepine and valproate as adjuncts in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a retrospective cohort study // *Alcohol and alcoholism*. — 2011. — Vol. 46, № 2. — P. 177-184.
15. Brady K.T. et al. The use of divalproex in alcohol relapse prevention: a pilot study // *Drug and alcohol dependence*. — 2002. — Vol. 67, № 3. — C. 323-330.
16. Salloum I.M. et al. Efficacy of valproate maintenance in patients with bipolar disorder and alcoholism: a double-blind placebo-controlled study // *Archives of general psychiatry*. — 2005. — Vol. 62, № 1. — C. 37-45.
17. Kemp D.E. et al. A 6-month, double-blind, maintenance trial of lithium monotherapy versus the combination of lithium and divalproex for rapid-cycling bipolar disorder and co-occurring substance abuse or dependence // *The Journal of clinical psychiatry*. — 2009. — Vol. 70, № 1. — P. 113.
18. Young L.D., Patel M., Keeler M.H. The effect of lithium carbonate on alcoholism in 20 male patients with concurrent major affective disorder // *Currents in alcoholism*. — 1981. — Vol. 8. — P. 175-181.
19. Dorus W. et al. Lithium treatment of depressed and nondepressed alcoholics // *Jama*. — 1989. — Vol. 262, № 12. — P. 1646-1652.
20. Fawcett J. et al. Pharmacological treatments for alcoholism: revisiting lithium and considering buspirone // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. — 2000. — Vol. 24, № 5. — P. 666-674.
21. Cornelius J.R. et al. Fluoxetine versus placebo in depressed alcoholics: a 1-year follow-up study // *Addictive Behaviors*. — 2000. — Vol. 25, № 2. — P. 307-310.
22. Greenfield S.F. et al. The effect of depression on return to drinking: a prospective study // *Archives of general psychiatry*. — 1998. — Vol. 55, № 3. — P. 259-265.
23. Cornelius J.R. et al. Fluoxetine in depressed alcoholics: a double-blind, placebo-controlled trial // *Archives of General Psychiatry*. — 1997. — Vol. 54, № 8. — P. 700-705.
24. Тархан А.У. и др. Роль алекситимии в развитии эмоциональных и неврозоподобных расстройств при алкогольной зависимости // *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. — 2013. — № 4. — С. 51-57.
25. Geller B. et al. Double-blind and placebo-controlled study of lithium for adolescent bipolar disorders with secondary substance dependency // *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. — 1998. — Vol. 37, № 2. — P. 171-178.
26. Perugi G. et al. Cyclothymia reloaded: a reappraisal of the most misconceived affective disorder // *Journal of affective disorders*. — 2015. — Vol. 183. — P. 119-133.
27. Simon N.M. et al. Pharmacotherapy for bipolar disorder and comorbid conditions: baseline data from STEP-BD // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. — 2004. — Vol. 24, № 5. — P. 512-520.
28. Mariani J.J., Levin F.R. Levetiracetam for the treatment of co-occurring alcohol dependence and anxiety: Case series and review // *The American journal of drug and alcohol abuse*. — 2008. — Vol. 34, № 6. — P. 683-691.
29. Sarid-Segal O. et al. The effects of levetiracetam on alcohol consumption in alcohol-dependent subjects: an open label study // *The American journal of drug and alcohol abuse*. — 2008. — Vol. 34, № 4. — P. 441-447.
30. Knapp C.M. et al. Zonisamide, topiramate, and levetiracetam: efficacy and neuropsychological effects in alcohol use disorders // *Journal of clinical psychopharmacology*. — 2015. — Vol. 35, № 1. — P. 34.
31. Zalewska-Kasubaska J. et al. Voluntary alcohol consumption and plasma beta-endorphin levels in alcohol preferring rats chronically treated with lamotrigine // *Physiology & behavior*. — 2015. — Vol. 139. — P. 7-12.
32. Fertig J.B. et al. A double-blind, placebo-controlled trial assessing the efficacy of levetiracetam extended-release in very heavy drinking alcohol-dependent patients // *Alcoholism: clinical and experimental research*. — 2012. — Vol. 36, № 8. — P. 1421-1430.
33. Mitchell J.M. et al. The anticonvulsant levetiracetam potentiates alcohol consumption in non-treatment seeking alcohol abusers // *Journal of clinical psychopharmacology*. — 2012. — Vol. 32, № 2. — P. 269-272.
34. Richter C. et al. Efficacy and safety of levetiracetam for the prevention of alcohol relapse in recently detoxified alcohol-dependent patients: a randomized trial // *Journal of clinical psychopharmacology*. — 2012. — Vol. 32, № 4. — P. 558-562.
35. Le Strat Y. Levetiracetam in the treatment of alcohol dependence: toward the end of the story? // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. — 2012. — Vol. 36, № 8. — P. 1309-1310.
36. Bonnet U. et al. Treatment of alcohol withdrawal syndrome with gabapentin // *Pharmacopsychiatry*. — 1999. — Vol. 32, № 3. — P. 107-109.
37. Mariani J.J. et al. A randomized, open-label, controlled trial of gabapentin and phenobarbital in the treatment of alcohol withdrawal // *The American journal on addictions*. — 2006. — Vol. 15, № 1. — P. 76-84.
38. Myrick H., Malcolm R., Randall P.K., Boyle E., Anton R.F., Becker H.C. et al. A double-blind trial of gabapentin versus lorazepam in the treatment of alcohol withdrawal // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* — 2009. — Vol. 33(9). — P. 1582-8.
39. Bonnet U. et al. An open trial of gabapentin in acute alcohol withdrawal using an oral loading protocol // *Alcohol and Alcoholism*. — 2009. — Vol. 45, № 2. — P. 143-145.
40. Stock C.J. et al. Gabapentin versus chlordiazepoxide for outpatient alcohol detoxification treatment // *Annals of Pharmacotherapy*. — 2013. — Vol. 47, № 7-8. — P. 961-969.
41. Di Nicola M. et al. Pregabalin in outpatient detoxification of subjects with mild-to-moderate alcohol withdrawal syndrome // *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. — 2010. — Vol. 25, № 3. — P. 268-275.
42. Martinotti G. et al. Pregabalin, tiapride and lorazepam in alcohol withdrawal syndrome: a multi-centre, randomized, single-blind comparison trial // *Addiction*. — 2010. — Vol. 105, № 2. — P. 288-299.
43. Förg A. et al. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a randomized placebo-controlled trial // *Alcohol and alcoholism*. — 2012. — Vol. 47, № 2. — P. 149-155.

Отримано 18.03.2019

UA-VALP-PUB-052019-009 ■

Марценковский И.А., Марценковская И.И.  
ГУ «Институт психиатрии МЗ Украины», г. Киев, Украина

### Стабилизаторы настроения: дискуссионные вопросы терапии алкогольной зависимости

**Резюме.** Расстройства психики и поведения, вызванные употреблением алкоголя, связывают с аллостатическими нейропластическими изменениями в глутаматергических и ГАМКергических нейротрансмиттерных системах мозга. Эти нарушения рассматриваются как базовые биологические механизмы возникновения синдрома острого прекращения употребления алкоголя и неконтролируемого пьянства. В статье приведен обзор результатов контролируемых исследований использования противоэpileптических лекарственных средств (ПЭЛС) при расстройствах употребления алкоголя и психоактивных веществ. Бензодиазепины длительное время рассматривались как средства детоксикации пациентов. Небензодиазепиновые ПЭЛС, прежде всего вальпроаты и карбамазепин, в течение последнего десятилетия используются в клинической практике как стабилизаторы настроения при расстройствах употребления алкоголя. ПЭЛС также назначаются для лечения алкогольного абстинентного синдрома и амбулаторного лечения алкогольной зависимости (угнетение obsессивного и компульсивного влечения к алкоголю, профилактика рецидивов пьянства). ПЭЛС могут быть особенно полезными при амбулаторном лечении легких и умеренных симптомов алкогольного абстинентного синдрома, для предотвращения рецидивов пьянства, уменьшения вредного

употребления алкоголя. Наибольшую доказательную базу при лечении алкогольной зависимости имеют вальпроаты, карбамазепин, габапентин и прегабалин. Имеются ограниченные доказательства эффективности леветирацетам и топирамата. Вальпроаты могут улучшать клинический фенотип алкогольной зависимости. При биполярных расстройствах, осложненных употреблением алкоголя и/или каннабиноидов, вальпроаты имеют преимущество перед солями лития и бензодиазепинами в связи с лучшей переносимостью, большей аффинностью к аффективным симптомам и способностью уменьшать тяжесть пьянства. Леветирацетам у зависимых от алкоголя лиц с коморбидными тревожными расстройствами может уменьшать потребление алкоголя и снижать уровень тревоги. Габапентин и прегабалин рекомендованы при дисморфных алгических расстройствах, имеют ограниченный потенциал злоупотребления, невысокий уровень седации по сравнению с бензодиазепинами, относительно безопасны при употреблении вместе с алкоголем.

**Ключевые слова:** небензодиазепиновые противоэpileптические лекарственные средства; расстройства употребления алкоголя; синдром отмены алкоголя; синдром зависимости; рецидивы тяжелого пьянства; вальпроаты; карбамазепин; габапентин; прегабалин; леветирацетам

I.A. Martzenkovskiy, I.I. Martzenkovska  
State Institution "Institute of Psychiatry of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine

### Mood stabilizers: controversial issues in the treatment of alcohol dependence

**Abstract.** Mental and behavioral disorders due to alcohol use are associated with allostatic neuroplastic changes in glutamatergic and GABAergic neurotransmitter brain systems. These disorders are considered to be basic biological mechanisms for the onset of the acute alcohol withdrawal syndrome and uncontrolled alcohol abuse. The article provides an overview of the results of controlled studies on the use of anti-epileptic drugs (AEDs) in alcohol and psychoactive substance use disorders. Benzodiazepines have long been considered as means of patients' detoxification. Non-benzodiazepine AEDs, primarily valproates and carbamazepine, have been used in clinical practice as mood stabilizers in alcohol use disorders for the past decade. AEDs are also prescribed for the treatment of alcohol withdrawal syndrome and outpatient treatment of alcohol dependence (inhibition of obsessive and compulsive craving for alcohol, prevention of alcoholic relapses). AEDs can be especially useful in outpatient treatment of mild and moderate symptoms of alcohol withdrawal syndrome, to prevent alcoholic relapses, reduce harmful use of alco-

hol. Valproates, carbamazepine, gabapentin and pregabalin have the greatest evidence base in the treatment of alcohol dependence. There is limited evidence of levetiracetam and topiramate efficacy. Valproates can improve the clinical phenotype of alcohol dependence. In bipolar disorders complicated by alcohol and/or cannabinoid use, valproates have an advantage over lithium salts and benzodiazepines through better tolerability, greater affinity for affective symptoms, and the ability to reduce the severity of drunkenness. Levetiracetam in alcohol-dependent individuals with comorbid anxiety disorders may reduce alcohol consumption and anxiety levels. Gabapentin and pregabalin are recommended for dysmorphic pain disorders, have a limited abuse potential, a low level of sedation compared to benzodiazepines, and relative safety when consumed with alcohol.

**Keywords:** non-benzodiazepine antiepileptic drugs; alcohol use disorders; dependence syndrome; alcohol withdrawal syndrome; heavy drinking relapses; valproates; carbamazepine; gabapentin; pregabalin; levetiracetam