

Лечение тревожных расстройств у пациентов, злоупотребляющих алкоголем

Ю.П. СИВОЛАП

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет), Москва, Россия

Характерной особенностью индивидов, злоупотребляющих алкоголем, является склонность к тревоге, которая может служить симптомом отмены алкоголя при прекращении его употребления и выступать в качестве коморбидного расстройства. Частая коморбидность указанных расстройств может быть объяснена общим наследственным предрасположением и сходным патогенезом. Фармакологическая терапия тревожных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью происходит на основе общих принципов лечения тревоги и предполагает применение бензодиазепинов, антидепрессантов, а в отдельных случаях, в качестве препаратов второй линии — антипсихотиков.

Ключевые слова: алкоголизм, тревога, синдром отмены алкоголя, терапия, бензодиазепины, антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, антипсихотики.

Treatment of anxiety disorders in alcohol abusers

YU.P. SIVOLAP

Sechenov First State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

The tendency to anxiety is a characteristic feature of alcohol abusers, and anxiety can be a symptom of alcohol withdrawal as well as comorbid disorder. The frequent comorbidity of alcohol use disorders and anxiety is due to a number of reasons including general hereditary predisposition, mutual conditioning and similar pathogenesis. Pharmacological therapy of anxiety disorders in alcohol-dependent patients is carried out on the basis of general principles of anxiety treatment and involves the use of benzodiazepines, antidepressants and, in some cases, antipsychotics as second-line medicines.

Keywords: alcohol use disorders; anxiety; alcohol withdrawal; amygdala; benzodiazepines; antidepressants; selective serotonin reuptake inhibitors; antipsychotics.

Злоупотребление алкоголем часто сопровождается другими психическими нарушениями, в том числе тревогой и связанными с ней расстройствами, а также депрессией.

Подобно тому, что в общей популяции распространенность тревожных состояний и расстройств настроения у женщин вдвое превышает соответствующие показатели у мужчин, в клинике алкоголизма тревога и депрессия у женщин выявляются в два раза чаще и обычно выражены сильнее, чем у лиц мужского пола [1].

Тревожные состояния при алкоголизме представлены двумя основными типами: тревогой, являющейся клиническим выражением состояния отмены алкоголя и коморбидными расстройствами невротического спектра (например, паническим расстройством, агорафобией или генерализованной тревогой).

Высокая частота коморбидности тревоги и расстройств употребления алкоголя¹ определяется не-

сколькими факторами, ведущая роль среди которых отводится общему наследственному предрасположению, сходству патогенеза, а также определенной взаимной обусловленности обоих типов расстройств.

Необходимо отметить, что данные некоторых исследований подвергают сомнению двунаправленный характер связи между злоупотреблением алкоголем и тревогой: например, анализ выборки общей популяции в Нидерландах численностью 7076 человек показал, что тревожные расстройства могут предшествовать алкогольной зависимости, тогда как возможность развития хронического невротического расстройства вследствие злоупотребления алкоголем представляется значительно менее вероятной [2].

¹В современной научной литературе обобщающий термин «расстройства употребления алкоголя» (alcohol use disorders) подразумевает как злоупотребление алкоголем, так и алкогольную зависимость.

Среди многочисленных гипотез, объясняющих употребление алкоголя, а также других психоактивных веществ (ПАВ), при наличии соответствующего предрасположения до сих пор заметное место занимает концепция самолечения (*англ.*: self-medication), сформулированная в 1974 г. Е. Khantzian и соавт. [3] в отношении пациентов с героиновой зависимостью. В соответствии с данной гипотезой алкоголь (равно как и другие ПАВ) рассматривается в качестве средства смягчения тревоги, эмоциональных расстройств и неприятных переживаний, а также служит инструментом копинга (возможности справиться с проблемами).

Индивиды, употребляющие алкоголь для преодоления тревоги, характеризуются повышенной склонностью как к возникновению алкогольной зависимости, так и ее переходу в хроническую форму [4].

Тревога способна выступать в роли промежуточного звена между психическими травмами и злоупотреблением алкоголем. Исследование методом поперечных срезов [5], проведенное в отношении 348 взрослых пациентов (60% женщин) первичного звена медицинской помощи, выявило неблагоприятные события в детстве у 61% и пагубное употребление алкоголя у 18% из них. Установлено, что тревожные расстройства играют роль опосредующего фактора между травмами детства и злоупотреблением алкоголем в зрелом возрасте. Подчеркивая очевидную немодифицируемость фактора травм детского возраста, авторы указывают на необходимость лечения тревоги у переживших неприятные события детства взрослых индивидов как способ предотвращения или коррекции расстройств употребления алкоголя.

Несмотря на известное сочетание расстройств употребления алкоголя с депрессией и тревогой, нейроморфологические исследования алкоголизма с коморбидными психическими нарушениями многочисленны. В этой связи большой интерес вызывают данные [6] сканирования мозга 35 пациентов с расстройствами употребления алкоголя и коморбидными психическими нарушениями и 40 пациентов с признаками алкогольной зависимости без сопутствующих психических расстройств (обе группы наблюдались в период алкогольной детоксикации). Нейроанатомические параметры оценивались в соотношении с биологическими маркерами и клиническими признаками тяжести алкогольных расстройств. У пациентов без психопатологической коморбидности были выявлены признаки более выраженного цитотоксического действия этанола (с поражением печени и форменных элементов крови) и значительно меньший объем серого вещества мозга в целом и мозжечка. Кроме того, у пациентов без коморбидных психических расстройств оказался меньшим объем гиппокампа и прилежащего ядра

(*nucleus accumbens*) в сочетании с истончением лобных, височных и затылочных отделов мозговой коры. Отмечено также, что лечение психотропными средствами у 53% пациентов с коморбидными психическими расстройствами оказывало умеренное влияние на степень тяжести церебральной атрофии, ассоциированной с употреблением алкоголя.

Полученные в изложенной работе достаточно неожиданные результаты соотносятся с распространенным представлением о том, что тревога и депрессия способны маркировать относительно благоприятные течение и прогноз алкоголизма, с более поздним началом болезни и менее выраженным наследственным предрасположением [7].

Определенное значение в формировании алкогольной зависимости и пограничных психических расстройств придается миндалине и другим функционально связанным с ней анатомическим образованиям.

Миндалина (миндалевидное тело) наряду с другими зонами мозга формирует макроструктурное образование — расширенную миндалину (*extended amygdala*), играющую ключевую роль в возникновении пристрастия к алкоголю. Помимо этого, миндалина играет ключевую роль в функционировании так называемой сети страха (*англ.*: fear network) — комплекса различных отделов мозга, с измененной активностью которых связывают возникновение тревоги и фобических расстройств. Острое воздействие алкоголя способствует усилению нейротрансмиссии гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в центральных отделах миндалины благодаря как пресинаптическим, так и постсинаптическим механизмам, а хроническое его влияние повышает базовый уровень нейротрансмиссии ГАМК. Изменение нейротрансмиссии ГАМК при остром и хроническом воздействии алкоголя, включая регуляцию активности отдельных субъединиц ГАМК-рецепторов (в первую очередь $\alpha 4$ - и, что еще более важно, $\alpha 2$ -субъединиц), во многом определяют формирование алкогольной зависимости и состояние острой отмены алкоголя. По-видимому, с дезингибированием нервных окончаний тормозных ГАМКергических нейронов, связанных с гиппокампом и миндалиной, имеют место анксиолитические процессы, лежащие в основе положительного подкрепляющего действия алкоголя [9]. Одновременно изменяются глутаматергические процессы: острая интоксикация алкоголем путем воздействия на NMDA-рецепторы и AMPA-рецепторы центральной миндалины подавляет нейротрансмиссию глутамата, тогда как его хроническое употребление активирует NMDA-опосредованный глутаматный транспорт².

²Отмеченными нейробиохимическими процессами объясняется возможность применения антагонистов глутамата в лечении алкогольной зависимости, не рассматриваемая в настоящей статье.

Нейропептиды, способствующие стрессу (например, кортиколиберин) и антистрессовые нейропептиды (например, нейропептид Y, или ноцицептин) оказывают влияние на поведение, связанное с тревогой и алкоголем, и также изменяют нейротрансмиссию в миндалине. Показано также [8] влияние алкоголя на модулирование пластичности нейропептидных систем, что указывает на их участие в процессах формирования алкогольной зависимости. Предполагается, что миндалина представляет собой своего рода центр (*англ.*: integrative hub), определяющий нейробиологическую общность тревоги и расстройств употребления алкоголя.

Применение клинических методов нейровизуализации позволило установить изменения структуры и функции центральной миндалины при тревожных расстройствах и злоупотреблении алкоголем. Предполагается [10], что конечным результатом нейробиологических изменений под влиянием этих коморбидных расстройств служит растормаживание нижележащих образований, регулирующих поведение, связанное с тревогой и отношением к алкоголю.

Типология тревоги в клинике алкоголизма обосновывает применение двух терапевтических протоколов: лечение тревоги, связанной с отменой алкоголя и лечение коморбидных тревожных расстройств. Оба протокола нередко включают одни и те же лекарственные средства.

Наиболее эффективными средствами анксиолитической терапии традиционно считаются бензодиазепины [11, 12].

Целесообразность применения бензодиазепинов в качестве препаратов первой линии в лечении тревоги, вызванной прекращением употребления и синдромом отмены алкоголя, у пациентов с алкогольной зависимостью определяется их патогенетическим воздействием [13, 14].

Патогенетическое обоснование применения бензодиазепинов в лечении коморбидности «алкоголизм—тревога» определяется указанными выше ГАМКергическими процессами, позволяющими миндалине играть ключевую роль как в предупреждении и преодолении эмоционального стресса, так и в формировании зависимости от алкоголя и расстройств невротического спектра [9].

В соответствии с национальными и международными клиническими рекомендациями препаратами первого выбора в смягчении отмены алкоголя служат диазепам и хлордиазепоксид; пожилым и ослабленным лицам и пациентам с тяжелыми формами поражения печени назначаются оксазепам и лоразепам, характеризующиеся более быстрым выведением из организма [12, 14, 15]. К сожалению, в последние годы на российском фармацевтическом рынке качественные препараты перечисленных бензодиазепинов практически отсутствуют.

Нехватку эффективных зарубежных бензодиазепинов в значительной степени восполняет феназепам, обладающий выраженной клинической эффективностью в лечении тревоги и бессонницы. Применение феназепама во время алкогольной детоксикации позволяет проводить лечение как состояния отмены алкоголя в целом, так и тревоги и бессонницы в качестве его отдельных симптомов. Эффективность феназепама в лечении острых алкогольных расстройств (включая отмену алкоголя, осложненную делирием и абстинентными судорогами) определяется его седативными, анксиолитическими, снотворными и противосудорожными свойствами.

В последние годы обсуждается вопрос о применении бензодиазепинов (как и других агонистов ГАМК, в частности, гамма-гидроксибутирата) не только в лечении отмены алкоголя, но и для поддерживающей терапии алкогольной зависимости.

Одним из принципиальных вопросов при обсуждении длительного приема бензодиазепинов является способность этих препаратов вызывать зависимость.

Серьезные сомнения у многих экспертов вызывает правомерность рекомендуемого большинством профильных медицинских руководств ограничения лечения бензодиазепинами 2—4-мя неделями. Данная рекомендация не имеет надлежащего научного обоснования. Более того, клинические наблюдения и данные многих современных исследований не подтверждают выраженной способности бензодиазепинов вызывать привыкание вне зависимости от продолжительности их применения [16]. Немногочисленные исключения представляют случаи злоупотребления бензодиазепинами индивидами с аддиктивным профилем личности, формирующим предрасположение к зависимости от любых ПАВ; вместе с тем необходимо оговориться, что в основе немедицинского употребления бензодиазепинов (как упомянутыми индивидами, так и лицами, не склонными к зависимости) в подавляющем большинстве случаев лежит медицинская потребность, а именно тревога, нарушения сна либо их сочетание.

S. Kattimani и соавт. [17], исследовавшие 10 случаев продолжения приема бензодиазепинов после завершения алкогольной детоксикации с целью предупреждения новых алкогольных эксцессов, сообщили о побочных эффектах лекарственных средств у 3 пациентов, но не обнаружили признаков зависимости ни у одного из 10 больных. Авторы высказали предположение, что бензодиазепины могут применяться в поддерживающей терапии отдельных случаев алкоголизма при условии тщательного мониторинга безопасности лечения и нежелательных эффектов препаратов [17].

Возможно, одним из показаний к применению бензодиазепинов в поддерживающей терапии алко-

гольной зависимости могут служить коморбидные тревожные расстройства, но, по мнению автора настоящей статьи, продолжительный прием бензодиазепинов (за исключением случаев, когда они необходимы и не могут быть заменены другими лекарственными средствами) все же нежелателен в связи с их потенциальной способностью ухудшать когнитивные функции (особенно в позднем возрасте), а также снижать способность к управлению автомобилем.

Продолжительное лечение расстройств, связанных с тревогой, в соответствии с современными клиническими рекомендациями, осуществляется с применением антидепрессантов, препаратами выбора которых являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) в связи со свойственным им оптимальным сочетанием благоприятных и нежелательных эффектов. Дополнительная ценность СИОЗС в практике лечения алкоголизма определяется способностью этих препаратов уменьшать проявления алкогольной зависимости у отдельных категорий пациентов, причем вне зависимости от наличия или отсутствия коморбидных психических расстройств [18].

Определенное место в лечении тревожных расстройств наряду с бензодиазепинами и антидепрессантами занимают антипсихотики (нейролептики) [11]. Антипсихотики (так называемые малые, в первую очередь предназначены для лечения пограничных расстройств) применяются как для аугментации (усиления) эффектов антидепрессантов, так и в качестве самостоятельных лекарственных средств в терапии расстройств, связанных с тревогой.

Одним из малых антипсихотиков с доказанной клинической эффективностью в отношении расстройств невротического круга является алимемазин³ — производное фенотиазина с алифатической боковой цепью и характерными для препаратов этой группы анксиолитическим, седативным и снотворным эффектами [19, 20].

По мнению автора статьи, фармакологический спектр алимемазина позволяет рассматривать его в

качестве практически идеального антипсихотика для пограничной психиатрии.

Главные преимущества алимемазина заключаются в сочетании клинической эффективности и хорошей переносимости; указанием на последнюю служит распространенная международная практика применения алимемазина не только в детской психиатрии, но и в педиатрии в целом и ее отдельных направлениях. Показания для назначения алимемазина детям включают тревогу, страх и нарушения сна, в том числе сопровождающиеся кошмарными сновидениями, а также болевой синдром (например, в детской стоматологии). По данным свыше 10 контролируемых исследований, проведенных в США, алимемазин является единственным антипсихотиком и одним из четырех лекарственных препаратов (наряду с двумя бензодиазепинами и одним антигистаминным средством), пригодным для лечения бессонницы у детей [21]. Эффективность и безопасность алимемазина позволяют отнести его к средствам выбора для седации при проведении диагностических процедур в педиатрии [22, 23] и рассматривать в качестве хорошей альтернативы общей анестезии для детей [23]. В Норвегии алимемазин назначается детям всех возрастов, начиная с новорожденных и заканчивая 17-летними подростками [24].

В лечении расстройств употребления алкоголя с коморбидными нарушениями невротического круга алимемазин может назначаться для аугментации действия антидепрессантов, а также в качестве альтернативы антидепрессантам и бензодиазепинам при противопоказаниях к применению тех и других. Противотревожные, седативные и снотворные эффекты алимемазина позволяют применять его для уменьшения дозы бензодиазепинов либо облегчения отвыкания от этих препаратов при их выведении из терапевтических схем.

Хорошая переносимость алимемазина дает возможность применения препарата у лиц с выраженной сопутствующей соматической патологией, а также у ослабленных пациентов и старшего возраста.

Статья подготовлена при поддержке фармацевтической компании «Валента».

³В Российской Федерации алимемазин производится компанией «Валента» под названием «тералиджен».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Petit G, Luminet O, Cordovil de Sousa Uva M, Monhonval P, Leclercq S, Spilliaert Q, Zammit F, Muraige P, de Timary P. Gender differences in affects and craving in alcohol-dependence: a study during alcohol detoxification. *Alcohol Clin Exp Res*. 2017;41(2):421-431. <https://doi.org/10.1111/acer.13292>
2. Marquenie LA, Schadé A, van Balkom AJ, Comijs HC, de Graaf R, Vollebergh W, van Dyck R, van den Brink W. Origin of the comorbidity of anxiety disorders and alcohol dependence: findings of a general population study. *Eur Addict Res*. 2007;13(1):39-49. <https://doi.org/10.1159/000095814>
3. Khantzian EJ, Mack JE, Schatzberg AF. Heroin use as an attempt to cope: clinical observations. *Am J Psychiatry*. 1974;131(2):160-164. <https://doi.org/10.1176/ajp.131.2.160>
4. Crum RM, La Flair L, Storr CL, Green KM, Stuart EA, Alvanzo AA, Lazareck S, Bolton JM, Robinson J, Sareen J, Mojtabai R. Reports of drinking to self-medicate anxiety symptoms: longitudinal assessment for subgroups of individuals with alcohol dependence. *Depress Anxiety*. 2013;30(2):174-183. <https://doi.org/10.1002/da.22024>
5. Le TL, Levitan RD, Mann RE, Maunder RG. Childhood adversity and hazardous drinking: the mediating role of attachment insecurity. *Subst Use Misuse*. 2018;15:1-12. <https://doi.org/10.1080/10826084.2017.1409764>
6. Uhlmann A, Bandelow B, Stein DJ, Bloch S, Engel KR, Havemann-Reinecke U, Wedekind D. Grey matter structural differences in alcohol-

- dependent individuals with and without comorbid depression/anxiety-an MRI study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2018. <https://doi.org/10.1007/s00406-018-0870-x>
7. Dom G, Moggi F. (Editors). *Co-occurring Addictive and Psychiatric Disorders. A Practice-Based Handbook from a European Perspective*. Berlin: Springer; 2015.
 8. Roberto M, Gilpin NW, Siggins GR. The central amygdala and alcohol: role of γ -aminobutyric acid, glutamate, and neuropeptides. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(12):012195. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a012195>
 9. Olsen RW, Liang J. Role of GABAA receptors in alcohol use disorders suggested by chronic intermittent ethanol (CIE) rodent model. *Mol Brain*. 2017;10(1):45. <https://doi.org/10.1186/s13041-017-0325-8>
 10. Gilpin NW, Herman MA, Roberto M. The central amygdala as an integrative hub for anxiety and alcohol use disorders. *Biol Psychiatry*. 2015;77(10):859-869. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.09.008>
 11. Schatzberg A, DeBattista C. *Manual of Clinical Psychopharmacology (Eight Edition)*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2015.
 12. Taylor D, Paton C, Kapur S. *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry (Eleventh Edition)*. Chichester: Wiley-Blackwell; 2012.
 13. Long D, Long B, Kooyman A. The emergency medicine management of severe alcohol withdrawal. *Am J Emerg Med*. 2017;35(7):1005-1011. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2017.02.002>
 14. Semple D, Smyth R. *Oxford Handbook of Psychiatry (Third Edition)*. Oxford: Oxford University Press; 2013.
 15. Зобин М.Л. *Терапевтические вмешательства в аддиктологии*. Практическое руководство для врачей. М.: Кнорус; 2018. [Zobin ML. *Tерапевтические вмешательства в аддиктологии*. Prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachei. M.: Knorus; 2018. (In Russ.)].
 16. Аведисова А.С. К вопросу о зависимости к бензодиазепинам. *Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина*. 1999;1:24-26. [Avedisova AS. On the question of dependence on benzodiazepines. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya im. P.B. Gannushkina*. 1999;1:24-26. (In Russ.)].
 17. Kattimani S, Bharadwaj B, Arun AB. Benzodiazepine maintenance for alcohol dependence: a case series. *J Family Med Prim Care*. 2017;6(2):431-433. <https://doi.org/10.4103/2249-4863.220038>
 18. Fitzgerald KT, Bronstein AC. Selective serotonin reuptake inhibitor exposure. *Top Companion Anim Med*. 2013;28(1):13-17. <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2013.03.003>
 19. Прибытков А.А. Эффективность бензодиазепинов и низкопотентных антипсихотиков в качестве адьювантной терапии соматоформных расстройств. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(5) 52-56. [Pribytkov AA. The efficacy of benzodiazepines and low-potent antipsychotics as adjunctive therapy of somatoform disorders. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016;116(5):52-56. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro20161165152-56>
 20. Яхно Н.Н., Парфенов В.А., Рейхарт Д.В., Белостоцкий А.В., Арнаут В.С. Многоцентровая неинтервенционная проспективная наблюдательная программа изучения практики назначения препарата тералиджен у больных с диагнозом вегетативного расстройства (СТАРТ-2: российский опыт применения русскоязычной валидированной версии опросника 4DSQ. Промежуточный анализ). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(5):27-33. [Yakhno NN, Parfenov VA, Reyhart DV, Belostotsky AV, Arnautov VS. The multicenter non-interventional, prospective observational program on the study of practical use of teraligen in patients diagnosed with autonomic disorder (START2): a local Russian experience with the use of the Russian version of The Four-Dimensional Symptom Questionnaire (4DSQ). An intermediate analysis. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(5):27-33. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro20151155127-33>
 21. Younus M, Labellarte MJ. Insomnia in children: when are hypnotics indicated? *Paediatr Drugs*. 2002;4(6):391-403. <https://doi.org/10.2165/00128072-200204060-00006>
 22. Bailey MA, Saraswatula A, Dale G, Sofley L. Paediatric sedation for imaging is safe and effective in a district general hospital. *Br J Radiol*. 2016;89(1061):20150483. <https://doi.org/10.1259/bjr.20150483>
 23. François M, Teissier N, Barthod G, Nasra Y. Sedation for children 2 to 5 years of age undergoing auditory brainstem response and auditory steady state responses recordings. *Int J Audiol*. 2012;51(4):282-286. <https://doi.org/10.3109/14992027.2011.601469>
 24. Hartz I, Skurtveit S, Steffenak AK, Karlstad Ø, Handal M. Psychotropic drug use among 0-17 year olds during 2004–2014: a nationwide prescription database study. *BMC Psychiatry*. 2016;16:12. <https://doi.org/10.1186/s12888-016-0716-x>