

Priklausomybių gydymas antikonvulsantais

The Use of Anticonvulsants in the Treatment of Addictive Disorders

Sylvia J. DENNISON

Priklausomybių skyriaus direktorė, Chief, Division of Addiction Services
Čikagos Ilinojaus universitetas, Medicinos mokykla
University of Illinois at Chicago, School of Medicine

SANTRAUKA

Piktnaudžiavimas alkoholiu ir kitomis psichoaktyviosiomis medžiagomis - aktuali medicinos ir socialinė problema. Šiame straipsnyje apžvelgiama naujausia mokslinė literatūra apie antikonvulsantų vartojimą gydant įvairias priklausomybes, jų sukeltus abstinencijos sindromus. Pateikiamos priklausomybės nuo alkoholio, benzodiazepinų ir kokaino gydymo rekomendacijos, skiriant karbamazepino, fenitoino, valproinės rūgšties ir naujausius vaistus nuo traukulių.

RAKTAŽODŽIAI: priklausomybė, abstinencija, alkoholis, benzodiazepinai, kokainas, karbamazepinas, valproinė rūgštis, fenitoinas, antikonvulsantai.

SUMMARY

Addiction to alcohol and other psychoactive substances - urgent medical and social problem. This paper focuses on the latter application for anticonvulsants: the treatment of substance use disorders. Three decades of research show these drugs to be helpful in various aspects of substance dependence treatment. This evidence will be reviewed and suggestions will be made for future research into anticonvulsant use in addictive disorders.

KEY WORDS: dependence, withdrawal, alcohol, benzodiazepines, cocaine, carbamazepine, valproic acid, phenytoin, anticonvulsants.

Nuo piktnaudžiavimo alkoholiu ir kitomis psichoaktyviomis medžiagomis kenčia per 26 mln. amerikiečių. Priklausomybės tampa daugiau negu pusės hospitalizacijų priežastimi. Daugiau kaip pusė žiaurių nusikaltimų padaroma dėl psichoaktyviųjų medžiagų vartojimo. 1995 metais priklausomybė nuo alkoholio ir kitų medžiagų visuomenei kainavo 276,3 mln. dolerių; šį skaičių sudaro pirmosios pagalbos, gydymo, nedarbingumo ir įkalinimo išlaidos [1].

Pirmasis priklausomybių gydymo žingsnis - detoksikacija. Deja, dauguma šiam tikslui vartojamų vaistų patys kelia pripratimo pavojų, ir jų vartojimas gali tapti problema. Nuo piktnaudžiavimo alkoholiu vartojami benzodiazepinai ir barbitūratai. Gydymas benzodiazepinais baigiamas pamažu perėinant prie ilgo veikimo preparatų ir mažinant jų dozę [2]. Yra nuomonė, kad fiziškai nuo vienos medžiagos priklausomi pacientai gali tapti priklausomais ir nuo tų vaistų, kuriais detoksikuojami [3].

Gydant fiziologinius priklausomybės pasireiškimus, atsižvelgiama į galimus receptorių pažeidimus, atsirandančius dėl nuolatinio tam tikros psichoaktyviosios medžiagos vartojimo. Vartojamos šiuos receptorių veikiančios psichofarmakologinės medžiagos, kurios sušvelnina nutraukimo simptomus ir potraukį vartoti psichoaktyviąją medžiagą.

Ši taikinio koncepcija susilaukė tam tikros sėkmės. Naltreksonas [4, 5] ir akamprosatas [6] sumažina potraukį vartoti alkoholį, trukdydami pasireikšti jo maloniam poveikiui. Be to, atrodo, kad šie vaistai patys nesukelia priklausomybės.

Kita sėkminga strategija - tai antikonvulsantų vartojimas detoksikacijai ir pratęsiant psichoaktyviosios medžiagos nevartojimo periodą. Šie vaistai pirmiausia veikia tas pačias neurotransmiterių sistemas, kurios įsijungia pasireišiant nutrau-

kimo sindromui ir pasireiškus potraukiui tam tikrai psichoaktyviajai medžiagai. Antikonvulsantai pasižymi daug silpnesniu slopinamuoju poveikiu negu barbitūratai ir benzodiazepinai bei maža pripratimo galimybe [7]. Kadangi antikonvulsantais sėkmingai gydomi ne tik bipoliniai sutrikimai, nuotaikos, nerimo sutrikimai, bet ir priklausomybių ligos, tai leidžia šią vaistų klasę priskirti prie visapusiškiausių psichofarmakologinių medžiagų.

Šis straipsnis - apie šiuolaikinį antikonvulsantų vartojimą gydant priklausomybes. Kaip parodė trys tyrimų dešimtmečiai, šie vaistai gali būti veiksmingi įvairiais priklausomybių gydymo atvejais. Gauti duomenys bus peržiūrėti, taip pat bus pateikiami pasiūlymai toliau tiriant šią sritį.

ALKOHOLIS

Nuo priklausomybės alkoholiui kenčia per dešimt procentų visos populiacijos [1]. Mirtingumas ir sergamumas nuo alkoholio yra didesnis negu nuo visų kitų psichoaktyviųjų medžiagų (išskyrus nikotiną) kartu sudėjus [8, 9].

Alkoholio abstinencijos sindromą sudaro du svarbūs komponentai: GABA sistemos inhibicija ir vadinamasis "įjautrinimo" arba "įžiebimo" (angl. *kindling*) procesas [10]. GABA (gamma amino sviesto rūgštis) - svarbus slopinantis neurotransmiteris. Manoma, kad šią sistemą aktyvina ilgalaikis etanolio vartojimas. Kai etanolis pasišalina iš organizmo, tuo pačiu nustoja vykti ir slopinimo procesas, centrinė nervų sistema tampa sujaudinta. Dėl šios priežasties ūminiu abstinencijos periodu pasireiškia tremoras, vegetacinės reakcijos, traukulių aktyvumas ir delyras.

"Įžiebimas" - tai procesas, kurio metu abstinencijos (nutraukimo sindromo) simptomai kartojasi, tampa vis sunkesni.

Priklausomo nuo alkoholio žmogaus abstinencijos simptomai po kiekvieno kito gėrimo periodo pasireiškia jau nuo mažesnių alkoholio kiekių ir po trumpesnių gėrimo periodų. Antikonvulsantai, tokie kaip valproinė rūgštis [11] ir karbamazepinas [12], stimuliuoja GABA funkciją ir taip slopina "įžiebimo" procesą. Tuo jie naudingi gydant abstinenciją.

Dažniausiai alkoholio abstinencijos sindromui gydyti vartojami benzodiazepinai. Dauguma klinikistų skiria ilgo veikimo preparatų, pvz., chlórdiazepoksido. Tam tikrais atvejais, pvz., jeigu pažeistos kepenys, gali būti vartojami trumpo veikimo vaistai [lorazepamas] [12, 13].

Kiti alkoholio nutraukimo sindromo gydymo būdai - skiriant barbitūratų, alkoholio arba antikonvulsantų [12, 13]. Trūksta kontrolinių etanolio vartojimo tyrimų, atlikta tik keletas barbitūratų tyrimų, nors JAV šiuos metodus taiko net 10 proc. gydytojų [12, 13]. Daugiau informacijos turime apie antikonvulsantų vartojimą šiam tikslui.

Ypatinga antikonvulsantų veikimo sritis - tai jų skyrimas abstinencijos metu pasireiškiantiems epilepsijos priepuoliams gydyti. Dauguma gydytojų įpratę nuo alkoholio priklausomiems pacientams, esant nutraukimo sindromui, skirti fenitoiną, norėdami išvengti epilepsijos priepuolių pasikartojimo. Nepaisant plačiai paplitusios praktikos, tyrimų duomenimis, šio vaisto skyrimas neturi prasmės [14-16]. Ratlev ir kiti 1994 metais bei Chance 1991 metais atliko dvigubai aklą placebo kontroliuotą tyrimą. Jie stebėjo 147 ir 50 nuolatinių pacientų, kurie patekėdavo į reanimaciją po akivaizdžiai dėl abstinencijos atsiradusių priepuolių. Abu tyrimai parodė, kad fenitoinas nėra nė kiek veiksmingesnis už placebo.

Nors fenitoinas čia netinka, epilepsijos priepuolių profilaktikai gali būti veiksminga valproinė rūgštis. Lambie ir kiti 1980 metais [17] tyrė 47 pacientus, kuriems pasireiškė nutraukimo sindromas. Kai buvo skiriama valproinės rūgšties, priepuolių nebuvo. Tačiau šiuo atveju buvo per mažas pacientų, kuriems pasireiškė sunkus abstinencijos sindromas, skaičius.

Rosenthal ir kiti 1998 metais [18] atliko atvirą palyginamąjį tyrimą su 37 stacionaro pacientais. Jis nustatė, kad valproinė rūgštis ir fenobarbitalis vienodai efektyviai sumažina abstinencijos simptomus. Mueller ir kiti 1997 m. [19] stebėjo 29 pacientus, kuriems ilgą laiką buvo skiriama karbamazepino. Pasirodė, kad karbamazepiną vartojantys asmenys mažiau išgeria vienu metu ir jų gėrimo periodai pasikartoja rečiau negu vartojančių placebo. Tačiau dėl didelės pacientų dalies iškritimo iš tyrimo šiuos duomenis sunku interpretuoti. Stuppaeck 1990 metais [20] tyrė po 19 stacionare ir ambulatoriškai gydomų pacientų, kuriems buvo taikoma karbamazepino monoterapija. Nė vieno ambulatoriškai gydomo paciento nereikėjo papildomai gydyti benzodiazepinais, jų abstinencijos simptomams gydyti reikėjo skirti tik 4 stacionariniams pacientams. Tie patys tyrinėtojai 1992 m. stacionare gydė 60 pacientų ir nustatė, kad karbamazepinas veiksmingumu prilygsta oksazepamui [21].

Įprastiniam karbamazepino ir valproinės rūgšties vartojimui prieštarauja Hillbom'o tyrimas. Jis ištyrė 138 intoksikuotus pacientus ir nustatė, kad šių medikamentų vartojimą riboja sunkūs šalutiniai poveikiai, ypač pykinimas ir vėmimas [7]. Tačiau reikia atkreipti dėmesį, kad šiems pacientams jau nuo pirmos tyrimo dienos buvo skiriama 1200 mg vaisto dozė. Ga-

lima tikėtis, kad lėtas dozės didinimas galėtų duoti geresnių rezultatų.

Nepaisant mažo fenitoino efektyvumo epilepsijos priepuolių profilaktikai abstinencijos laikotarpiu, jis kartu su valproine rūgštimi ir karbamazepinu gali užimti tam tikrą vietą gydant nutraukimo sindromą. Tyrimų duomenimis, fenitoinas [22] susilpnina abstinencijos simptomus ir sutrumpina detoksikacijos periodą [19].

Sėkmingai vartodami senuosius antikonvulsantus, klinikistai bei tyrinėtojai laukia ir naujų panašaus efektyvumo preparatų atsiradimo. Pasirodė pavieniai straipsniai, kad nutraukimo sindromui, potraukiui alkoholiui ir poabstinencinei insomnijai [24-27] gydyti gali būti veiksmingas antikonvulsantas gabapentinas, kurio struktūra panaši į GABA [23]. Tačiau dar neatlikti kontroliniai tyrimai, kad galėtume išsiaiškinti gabapentino vaidmenį gydant alkoholinę priklausomybę.

Išvada. Antikonvulsantai - tai vertinga farmakologinių medžiagų arsenalo dalis, vartojama alkoholinei priklausomybei ir nutraukimo sindromui gydyti. Kol pirmaeiliai vaistai nuo stacionare gydomų pacientų delyro lieka benzodiazepinai, tol antikonvulsantai yra puikūs pagalbiniai preparatai. Jie leidžia sumažinti benzodiazepinų dozę, susilpnina abstinencijos simptomus ir sutrumpina jos laiką. Be to, antikonvulsantai yra puiki benzodiazepinų alternatyva detoksikuojant ambulatoriškai. Taip išvengiama hospitalizacijos ir sumažinamos gydymo išlaidos. Pagaliau sumažinti šalutinius poveikius galėtų antikonvulsantai, pamažu didinant dozę, arba senesniųjų preparatų vartojimas intraveniniu būdu. Norint galutinai atsakyti į šį klausimą, reikia atlikti tolimesnius tyrimus.

BENZODIAZEPINAI

Fiziologinė priklausomybė nuo benzodiazepinų, plačiai vartojamų nerimo būklėms gydyti, - dažna problema, nors pateikti tikslūs skaičiai sunku. Nors benzodiazepinų skyrimas ir ribojamas pacientams, piktnaudžiaujantiems psichoaktyviomis medžiagomis, priklausomybė nuo šių vaistų gali atsirasti ir po trumpo jų kurso, net nevartojant didesnių nei terapinės dozių [28]. Atsiradus priklausomybei, kartais pastangos nutraukti benzodiazepinų vartojimą gali trukti labai ilgai ir būti nesėkmingos [29, 30].

Benzodiazepinų, kaip ir etanolio, nutraukimo metu įsijungia dvi sistemos: GABA-erginė sistema ir "įžiebimo" procesas [3]. Nutraukimo sindromas pasireiškia tokiais pačiais simptomais, kaip ir etanolio, taip pat gali suaktyvėti traukulių sindromai.

Plačiausiai naudojami du priklausomybės nuo benzodiazepinų gydymo būdai. Pirmasis - kai pacientui pradėdama skirti ilgo veikimo preparatų (tokių kaip chlórdiazepoksidas) ir po truputį mažinama jų dozė. Kitas būdas - mažinama dozė nekeičiant vaisto, kol pacientas visiškai nuo jo atpranta [3, 31]. Abi schemos turi trūkumų. Dažnai vėl atsinaujina nerimo simptomai, ir pacientai priversti toliau vartoti vaistą. Kitais atvejais pacientai jaučia dar didesnę diskomfortą negu prieš pradėdami vartoti vaistą [29, 32]. Savaiame aišku, kad reikalingos veiksmingesnės, nesukeliančios priklausomybės alternatyvos.

Buvo atlikti keli nedideli tyrimai, kurių metu tirtas karbamazepino efektyvumas gydant priklausomybę nuo benzodiazepinų. Klein ir kiti 1986 m. [33] pateikė preliminarius duome-

nis apie jo naudingumą detoksikuojant tris nuo alprazolamo priklausomus pacientus. Garcia – Borreguero ir kiti 1991 metais [34] stebėjo 18 pacientų. Pusei jų buvo tik po truputį mažinama alprazolamo dozė, o kitai pusei papildomai skiriama karbamazepino. Šioje grupėje šalutiniai poveikiai buvo daug silpnesni. Tais pačiais metais aprašytas kitas atvejis, kai iki tol nesėkmingai gydyti 4 geriatriniai pacientai galėjo atsiskirti alprazolamo, papildomai pradėjus skirti karbamazepino. Schweizer ir kiti 1991 metais [32] taip pat pažymėjo, kad benzodiazepinų dozės mažinimas duoda geresnį rezultatą pridėjus karbamazepino. Tačiau tai, kad iš tyrimo pasitraukė daug pacientų, gerokai sumenkina šiuos rezultatus. Atsižvelgiant į tai, tyrėjams kilo mintis, kad sėkmingiau sekasi detoksikuoti pacientus, kuriems pasireiškia panikos sutrikimai, ir blogiau sergančius generalizuoto nerimo sutrikimu. Kleinas ir kiti 1994 m. [36] patvirtino šią teoriją ir nustatė tendenciją, kad mažinant benzodiazepinų dozę ir kartu skiriant karbamazepino, labiau padedama pacientams, kuriems pasireiškia panikos sutrikimai, negu tiems, kuriems pasireiškė generalizuotas nerimas. Tačiau ir vėl pasitikėjimą šiais rezultatais mažina didelis pasitraukusiųjų iš tyrimo skaičius.

Kaip papildomas vaistas benzodiazepinų nutraukimo sindromui gydyti yra ir valproinė rūgštis. Jos naudingumas minimas keliuose straipsniuose [37–39]. Buvo atliktas vienas dvigubai aklas tyrimas, kurio metu palygintas valproinės rūgšties ir trazodono efektyvumas mažinant benzodiazepinų dozę. Pasirodė, kad abu vaistai veiksmingiau už placebo padeda pacientams atsikratyti benzodiazepinų [40].

Išvada. Karbamazepinas – vertingas preparatas, padedantis sėkmingai detoksikuoti priklausomus nuo benzodiazepinų pacientus ir padedantis toliau jų nebevertoti. Tuo tikslu gali būti vartojama ir valproinė rūgštis, tačiau reikia daugiau duomenų, kad tvirtai tuo įsitikintume. Nėra duomenų apie naujų antikonvulsantų vartojimą priklausomybei nuo benzodiazepinų ir abstinencijai gydyti. Matant alkoholio ir benzodiazepinų nutraukimo sindromo panašumus, galima galvoti, kad jeigu atsirastų koks nors naujas preparatas, jis gali būti efektyvus abiem atvejais. Tam nustatyti reikalingi gerai suplanuoti tyrimai.

KOKAINAS

Tai stimuliantas, turintis vazokonstriktinį ir anestezinį poveikį. Nuo 1985 m. iki 1992 m. jo suvartota mažiau, tačiau nuo tada jo vartojimas išlieka stabilus. Beveik 1,5 mln. JAV gyventojų laiko save priklausomais nuo šios medžiagos. Toks pat žmonių skaičius yra vartojęs kokaino per praėjusius metus [7, 9].

Priklausomybei nuo kokaino gydyti buvo išbandytas gau-

sus kiekis vaistų, ne tiek detoksikacijos tikslais, kiek siekiant kuo ilgesnio kokaino nevartojimo ir silpnesnio potraukio. Buvo vartojami tokie preparatai kaip amantadinas [41], dezipraminas [42] ir bromokriptinas [43], nors kontroliniai tyrimai neįrodė jų efektyvumo.

Buvo publikuoti keli tyrimai, kurie vertino karbamazepino veiksmingumą gydant priklausomybę nuo kokaino. Nedidelių pilotaziinių tyrimų duomenimis, jis gali būti veiksmingas [44, 45], tačiau jo veiksmingumo nepatvirtino kontroliniai tyrimai [46–48].

Crosby ir kiti [49] stebėjo nuo kokaino priklausomus pacientus, iš kurių pusei buvo skiriama fenitoino. Jie nustatė, kad tie pacientai, skirtingai nuo gaunančių placebo, daug dažniau susilaikydavo nuo tolimesnio kokaino vartojimo ir smarkiai pagerėjo jų veikla. Be to, jiems nepasireiškė rimtesnių šalutinių poveikių. Tyrėjų nuomone, fenitoino veikimo mechanizmas neaiškus, tačiau rezultatai verti dėmesio. Nelaimė, ir šis tyrimas nukentėjo nuo priklausomybėms būdingų problemų: tik nedidelis pacientų skaičius baigė visą gydymo kursą.

Priešingai negu benzodiazepinų atveju, yra atlikti keli tyrimai, kaip priklausomybę nuo kokaino veikia du naujieji antikonvulsantai. Markovitz ir kiti [50] aprašė neeilinį atvejį, kai narkomanė nelegaliai vartojo gabapentino ir pastebėjo, kad jis sumažino kokaino poreikį. Manoma, kad visi antikonvulsantai pasižymi maža pripratimo potencija. Reikalingi tolimesni tyrimai, norint nustatyti, ar gabapentinas gali skirtis nuo kitų ir turėti šią savybę ir ar galima būtų jį vartoti priklausomybei nuo kokaino gydyti.

Margolin ir kiti [51] tyrė lamotrigino poveikį ir skyrė jį aštuoniolikai kokainą su opiatais vartojančių narkomanų. 2/3 iš jų lamotrigino dozė buvo didinama lėtai, likusiems – kiek galima greičiau. Pasirodė, kad grupės, kurioje vaisto dozė buvo didinama po truputį, kokaino nustatymo testų duomenimis, jo vartojo 50 proc. mažiau. Beje, tiriamiems asmenims, kurie visi buvo infekuoti ŽIV, pasireiškė nedideli kognityvinių funkcijų sutrikimai vartojant lamotrigino.

Išvada: Galima teigti, jog antikonvulsantai gali būti naudingi siekiant sumažinti kokaino vartojimą tarp narkomanų. Atrodo, kad ypač daug vilčių šioje srityje teikia naujieji antikonvulsantai, nors dar reikalingi kontroliniai tyrimai, kad iki galo tuo įsitikintume.

Antikonvulsantai veiksmingai gydo alkoholio ir benzodiazepinų nutraukimo sindromą bei mažina kokaino suvartojimą. Jie pasižymi tik nedidele pripratimo potencija, todėl ypač tinka ambulatoriškai gydomiems pacientams. Karbamazepino, fenitoino ir valproinės rūgšties nauda šioje srityje jau įrodyta. Tikimasi, kad naujieji antikonvulsantai taip pat bus efektyvūs ir naudingi gydant priklausomybes.

Vertė gyd. J. Bužinskienė

LITERATŪRA

1. Harwood H, Fountain D, Livermore G. The Economic Costs of Alcohol and Drug Abuse in the United States. - Rockville Maryland, National Institute on Drug Abuse, Office of Science Policy and Communications, 1999.
2. Rickels K, DeMartini N, Rynn M, Mandos L. Pharmacologic strategies for discontinuing benzodiazepine treatment // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. - 1999, vol. 19(6 Suppl), p. 12s - 16s.
3. Pages K, Ries R. Use of anticonvulsants in benzodiazepine withdrawal // *American Journal of Addictions*. - 1998, vol. 7(3), p. 198-204.
4. Volpicelli JR, Alterman AI, Hayashida M, O'Brien CP. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence // *Archives of General Psychiatry*. - 1992, vol. 49, p. 876-80.
5. Volpicelli JR, Watson NT, King AC, Sherman CE, O'Brien CP. Effect of naltrexone on alcohol high in alcoholics // *American Journal of Psychiatry*. - 1995, vol. 152(4), p. 613 - 15.
6. Pelc I, Verbanck P, LeBon O, Gavrilovic M, Lion K, Leher P. Efficacy and safety of acamprostate in the treatment of detoxified alcohol dependent patients: A ninety day placebo controlled dose finding study // *British Journal of Psychiatry*. - 1997, vol. 171(7), p. 73-7.
7. Hillbom M, Tokola R, Kausela V, Karkkainen P, Kalli-Lemma L. Prevention of alcohol withdrawal seizures with carbamazepine and valproic acid // *Alcohol*. - 1989, vol. 6(3), p. 223 - 6.
8. Rice DP. The economic cost of alcohol abuse and alcohol dependence // *Alcohol Health and Research World*. - 1990, vol. 93(17), p. 10 - 1.
9. Substance AaMHSa. Summary of findings from the 1998 National Household Survey on Drug Abuse. - Rockville Maryland, National Institutes of Health, 2000.
10. Sherif F, Tawati A, Ahmed S, Sharif S. Basic aspects of GABA-transmission in alcoholism, with particular reference to GABA-transaminase // *European Neuropsychopharmacology*. - 1997, vol. 7(1), p. 1 - 7.
11. Davis LL, Ryan W, Adinoff B, Petty F. Comprehensive review of the psychiatric uses of valproate // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. - 2000, vol. 20(1 Suppl 1), p. 1s - 17s.
12. Mayo-Smith MF. Pharmacological management of alcohol withdrawal: A meta analysis and evidence-based practice guideline // *JAMA*. - 1997, vol. 278(2), p. 144 - 151.
13. Saitz R, Friedman L, Mayo-Smith M. Alcohol withdrawal: a nationwide survey of inpatient treatment practices // *Journal of General Internal Medicine*. - 1995, vol. 10(9), p. 479 - 87.

14. Hillbom M, Hjelm-Jager M. Should alcohol withdrawal seizures be treated with an anti epileptic drug? // *Acta Neurologica Scandinavica*. - 1984, vol. 69(1), p. 39 - 42.
15. Chance J. Emergency department treatment of alcohol withdrawal seizures with phenytoin // *Annals of Emergency Medicine*. - 1991, vol. 20(5), p. 520 - 2.
16. Rathlev N, D'Onofrio G, Fish S, Harrison P, Bernstein E. The lack of efficacy of phenytoin in the prevention of recurrent alcohol related seizures // *Annals of Emergency Medicine*. - 1994, vol. 23(3), p. 513 - 8.
17. Lambie D, Johnson R, Vijayaseenan M, Whiteside E. Sodium valproate in the treatment of the alcohol withdrawal syndrome // *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. - 1980, vol. 14(3), p. 213 - 5.
18. Rosenthal R, Perkel C, Singh P, Anand O, Miner C. A pilot open randomized trial of valproate and phenobarbital in the treatment of acute alcohol withdrawal // *American Journal of Addictions*. - 1998, vol. 7(3), p. 189 - 97.
19. Mueller TI, Stout RL, Rudden S, Brown RA, Gordon A, Solomon DA, Recupero PR. A double blind placebo controlled pilot study of carbamazepine for treatment of alcohol dependence // *Alcohol Clinical and Experimental Research*. - 1997, vol. 21(1), p. 86 - 92.
20. Stuppaek CH, Barnas C, Hackenberg K, Miller CH, Fleischhacker WW. Carbamazepine monotherapy in the treatment of alcohol withdrawal // *International Clinical Psychopharmacology*. - 1990, vol. 5(4), p. 273 - 8.
21. Stuppaek C, Pycha R, Miller C, Whitworth A, Oberbauer H, Fleischhacker W. Carbamazepine versus oxazepam in the treatment of alcohol withdrawal: A double blind study // *Alcohol and Alcoholism*. - 1992, vol. 27(2), p. 153 - 8.
22. Ilyuchina VA, Nikitina LI. T // *Alcohol*. - 1995, vol. 12(6), p. 511 - 7.
23. Morris GL. Gabapentin // *Epilepsia*. - 1999, vol. 40(Suppl 5), p. S63 - 70.
24. Myrick H, Malcolm R, Brady KT. Gabapentin treatment of alcohol withdrawal // *American Journal of Psychiatry*. - 1998, vol. 155(11), p. 1632.
25. Chatterjee C, Ringold A. A case report of reduction in alcohol craving and protection against alcohol withdrawal by gabapentin // *Journal of Clinical Psychiatry*. - 1999, vol. 60(9), p. 617.
26. Karam-Hage M, Brower KJ. Gabapentin treatment for insomnia associated with alcohol dependence // *American Journal of Psychiatry*. - 2000, vol. 157(1), p. 151.
27. Bonnet U, Banger M, Leweke F, Maschke M, Kowalski T, Gastpar M. Treatment of alcohol withdrawal syndrome with gabapentin // *Pharmacopsychiatry*. - 1999, vol. 32(3), p. 107 - 09.
28. Covi L, Lipman RS, Pattison JH. Length of treatment with anxiolytic sedatives and response to their sudden withdrawal // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. - 1973, vol. 49, p. 51 - 64.
29. Schweizer E, Rickels K, Case W, Greenblatt D. Long term therapeutic use of benzodiazepines II: Effect of gradual taper // *Archives of General Psychiatry*. - 1990, vol. 47, p. 708 - 15.
30. Schweizer E, Rickels K. Benzodiazepine dependence and withdrawal: A review of the syndrome and its clinical management // *Acta Psychiatrica Scandinavica, Supplementum*. - 1998, vol. 98(393), p. 95 - 101.
31. Rickels K, Case W, Schweizer E, Garcia-Espana F, Fridman R. Benzodiazepine dependence: Management of discontinuation // *Psychopharmacology Bulletin*. - 1990, vol. 26(1), p. 63 - 8.
32. Schweizer E, Rickels K, Case W, Greenblatt D. Carbamazepine treatment in patients discontinuing long term benzodiazepine therapy: Effects on withdrawal severity and outcome // *Archives of General Psychiatry*. - 1991, vol. 48(5), p. 448 - 52.
33. Klein E, Uhde TW, Post RM. Preliminary evidence for the utility of carbamazepine in alprazolam withdrawal // *American Journal of Psychiatry*. - 1986, vol. 143(2), p. 235 - 6.
34. Garcia-Borreguero D, Bronisch T, Apelt S, Yassouridis A, Emrich H. Treatment of benzodiazepine withdrawal symptoms with carbamazepine // *European Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciences*. - 1991, vol. 241(3), p. 145 - 50.
35. Swantek S, Grossberg G, Neppe V, Doubek W, Martin T, Bender J. The use of carbamazepine to treat benzodiazepine withdrawal in a geriatric population // *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*. - 1991, vol. 4(2), p. 106 - 9.
36. Klein E, Colin V, J S. Alprazolam withdrawal in patients with panic disorder and generalized anxiety disorder. Vulnerability and effect of carbamazepine // *American Journal of Psychiatry*. - 1994, vol. 151(12), p. 1760 - 66.
37. Apelt S, Emrich HM. Sodium valproate in benzodiazepine withdrawal (letter) // *American Journal of Psychiatry*. - 1990, vol. 147, p. 950 - 51.
38. Keck PE, McElroy SL, Friedman LM. Valproate and carbamazepine in the treatment of panic and posttraumatic stress disorders, withdrawal states, and behavioral dyscontrol syndromes // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. - 1992, vol. 12(1Suppl), p. 362 - 41s.
39. McElroy SL, Keck PE, Lawrence JM. Treatment of panic disorder and benzodiazepine withdrawal with valproate (letter) // *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*. - 1991, vol. 3, p. 232-3.
40. Rickels K, Schweizer E, Garcia-Espana F, Case G, DeMartinis N. Trazodone and valproate in patients discontinuing long term benzodiazepine therapy: Effects on withdrawal symptoms and taper outcome // *Psychopharmacology*. - 1999, vol. 141(1), p. 1-5.
41. Gawin FH, Morgan C, Kosten TR, Kleber HD. Double blind evaluation of the effect of acute amantadine on cocaine craving // *Psychopharmacology*. - 1989, vol. 97, p. 402-3.
42. Covi L, Montory ID, Hess J, Kreiter N. Double blind comparison of desipramine and placebo for treatment of cocaine dependence // *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. - 1994, vol. 55, p. 132.
43. Handelsman L, Rosenblum A, Palij M, Magura S, Foote J, Lovejoy M, Stimmel B. Bromocriptine for cocaine dependence: A controlled clinical trial // *American Journal of Addiction*. - 1997, vol. 6(1), p. 54 - 64.
44. Crosby R, Halikas J, Carlson G. Pharmacotherapeutic interventions for cocaine abuse: Present practices and future directions // *Journal of Addictive Dis*. - 1991, vol. 10(4), p. 13 - 30.
45. Kuhn KL, Halikas JA, Kemp KD. Carbamazepine treatment of cocaine dependence in methadone maintenance patients with dual opiate cocaine addiction. NIDA // *Res Monograph*. - 1989, 95(316 - 7).
46. Kranzler HR, Bauer LO, Hersh D, Klinghoffer V. Carbamazepine treatment of cocaine dependence: a placebo controlled trial // *Drug and Alcohol Dependence*. - 1995, vol. 38, p. 203 - 11.
47. Montoya ID, Levin FR, Fudala PH, Gorelick DA. Double blind comparison of carbamazepine and placebo for treatment of cocaine dependence // *Drug and Alcohol Dependence*. - 1995, vol. 38, p. 213 - 9.
48. Kosten TR. The pharmacotherapy of relapse prevention using anticonvulsants // *American Journal of Addictions*. - 1998, vol. 7(3), p. 205 - 9.
49. Crosby RD, Pearson VL, Eller C, Winegarden T, Graves NL. Phenytoin in the treatment of cocaine abuse: A double blind study // *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. - 1996, vol. 59(4), p. 458 - 68.
50. Markowitz JS, Finkbine R, Myrick H, King L, Carson WH. Gabapentin abuse in a cocaine user: Implications for treatment? // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. - 1997, vol. 17(5), p. 423 - 24.
51. Margolin A, Avants S, DePhilippis D, Kosten T. A preliminary investigation of lamotrigine for cocaine abuse in HIV - seropositive patients // *American Journal of Drug and Alcohol Abuse* 1998, vol. 24(1), p. 85 - 101.

Gauta: 2000 06 20

Priimta spaudai: 2000 09 12