



## 抗癫痫药物治疗酒依赖的研究进展

戴 兢 尹良爽 庞良俊 董文文 朱春燕

[关键词] 酒依赖; 治疗

doi: 10.3969/j.issn.1000-0399.2012.06.050

本文回顾了近几年有关抗癫痫药物用于戒酒治疗及预防复吸的相关研究进展,为国内研究提供参考。

### 1 苯二氮类药物

苯二氮类药物因其安全、高效的治疗酒戒断症状,尤其在有效预防戒断引起的癫痫发作方面,被美国社会成瘾医学学会建议为治疗酒戒断的临床首选药物<sup>[1]</sup>,成为戒酒治疗的支柱性药物。

苯二氮类药物亦存在一些缺陷:苯二氮类药物大都具有成瘾性,对于合并苯二氮成癮的酒依赖患者使用要注意其可能诱发震颤谵妄<sup>[2]</sup>。同时,苯二氮类与酒精同用可能会因为药物间的干扰作用,引起呼吸抑制导致死亡。饮酒可以导致患者骨髓抑制和肝功能损伤,而苯二氮类药物可能进一步加重这种损伤<sup>[3]</sup>。

大量临床药物实验试图寻找其他可用于戒酒治疗的药物,包括无成瘾性,不会同酒精产生拮抗作用,副作用尤其是肝功能损害较小的药物,以满足不同体质患者的用药选择。

### 2 卡马西平

早在 1976 年, Bjorkqvist 等<sup>[4]</sup>就通过双盲、安慰剂对照研究发现卡马西平戒酒治疗效果显著优于安慰剂组。随后, Agricola 等<sup>[5]</sup>报告卡马西平较安定组可以更快地控制酒戒断症状和减少与酒戒断相关的幻觉。Malcolm 等<sup>[6]</sup>对 136 名门诊酒依赖患者为期 5 d 的双盲实验发现:卡马西平不但可以同劳拉西泮一样有效地减少酒戒断症状,而且在治疗结果上明显优于劳拉西泮。卡马西平治疗组在服药期间的日饮酒量明显低于劳拉西泮治疗组,劳拉西泮治疗组的戒断症状在治疗停止后出现显著意义的反弹;20%的卡马西平治疗组患者出现了瘙痒,但无皮疹;20%的劳拉西泮治疗组患者存在头晕,运动不协调,共济失调,作者认为这可能会引起患者的焦虑,增加复饮风险。Seifert 等<sup>[7]</sup>采用随机单盲试验,比较卡马西平与氯美噻唑为期 5 d 的治疗,发现酒依赖患者在治疗后都有显著意义的提高,在选择注意,抑郁、焦虑敏感指数均有显著意义的改善;在词汇记忆上,卡马西平治疗组在治疗初期要显著优于氯美噻唑治疗组。在实验第 14 d 两组间的临床酒戒断反应量表得分无显著区别。氯美噻唑在欧洲广泛用于酒依赖的戒酒治疗,而在本次试验中,卡马西平对记忆功能的改善明显优于氯美噻唑。其他方面的评估亦不差于氯美噻唑。

Barrons 等<sup>[8]</sup>总结 1966~2008 年间所有有关卡马西平应用于酒依赖患者阶段治疗的研究后提出:卡马西平对住院治疗的酒依赖患者戒酒治疗仍是一类安全、有效、可耐受的药物。N-甲基-D-天门冬氨酸(NMDA)受体是兴奋性神经递质谷氨酸离子型受体亚型

中最具特征性的一种,它是大脑奖赏通路中特殊受体之一,乙醇可直接与之结合;并且 NMDA 受体可间接调节中脑边缘多巴胺活性,而后者与药物奖赏关系密切。卡马西平通过占领  $\gamma$ -氨基丁酸受体(GABA)及阻断 NMDA 受体,对预防戒断反应具有重要作用<sup>[9]</sup>。卡马西平同酒精无药物拮抗作用,急性酒戒断时使用卡马西平不会产生严重并发症<sup>[9]</sup>,且无成瘾性。但卡马西平需要通过肝脏代谢,对于肝功能严重损伤的患者可能会加重肝脏损伤;同时要注意卡马西平所致的剥脱性皮炎。

### 3 托吡酯

Johnson 等<sup>[10]</sup>对 150 例酒依赖患者使用随机双盲实验,进行为期 12 周药量逐渐增加的测试,最高给药量 300 mg。发现托吡酯治疗组在自报饮酒天数、每次饮酒量、大量饮酒天数、戒断天数等方面表现显著优于安慰剂组。血清  $\gamma$ -谷氨酰胺转氨酶值下降程度,托吡酯治疗组亦显著高于安慰剂治疗组。在饮酒量表中对酒的渴求程度、自动饮酒、药物对饮酒的干扰等指标,托吡酯治疗组显著优于安慰剂组;研究提示托吡酯在 300 mg 的疗效明显优于安慰剂,可用于临床戒酒治疗。Johnson 等<sup>[11]</sup>随后扩大样本量,对 371 名酒依赖患者使用相似的给药方法和评估工具,结论同上述一样,但发现托吡酯治疗组在副反应:皮肤感觉异常、味觉减退、胃口差、注意力难以集中要明显高于安慰剂治疗组。托吡酯总体来说仍是一类高效安全治疗酒依赖的药物。

De Sousa 等<sup>[12]</sup>对比 50 例使用戒酒硫(250 mg/d)和 50 例使用托吡酯(150 mg/d)治疗的酒依赖患者,研究发现 9 个月以后 90%的戒酒硫治疗组和 56%的托吡酯治疗组患者复饮,组间差异显著;在保持戒断的患者,托吡酯治疗组在渴求量表得分要显著低于戒酒硫治疗组。戒酒硫是美国 FDA 批准的第一个用于戒酒药物,而本研究显示托吡酯的治疗效果要优于戒酒硫。

托吡酯治疗酒依赖是基于其神经化学活性。乙醇通过与 GABA 相互作用而发挥诸多效应。托吡酯可能通过抑制皮质-中脑边缘多巴胺释放通路,促进 GABA 的激活和抑制谷氨酸作用拮抗酒精对受体的影响<sup>[9]</sup>。托吡酯在药代动力学方面有明显优势:药物能迅速、几乎完全的被吸收,2 h 就能达到血清浓度峰值,药代动力学的影响在药物治疗剂量内与剂量有线性相关;其药物吸收不会受食物影响,可以同食物一起服用,而不会影响药物血清水平;托吡酯同血清蛋白结合率低,因此限制了同其他药物包括酒的相互作用;半衰期接近 21 h;主要通过肾排泄,在体内不需要代谢,不会加重饮酒所致肝酶诱导损伤<sup>[13]</sup>。

基金项目: 国家自然科学基金(项目批准号:31100812)

作者单位: 230022 合肥 安徽省精神卫生防治中心(戴兢,庞良俊)

230032 合肥 安徽医科大学医学心理系(尹良爽,董文文,朱春燕)

## 4 奥卡西平

奥卡西平对患者的副反应较小,分子结构同卡马西平类似,关于奥卡西平应用于酒依赖的研究较少,Koethe等<sup>[14]</sup>发现在50例戒酒患者为期6d的的双盲、随机、安慰剂对照研究中,戒断反应严重程度、对酒的渴求、精神病理学参数、自主神经系统异常程度,以及在氯美噻唑辅助用量上(戒断反应显著时服用),奥卡西平组和安慰剂组差异并不显著。但在另一项研究中发现奥卡西平可能对预防戒酒复饮作用显著:在复饮时间、大量复饮出现时间,保持戒断的患者对酒的渴求方面,奥卡西平组与阿坎酸组差异并不显著<sup>[15]</sup>。阿坎酸目前已被FDA批准用于预防戒酒后的复饮。

## 5 加巴喷丁

Furieri等<sup>[16]</sup>对60例患者接受至少7d的地西洋和维生素戒断治疗后,在基本特征相似条件下,一组予加巴喷丁(300mg/Bid),一组予安慰剂,经过28d的治疗,与安慰剂组相比,加巴喷丁组每天饮酒量、平均酗酒天数明显减少,戒酒天数所占的比例明显增加,加巴喷丁组较安慰剂组在对酒的渴求方面降低更加明显。但更多的研究显示加巴喷丁与安慰剂组相比,对酒依赖患者的渴求度并没有显著影响<sup>[17,18]</sup>,加巴喷丁可能还会加重由酒诱发的心动过速<sup>[18]</sup>。上述研究相似之处在于:患者饮酒同时予加巴喷丁,有较好的耐受性和安全性<sup>[17,18]</sup>。加巴喷丁对酒戒断的作用仍需进一步研究。

加巴喷丁没有成瘾性,分子结构类似于GABA,可以通过独特的药理结构增加脑内GABA量,降低谷氨酸受体<sup>[19]</sup>。与其他抗惊厥药物相比,加巴喷丁不经过肝脏代谢,不同血清蛋白结合,因此可以以非代谢形式通过肾脏排泄,安全性较好。

## 6 结语

药物治疗是对酒依赖者治疗的组成部分,药物治疗有效地缓解戒断症状,有时甚至可挽救生命,苯二氮类药物是治疗酒依赖不可替代性的药物,对于其他药物的研究,有助于更好地为有苯二氮类药物禁忌证的酒依赖患者服务,目前研究较多的集中在抗癫痫类药物。但上述药物用于戒酒治疗的药物机制尚不明确,研究次数较少,研究的样本量偏低,相关研究仍需进行。相关研究需进一步开展,缩短戒断反应周期,减轻患者损伤,以利于患者康复。

## 参考文献

[1] McKeon A, Frye MA, Delanty N. The alcohol withdrawal syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008, 79(8): 854-862.  
[2] Bosshart H. Withdrawal-induced delirium associated with a benzodiazepine switch: a case report. *J Med Case Reports*, 2011, 5(1): 207.  
[3] Leggio L, Kenna GA, Swift RM. New developments for the pharmacological treatment of alcohol withdrawal syndrome. A focus on non-benzodiazepine GABAergic medications. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2008, 32(5): 1106-1117.  
[4] Bjorkqvist SE, Isohanni M, Makela R, et al. Ambulant treatment of alcohol withdrawal symptoms with carbamazepine: a formal multicentre double-blind comparison with placebo. *Acta Psychiatr Scand*, 1976, 53(5): 333-342.

[5] Agricola R, Mazzarino M, Urani R, et al. Treatment of acute alcohol withdrawal syndrome with carbamazepine: a double-blind comparison with tiapride. *J Int Med Res*, 1982, 10(3): 160-165.  
[6] Malcolm R, Myrick H, Rdberts J, et al. The effects of carbamazepine and lorazepam on single versus multiple previous alcohol withdrawals in an outpatient randomized trial. *J General Intern Med*, 2002, 17(5): 349-355.  
[7] Seifert J, Peters E, Jahn K. Treatment of alcohol withdrawal: chlormethiazole vs. carbamazepine and the effect on memory performance—a pilot study. *Addict Biol*, 2004, 9(1): 43-51.  
[8] Barrons R, Roberts N. The role of carbamazepine and oxcarbazepine in alcohol withdrawal syndrome. *J Clin Pharm Ther*, 2010, 35(2): 153-167.  
[9] Piekoszewski W, Florek E, Szpak D, et al. Carbamazepine intoxication in alcohol dependent epileptic patients. *Pharmacol Rep*, 2010, 62(2): 398-404.  
[10] Johnson BA, Ait-Daoud N, Bowden CL, et al. Oral carbamazepine for treatment of alcohol dependence: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2003, 361(9370): 1677-1685.  
[11] Johnson BA, Rosenthal N, Capece JA, et al. Topiramate for treating alcohol dependence: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2007, 298(14): 1641-1651.  
[12] De Sousa AA, De Sousa J, Kapoor H. An open randomized trial comparing disulfiram and topiramate in the treatment of alcohol dependence. *J Subst Abuse Treat*, 2008, 34(4): 460-463.  
[13] Garnett WR. Clinical pharmacology of topiramate: A review. *Epilepsia*, 2000, 41(1): S61-S65.  
[14] Koethe D, Juelicher A, Nolden B, et al. Oxcarbazepine—efficacy and tolerability during treatment of alcohol withdrawal: a double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter pilot study. *Alcohol Clin Exp Res*, 2007, 31(7): 1188-1194.  
[15] Croissant B, Diehl A, Klein O, et al. A pilot study of oxcarbazepine versus acamprosate in alcohol-dependent patients. *Alcohol Clin Exp Res*, 2006, 30(4): 630-635.  
[16] Furieri FA, Nakamura-Palacios EM. Gabapentin reduces alcohol consumption and craving: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*, 2007, 68(11): 1691-1700.  
[17] Bisaga A, Evans SM. The acute effects of gabapentin in combination with alcohol in heavy drinkers. *Drug Alcohol Depend*, 2006, 83: 25-32.  
[18] Myrick H, Anton R, Voronin K, et al. A Double-Blind Evaluation of Gabapentin on Alcohol Effects and Drinking in a Clinical Laboratory Paradigm. *Alcohol Clin Exp Res*, 2007, 31(2): 221-227.  
[19] Bonnet U, Banger M, Leweke FM, et al. Treatment of alcohol withdrawal syndrome with gabapentin. *Pharmacopsychiatry*, 1999, 32: 107-109.