

Сочетание алкогольной зависимости и депрессии: трудности и особенности терапии

А.Е. Николишин, В.В. Шеин, А.Е. Конорева, А.О. Кибитов, А.Г. Гофман

ФБГУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ.

Депрессия встречается у 25–40 % пациентов с алкогольной зависимостью (АЗ). Несмотря на эффективность фармакотерапии при раздельно существующих АЗ и депрессии, применение лекарственных средств при коморбидной патологии недостаточно протестировано и активно изучается. Вариабельность эффекта фармакологических средств на 45–75 % обусловлена генетическими факторами. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) остаются препаратами первой линии и при лечении больных коморбидной АЗ и депрессией. При сочетании с препаратами, блокирующими влечение к алкоголю, СИОЗС увеличивают общую эффективность фармакотерапии. Фармакотерапию следует проводить в рамках комплексного лечения, которое обязательно должно включать психотерапию. Применение фармакогенетического подхода может открыть новые возможности для улучшения подбора и переносимости фармакотерапии и повышения качества жизни пациентов. Для поиска научно-медицинской информации были использованы электронные библиотеки PubMed и eLIBRARY.RU с применением фильтров и ключевых слов. Были изучены данные систематических обзоров, мета-анализов и рандомизированных клинических исследований за последние 20 лет.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: алкогольная зависимость, депрессия, коморбидность, фармакотерапия, фармакогенетика

КОНТАКТ: aenikolishin@gmail.com

Введение

Депрессия встречается у 25–40 % пациентов с алкогольной зависимостью (АЗ) [1–3]. Как неоднократно отмечалось в отечественных и зарубежных публикациях, клинические проявления депрессии, коморбидной с АЗ, имеют существенные отличия от обычной депрессии [4–7]. Качество жизни таких пациентов существенно ниже, чем пациентов при изолированно существующих заболеваниях [8, 9]. При сочетании АЗ и депрессии отмечается более высокий риск совершения суицидальных действий, чем при изолированных заболеваниях [10, 11]. Социальная стигматизация, связанная с психическими расстройствами, трудности в диагностике коморбидной депрессии, особенности течения заболевания и повышенный уровень терапевтической резистентности создают препятствия для достижения необходимой эффективности лечения пациентов с сочетанной патологией [12–14].

В то же время при проведении современных клинических испытаний различных методов и лекарственных средств, используемых при проведении противоалкогольной терапии, пациенты с выявленными аффективными нарушениями исключаются. Аналогичная ситуация возникает и при изучении эффективности антидепрессивной терапии: пациенты с АЗ выбывают из исследования. Таким образом, терапия больных при сочетании АЗ и депрессии является недостаточно изученной.

Наличие депрессии или АЗ удваивает вероятность развития зависимости или аффективной патологии соответственно [15, 16]. Известно, что депрессия может наблюдаться на всех этапах течения АЗ, это объясняется наличием нейрофизиологических и нейрохимических взаимосвязей между депрессией и АЗ [6, 17, 18]. Предполагается, что таким общим

нейрохимическим звеном АЗ и депрессии является дофаминергическая система (ДА) [19].

АЗ может предшествовать депрессии, увеличивая риск ее развития, вероятно, через нейрофизиологические и метаболические изменения, обусловленные воздействием алкоголя [20, 21]. Исследование с участием 6050 человек, проводившееся в течение 12 месяцев, показало, что АЗ повышает риск развития депрессии в 4 раза [22]. В результате 25-летнего проспективного исследования 1055 человек (635 мужчин и 630 женщин) было установлено, что злоупотребление алкоголем и АЗ приводит к увеличению риска развития депрессии [23]. Другое двухлетнее исследование с участием 1369 пациентов показало, что тяжесть алкоголизации является фактором риска возникновения неблагоприятного течения депрессии [24].

В то же время АЗ может являться следствием депрессии. Предположительно, она возникает в результате «самолечения», т. е. употребления алкоголя с целью уменьшения проявления симптомов депрессии и облегчения субъективно тягостного состояния [25, 26]. Различия между первичной и вторичной депрессией важны и влияют на выбор и особенности лечения коморбидной патологии [27].

Структура и тяжесть депрессии, а также ее длительность во многом определяются индивидуальными особенностями, а не только тяжестью и длительностью злоупотребления алкоголем. Тем не менее принято рассматривать депрессию у больных АЗ в зависимости от того состояния, в котором они возникают: в структуре алкогольного абстинентного синдрома, в постинтоксикационном состоянии и во время ремиссии [4]. С учетом современных тенденций к комплексному лечению психических и наркологических заболеваний существует большая потребность в лекарственных средствах и методах,

которые могут одновременно устранять как депрессию, так и АЗ.

Поскольку непосредственный вклад генетических факторов в этиопатогенез депрессии и АЗ значителен (АЗ – 56 %, депрессия – 37 %) [28, 29] и депрессия у пациентов с алкогольной зависимостью связана со специфическим генетическим влиянием [30], актуальными являются фармакогенетические исследования.

Вариабельность эффекта фармакологических средств на 45–75 % обусловлена генетическими факторами [31, 32].

Персонализированная терапия на основе генетического тестирования пациентов имеет широкие перспективы развития. Фармакогенетический подход в психиатрии способствует возможности назначения препарата без предварительного подбора, в оптимальной дозировке с начала лечения, снижению побочных эффектов и улучшению переносимости, оценке индивидуальных эффектов комбинированного приема препаратов, преодолению терапевтической резистентности и повышению качества жизни пациентов [33, 32].

Целью настоящего обзора является анализ актуальных данных о современных методах и особенностях терапии больных с сочетанной патологией – АЗ и депрессией, а также обзор новых лекарственных препаратов, эффективность которых активно изучается.

Для поиска научно-медицинской информации были использованы электронная база данных PubMed (Publications in Medicine) и научная электронная библиотека eLIBRARY.RU. При поиске были применены фильтры по типу статей: «систематические обзоры», «мета-анализы», «рандомизированные клинические исследования», и по дате публикации: «последние 20 лет». При поиске использовались ключевые слова «алкогольная зависимость», «депрессия», международные непатентованные названия лекарственных препаратов и логические операторы AND и OR.

Алкогольный абстинентный синдром и депрессия

Депрессивные проявления входят в структуру алкогольного абстинентного синдрома независимо от наличия или отсутствия коморбидной патологии и коррелируют с тяжестью соматоневрологических расстройств и нарушений сна [34]. В данном случае они представляют не самостоятельную нозологическую форму, а скорее отдельные симптомы [35]. Однако если депрессивные проявления сохраняются в течение 10–14 дней, когда соматовегетативные расстройства уже исчезли, речь идет обычно о коморбидной депрессии [26]. Развернутые проявления алкогольного абстинентного синдрома возникают только тогда, когда суточная дозировка крепких спиртных напитков становится выше 500 мл, а длительность ежедневного злоупотребления алкоголем превышает 3 дня [4]. У пациентов с сочетанием АЗ и депрессии рост суточных дозировок спиртных напитков происходит быстрее и алкогольный абстинентный синдром формируется раньше [26].

При купировании алкогольного абстинентного синдрома используют те же препараты, что и при лечении пациентов без коморбидной депрессии. Поскольку алкоголь имеет перекрестную толерантность с бензодиазепинами, последние можно применять для облегчения алкогольного абстинентного синдрома в качестве препаратов первой линии, особенно с учетом необходимости уменьшить тревогу и предупредить возникновение делирия [4, 36, 37]. Исследований для выявления преимуществ и недостатков различных бензодиазепинов, используемых для детоксикации при алкогольном абстинентном синдроме, не проводилось. Можно предположить, что препаратами выбора являются бензодиазепины с длительным периодом полураспада, поскольку более короткий период полураспада может быть препятствием для дальнейшей мягкой отмены препарата. К препаратам с длительным периодом относят феназепам, диазепам и хлордиазепоксид.

Однако у пациентов с заболеваниями печени или у больных пожилого возраста целесообразно использовать лоразепам и оксазепам при проведении детоксикации, несмотря на короткий период полураспада этих препаратов. Это связано с тем, что они подвергаются глюкуронированию и не образуют активных метаболитов, поэтому риск развития токсичности при проведении детоксикации может быть ниже, чем при назначении других бензодиазепинов [38].

Как известно, алкоголь приводит к обезвоживанию, поэтому целесообразно проводить регидратацию изотоническими растворами с целью восполнения потери жидкости и электролитов (с контролем кислотно-основного состояния, водно-электролитного обмена и витальных показателей при внутривенном капельном введении плазмозамещающих растворов). Также для учета риска формирования синдрома Гайе – Вернике у больных алкогольной зависимостью необходимо назначать тиамин.

Несмотря на то что существуют данные об эффективности противосудорожных средств в отношении проявлений алкогольного абстинентного синдрома, авторы мета-анализа 56 исследований с 4076 участниками отмечают, что достаточных доказательств эффективности применения противосудорожных препаратов в этом случае нет. При этом предполагается, что карбамазепин может быть более эффективным при устранении некоторых проявлений алкогольного абстинентного синдрома по сравнению с бензодиазепинами [39]. Однако в случае одновременного назначения с бензодиазепинами карбамазепин может индуцировать изоферменты цитохрома Р450 в печени, что ведет к снижению концентрации бензодиазепинов, в том числе диазепама, хлордиазепоксида, бромдигидрохлорфенилбензодиазепамина, а это, наоборот, приводит к утяжелению синдрома отмены [40–42].

Антипсихотики не облегчают течение алкогольного абстинентного синдрома и не влияют на тягу к алкоголю, что показано в мета-анализе 13 двойных слепых исследований с 1593 участниками [43]. Мета-анализ девяти проспективных контролируемых исследований показал, что бензодиазепины более

эффективны, чем антипсихотики, в качестве препаратов, уменьшающих продолжительность делирия и сокращающих смертность от него [44].

Для алкогольного абстинентного синдрома характерно наличие нарушений сна. Для их устранения целесообразно применять агомелатин или тразодон в малых дозах [45, 46].

Ранее в большинстве зарубежных стран использовали последовательный подход при терапии АЗ, сочетающейся с депрессией, когда антидепрессивная терапия осуществлялась после купирования алкогольного абстинентного синдрома. Это было связано с отсутствием современных антидепрессантов и риском развития холинолитического делирия в случае назначения трициклических антидепрессантов (ТЦА). В настоящее время параллельное проведение купирования алкогольного абстинентного синдрома и назначение антидепрессивной терапии в случае коморбидной патологии оправдано [4, 47].

Постабстинентный период и депрессия

В зарубежных исследованиях при оценке эффективности фармакотерапии больных АЗ, в том числе и с сопутствующей депрессией, от пациентов не требуется воздерживаться от употребления алкоголя. При этом оценивается количество употребляемого больным алкоголя. Достоверное снижение его количества считается показателем эффективности терапии. Уменьшение количества употребляемого алкоголя напрямую соотносится с патологическим влечением к алкоголю – важнейшим признаком алкогольной зависимости. Оценка выраженности патологического влечения часто используется в отечественных исследованиях, посвященных эффективности терапии при болезнях зависимости [17, 48].

Особенности выбора психофармакотерапии при изолированно существующих АЗ или депрессии широко известны [4, 49]. Предполагается, что чем больше антидепрессант уменьшает тяжесть депрессии, тем больше он снижает употребление алкоголя [50]. В то же время применение многих антидепрессантов, в том числе селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ТЦА, эффективных при наличии депрессии, не обнаруживает убедительных доказательств того, что они снижают влечение к алкоголю или уменьшают его потребление.

Тем не менее эффективность некоторых антидепрессантов в отношении уменьшения аффективных нарушений и потребления алкоголя при коморбидном заболевании была оценена в ряде рандомизированных клинических исследований.

Одним из активно исследовавшихся препаратов для лечения алкогольной зависимости, сочетающейся с депрессией, является сертралин – ингибитор обратного захвата серотонина и дофамина (СИОЗСД). Сертралин – один из самых сильных ингибиторов обратного захвата дофамина среди антидепрессантов [51, 52]. Предполагается, что система подкрепления, включающая мезокортиколимбическую ДА, является патофизиологическим субстратом

зависимости от психоактивных веществ [53]. Да-нейромедиаторные механизмы системы подкрепления могут также быть вовлечены и в формирование депрессий [19, 54–56]. Было показано, что монотерапия сертралином или терапия сертралином в сочетании с налтрексоном уменьшает выраженность симптомов депрессии, сокращает потребление алкоголя и замедляет развитие рецидива злоупотребления алкоголем [57, 58]. Эффективность сертралина при коморбидной патологии может зависеть от вариантов генотипа 5-HTTLPR – полиморфизма гена SLC6A4, кодирующего транспортер серотонина (SERT), особенно у пациентов с поздним началом формирования АЗ (после 25 лет) [59, 60].

Ряд исследований показал эффективность флуоксетина при терапии больных коморбидной депрессией и АЗ. В одном из исследований оказалось, что препарат уменьшал тяжесть симптомов депрессии и снижал потребление алкоголя [61]. В двух других рандомизированных исследованиях было установлено, что уменьшались только депрессивные проявления и не было влияния на количество потребляемого алкоголя [62, 63]. Возможно, разные результаты исследований могут быть обусловлены дозой флуоксетина. В терапевтических дозах флуоксетин не ингибирует обратный захват норадреналина и дофамина, но в высоких дозах (60–80 мг) он активирует 5-HT_{2C}-рецепторы и ингибирует обратный захват норадреналина и дофамина в некоторых областях мозга, в частности, в префронтальной коре головного мозга, гипоталамусе и голубом пятне – важных частях системы подкрепления, играющей ведущую роль в развитии болезней зависимости. Это показано в исследованиях, проведенных на лабораторных мышах [64–67]. Дальнейшее изучение эффективности флуоксетина в высоких дозах, возможно, раскроет новые терапевтические возможности лечения больных, у которых алкогольная зависимость сочетается с депрессией.

При сочетании алкогольной зависимости и депрессии была оценена эффективность назначения эсциталопрама – S-энантиомера циталопрама, высокоселективного ингибитора обратного захвата серотонина и эффективного антидепрессанта, и установлена вероятность устранения депрессии [68, 69]. В нескольких рандомизированных клинических исследованиях эффективности назначения эсциталопрама больным депрессией и АЗ отмечался выраженный антидепрессивный эффект препарата, но количество потребляемого алкоголя не уменьшалось [70–72].

Сходные результаты были получены в результате изучения эффективности ТЦА. Установлено, что они уменьшают выраженность депрессивных проявлений, однако нет достоверных данных об уменьшении потребления алкоголя. В одном из рандомизированных исследований были получены данные об эффективности воздействия мirtазапина и amitриптилина на депрессию и на тягу к алкоголю. Исследователи отмечают, что нет существенных различий в эффективности лечения между группой больных, получавших мirtазапин, и группой больных, получавших amitриптилин [73].

Дисульфирам, налтрексон и акампросат используются для лечения больных АЗ, сочетающейся с депрессией. Они достоверно снижают количество потребляемого алкоголя и вероятность возобновления злоупотребления им [74–77].

Дисульфирам является ингибитором фермента ацетальдегиддегидрогеназы, в случае совместного употребления этого препарата и алкоголя возникает острая интоксикация (дисульфирам-этаноловая реакция) с тахикардией, одышкой, слабостью, покраснением кожных покровов. Этот эффект, с предварительным обязательным информированием пациента и психотерапевтическим воздействием, используется при проведении сенсibiliзирующей терапии [4]. Было показано, что дисульфирам ингибирует дофамин-бета-гидроксилазу (DBH), фермент, который катализирует превращение дофамина в норадреналин [78]. Это свойство препарата используется для лечения зависимости от кокаина [79] и предположительно может иметь значение при терапии алкогольной и других видов зависимости. Отмечено, что эффективность применения дисульфирама может зависеть от полиморфизма гена DBH [80, 81].

Налтрексон является конкурентным антагонистом μ -опиоидных и в меньшей степени κ - и σ -опиоидных рецепторов. Эндогенная опиоидная система функционально связана с ДА-нейромедиацией в целом и особенно с ДА-мезокортиколимбической системой. Предполагается, что налтрексон способен модулировать работу этой системы и способствует снижению потребления алкоголя пациентами с АЗ [82]. Несмотря на существовавшую ранее гипотезу о том, что налтрексон может вызывать симптомы депрессии и дисфорию, исследование с участием 80 пациентов, зависимых от опиатов, переведенных с метадоновой заместительной терапии на налтрексон со скринингом по шкале депрессии Бека на 1, 2, 3 и 6-й месяцах терапии, не подтвердило это предположение [83]. Наоборот, в ряде исследований была отмечена слабая антидепрессивная эффективность малых доз налтрексона, которая нуждается в дальнейшем изучении [84, 85].

Механизм действия акампросата выяснен недостаточно. Предположительно его эффективность связана со способностью изменять функциональную активность нескольких нейромедиаторных систем, в частности глутаматергическую и ГАМК-ергическую. В изученной нами выборке публикаций данные о влиянии акампросата на депрессию отсутствовали.

В некоторых мета-анализах и систематических обзорах отмечается недостаточная эффективность дисульфирама, налтрексона и акампросата при лечении больных АЗ. [86, 87]. Данные об эффективности терапии дисульфирамом больных депрессией и АЗ в отечественной и зарубежной литературе отсутствуют.

В настоящее время активно изучается эффективность комбинаций антидепрессантов группы СИОЗС с препаратами, подавляющими влечение к опьянению, изучается эффект комбинации сертралина и налтрексона [58, 88], акампросата и эсциталопра-

ма [89], эсциталопрама и налтрексона [90, 91]. Большинство этих исследований подтверждают большую эффективность комбинации двух типов препаратов в отношении сочетания депрессии и АЗ, чем при монотерапии.

Одним из перспективных препаратов является ондансетрон – избирательный антагонист серотониновых рецепторов 5HT₃, он изучается как самостоятельное средство, назначаемое для снижения патологического влечения к алкоголю, так и в комбинации с сертралином. Установлена эффективность как самого препарата, так и его комбинации с сертралином. Подчеркивается, что она зависит от варианта полиморфизма промоторной зоны 5-HTTLPR – гена, кодирующего транспортер серотонина (SERT) [92–94].

Исследуется эффективность назначения антиконвульсантов при сочетании АЗ и депрессии. Некоторые из препаратов, например, топирамат, габапентин и зонисамид, оказались эффективными по данным ряда исследований [95–98]. Однако на данном этапе исследований нет достаточных доказательств, подтверждающих обоснованность применения противосудорожных препаратов при лечении больных АЗ, сочетающейся с депрессией [99, 100].

Актуальными являются фармакогенетические исследования, однако многовариантность фенотипа АЗ и депрессии затрудняет их проведение [101]. Близнецовые исследования показывают, что скрытые генетические факторы пересекаются с коморбидными психическими расстройствами, в частности, в 6,8 % случаев между АЗ и депрессией [102]. Гены, кодирующие 5-HT1, 5-HT3-рецепторы и транспортер серотонина (SLC6A4, 5-HTTLPR), предположительно играют роль в развитии АЗ, депрессии и их сочетания и имеют важное фармакогенетическое значение, поскольку эти рецепторы и транспортер являются фармакологическими мишенями для антидепрессантов и препаратов, назначаемых с целью снижения патологического влечения к алкоголю, в том числе и активно исследуемых [103–105]. В систематическом обзоре отмечено, что полиморфизмы генов дофаминовых рецепторов типа 1 и типа 4, транспортера дофамина, дофамин-бета-гидроксилазы, ANKK1 смягчают эффекты фармакотерапии у пациентов с АЗ, а также у пациентов с зависимостью от опиоидов и кокаина [106].

Ряд генов, кодирующих изоферменты семейства цитохрома P-450, имеет высокую степень полиморфизма. Это влияет на метаболизм СИОЗС, скорость их биотрансформации и элиминации, что может влиять на показатели эффективности и безопасности применения этой группы антидепрессантов. При назначении СИОЗС (циталопрам, эсциталопрам, флуоксетин, флувоксамин, пароксетин, венлафаксин и др.) и ТЦА (амитриптилин, клонипрамин, имипрамин и др.) при наличии генотипа «медленного» метаболизатора CYP2D6 и в ряде случаев генотипа «медленного» метаболизатора CYP2C19 необходим контроль дозы антидепрессанта, учет возможности взаимодействия препаратов и наблюдение клинического фармаколога [107].

Психотерапия является одним из распространенных и эффективных методов для лечения больных с сочетанием АЗ и депрессии. В ряде исследований показана эффективность когнитивно-поведенческой психотерапии (КБТ) у таких больных [108, 109]. Так, в одной из работ отмечалось более существенное уменьшение симптомов депрессии и количества потребляемого алкоголя при терапии сертралином в сочетании с КБТ, чем при монотерапии сертралином [57]. В мета-анализе, включающем 1721 пациента, проанализирована эффективность сочетания когнитивно-поведенческого подхода и мотивационного интервью. В ходе работы зафиксированы значимые положительные эффекты в терапии депрессии, сочетающейся с АЗ. Стоит отметить, что первоначальный положительный эффект сказывался прежде всего на редукции депрессивной симптоматики, а уже во вторую очередь снижалось количество потребляемого алкоголя [110]. Однако применение психотерапевтических методик зачастую ограничено из-за того, что невозможно мотивировать больных на лечение в связи с их личностными особенностями и сформировавшимися стойкими установками против психотерапевтического вмешательства.

Таким образом, учитывая хорошую переносимость, малое количество побочных эффектов и относительную безопасность при передозировке, СИОЗС в комбинации со средствами, назначаемыми для снижения влечения к алкоголю, можно рассматривать как препараты первой линии выбора для терапии больных, у которых АЗ сочетается с депрессией.

Очевидно, что в случае сочетания АЗ и депрессии в качестве поддерживающей терапии целесообразно назначать и антидепрессант, и одно из средств,

назначаемых для снижения влечения к алкоголю [38]. Важное значение имеют реабилитационные программы, в особенности для тех пациентов, у которых имеются выраженные изменения личности и интенсивное первичное влечение к алкоголю. Эти программы могут осуществляться путем участия больного в работе терапевтических сообществ или в специальных реабилитационных центрах с длительным пребыванием [4].

В целом лечение больных с сочетанием депрессии и АЗ является сложной клинической проблемой. Несмотря на эффективность фармакотерапии при отдельно существующих депрессии и АЗ, применение лекарственных средств при коморбидной патологии изучено недостаточно. Антидепрессанты обладают умеренной эффективностью при устранении депрессивных симптомов, но менее эффективны в отношении уменьшения интенсивности патологического влечения к алкоголю. Это свидетельствует о том, что их влияние на настроение мало сказывается на влечении к алкоголю. Результаты многочисленных исследований использования комбинации антидепрессантов и препаратов, подавляющих влечение к алкоголю, противоречивы. Тем не менее СИОЗС остаются препаратами первой линии также при лечении больных коморбидной АЗ и депрессией. При сочетании с препаратами, блокирующими влечение к алкоголю, СИОЗС увеличивают общую эффективность фармакотерапии. Использование фармакогенетического подхода может дать новые возможности для улучшения подбора и переносимости фармакотерапии и повышения качества жизни пациентов, одновременно страдающих АЗ и депрессией.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Anthenelli R.M., Schuckit M.A. Affective and anxiety disorders and alcohol and drug dependence: Diagnosis and treatment // J Addict Dis. – 1993. – Vol. 12, No. 3. – P. 73–87.
2. Davis L.L., Rush J.A., Wisniewski S.R., Rice K., Cassano P., Jewell M.E., Biggs M.M., Shores-Wilson K., Balasubramani G.K., Husain M.M., Quitkin F.M., McGrath P.J. Substance use disorder comorbidity in major depressive disorder: an exploratory analysis of the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression cohort // Compr Psychiatry. – 2005. – Vol. 46, No. 2. – P. 81–89.
3. Kessler R.C., Nelson C.B., McGonagle K.A. The epidemiology of co-occurring addictive and mental disorders: implications for prevention and service utilization // Am J Orthopsychiatry. – 1996. – Vol. 66, No. 1. – P. 17–31.
4. Гофман А.Г. Клиническая наркология. – 2-е изд. – М.: ООО «Издательство "Медицинское информационное агентство"», 2017. – С. 122–163.
5. Anthenelli R.M. Focus on: comorbid mental health disorders // Alcohol Res Health. – 2010. – Vol. 33, No. 1–2. – P. 109–117.
6. Sher L., Stanley B.H., Harkavy-Friedman J.M., Carballo J.J., Arendt M., Brent D.A., Sperling D., Lizardi D., Mann J.J., Oquendo M.A. Depressed patients with co-occurring alcohol use disorders: a unique patient population // J Clin Psychiatry. – 2008. – Vol. 69, No. 6. – P. 907–915.
7. Weissman M.M., Roger C.B., Canino G.J., Faravelli C., Greenwald S., Hwu H.G., Joyce P.R., Karam E.G., Lee C.K., Lellouch J., Lépine J.P., Newman S.C., Rubio-Stipec M., Wells J.E., Wickramaratne P.J., Wittchen H., Yeh E.K. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder // JAMA. – 1996. – Vol. 276, No. 4. – P. 293–299.
8. Levola J., Aalto M., Holopainen A., Cieza A., Pitkänen T. Health-related quality of life in alcohol dependence: a systematic literature review with a specific focus on the role of depression and other psychopathology // Nord J Psychiatry. – 2014. – Vol. 68, No. 6. – P. 369–384.
9. Saatcioglu O., Yapici A., Cakmak D. Quality of life, depression and anxiety in alcohol dependence // Drug and Alcohol Review. – 2008. – Vol. 27, No. 1. – P. 83–90.
1. Anthenelli R.M., Schuckit M.A. Affective and anxiety disorders and alcohol and drug dependence: Diagnosis and treatment // J Addict Dis. – 1993. – Vol. 12, No. 3. – P. 73–87.
2. Davis L.L., Rush J.A., Wisniewski S.R., Rice K., Cassano P., Jewell M.E., Biggs M.M., Shores-Wilson K., Balasubramani G.K., Husain M.M., Quitkin F.M., McGrath P.J. Substance use disorder comorbidity in major depressive disorder: an exploratory analysis of the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression cohort // Compr Psychiatry. – 2005. – Vol. 46, No. 2. – P. 81–89.
3. Kessler R.C., Nelson C.B., McGonagle K.A. The epidemiology of co-occurring addictive and mental disorders: implications for prevention and service utilization // Am J Orthopsychiatry. – 1996. – Vol. 66, No. 1. – P. 17–31.
4. Гофман А.Г. Клиническая наркология. – 2-е изд. – М.: ООО «Издательство "Медицинское информационное агентство"», 2017. – С. 122–163.
5. Anthenelli R.M. Focus on: comorbid mental health disorders // Alcohol Res Health. – 2010. – Vol. 33, No. 1–2. – P. 109–117.
6. Sher L., Stanley B.H., Harkavy-Friedman J.M., Carballo J.J., Arendt M., Brent D.A., Sperling D., Lizardi D., Mann J.J., Oquendo M.A. Depressed patients with co-occurring alcohol use disorders: a unique patient population // J Clin Psychiatry. – 2008. – Vol. 69, No. 6. – P. 907–915.
7. Weissman M.M., Roger C.B., Canino G.J., Faravelli C., Greenwald S., Hwu H.G., Joyce P.R., Karam E.G., Lee C.K., Lellouch J., Lépine J.P., Newman S.C., Rubio-Stipec M., Wells J.E., Wickramaratne P.J., Wittchen H., Yeh E.K. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder // JAMA. – 1996. – Vol. 276, No. 4. – P. 293–299.
8. Levola J., Aalto M., Holopainen A., Cieza A., Pitkänen T. Health-related quality of life in alcohol dependence: a systematic literature review with a specific focus on the role of depression and other psychopathology // Nord J Psychiatry. – 2014. – Vol. 68, No. 6. – P. 369–384.
9. Saatcioglu O., Yapici A., Cakmak D. Quality of life, depression and anxiety in alcohol dependence // Drug and Alcohol Review. – 2008. – Vol. 27, No. 1. – P. 83–90.

10. Cornelius J.R., Salloum I.M., Mezzich J., Cornelius M.D., Fabrega H. Jr., Ehler J.G., Ulrich R.F., Thase M.E., Mann J.J. Disproportionate suicidality in patients with comorbid major depression and alcoholism // *Am J Psychiatry*. – 1995. – Vol. 152, Iss. 3. – P. 358–364.
11. Sher L., Oquendo M.A., Galfalvy H.C., Grunebaum M.F., Burke A.K., Zalsman G., Mann J.J. The relationship of aggression to suicidal behavior in depressed patients with a history of alcoholism // *Addict Behav.* – 2005. – Vol. 30, Iss. 6. – P. 1144–1153.
12. Forty L., Smith D., Jones L., Jones I., Caesar S., Cooper C., Fraser C., Gordon-Smith K., Hyde S., Farmer A., McGuffin P., Craddock N. Clinical differences between bipolar and unipolar depression // *The British Journal of Psychiatry*. – 2008. – Vol. 192, No. 5. – P. 388–389.
13. Pringuey D., Chenikh F., Lunacek S., Giordana B., Fakra E., Belzeaux R., Adida M., Azorin J.M. Comorbidity of affective disorders and alcohol use disorder // *L'Encéphale*. – 2014. – Vol. 40, No. 3. – P. 3–7.
14. Schomerus G., Lucht M., Holzinger A., Matschinger H., Carta M.G., Angermeyer M.C. The Stigma of alcohol dependence compared with other mental disorders: a review of population studies // *Alcohol Alcohol.* – 2011. – Vol. 46, No. 2. – P. 105–112.
15. Boden J.M., Fergusson D.M. Alcohol and depression // *Addiction*. – 2011. – Vol. 106, Iss. 5. – P. 906–914.
16. Gilman S.E., Abraham H.D. A longitudinal study of the order of onset of alcohol dependence and major depression // *Drug Alcohol Depend.* – 2001. – Vol. 63, Iss. 3. – P. 277–286.
17. Алтшулер В. Б. Патологическое влечение к алкоголю. – М.: Имидж, 1994. – С. 34–37.
18. Мосолов С.Н. Современные биологические гипотезы рекуррентной депрессии (обзор) // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. – 2012. – Т. 112, № 11–2. – С. 29–40.
19. Николишин А.Е., Гофман А.Г., Кибитов А.О. Алкогольная зависимость и депрессия: дофаминовая нейромедиация как ключ к изучению коморбидности // *Наркология*. – 2016. – № 8. – С. 80–87.
20. Меликсетян А.С. Роль факторов, способствующих развитию рецидивов хронического алкоголизма у больных с короткими и длительными ремиссиями // *Наркология*. – 2011. – Т. 10, № 1 (109). – С. 75–81.
21. Cleare A.J., Lena J.R. Biological Models of Unipolar Depression // *The Wiley-Blackwell Handbook of Mood Disorders*. – Wiley-Blackwell, 2013. – P. 39–55.
22. Hasin D.S., Grant B.F. Major depression in 6050 former drinkers: association with past alcohol dependence // *Archives of General Psychiatry*. – 2002. – Vol. 59, No. 9. – P. 794–800.
23. Fergusson D.M., Boden J.M., Horwood L.J. Tests of causal links between alcohol abuse or dependence and major depression // *Archives of General Psychiatry*. – 2009. – Vol. 66, No. 3. – P. 260–266.
24. Boschloo L., Vogelzangs N., van den Brink W., Smit J.H., Veltman D.J., Beekman A.T., Penninx B.W. Alcohol use disorders and the course of depressive and anxiety disorders // *Br J Psychiatry*. – 2012. – Vol. 200, No. 6. – P. 476–484.
25. Гофман А.Г., Ойфе И.А. Алкоголизм и эндогенные депрессии // *Депрессии и коморбидные расстройства: монография / под ред. проф. А.Б. Смулевича*. – М., 1997. – С. 124–136.
26. Гофман А.Г. Эндогенные депрессивные состояния и злоупотребление алкоголем // *Вопросы наркологии*. – 2014. – № 3. – С. 120–126.
27. Brady K.T., Verduin M.L., Tolliver B.K. Treatment of patients comorbid for addiction and other psychiatric disorders // *Curr Psychiatry Rep.* – 2007. – Vol. 9, No. 5. – P. 374–380.
28. Bienvenu O.J., Davydova D.S., Kendler K.S. Psychiatric “diseases” versus behavioral disorders and degree of genetic influence // *Psychol Med.* – 2011. – Vol. 41, Iss. 1. – P. 33–40.
29. Ducci F., Goldman D. Genetic approaches to addiction: genes and alcohol // *Addiction*. – 2008. – Vol. 103, Iss. 9. – P. 1414–1428.
30. Kertes D.A., Kalsi G., Prescott C.A., Kuo P.H., Patterson D.G., Walsh D., Kendler K.S., Riley B.P. Neurotransmitter and neuromodulator genes associated with a history of depressive symptoms in individuals with alcohol dependence // *Alcohol Clin Exp Res.* – 2011. – Vol. 35, Iss. 3. – P. 496–505.
31. Kalow W., Tang B.K., Endrenyi L. Hypothesis: comparisons of inter- and intra-individual variations can substitute for twin studies in drug research // *Pharmacogenetics*. – 1998. – Vol. 8, No. 4. – P. 283–289.
32. Кибитов А.О., Иващенко Д.В., Сычев Д.А. Фармакогенетический подход к повышению эффективности и безопасности антипсихотической фармакотерапии шизофрении // *Современная терапия психических расстройств*. – 2017. – № 1. – С. 2–13.
33. Crettol S., de Leon J., Hiemke C., Eap C.B. Pharmacogenomics in psychiatry: from therapeutic drug monitoring to genomic medicine // *Clin Pharmacol Ther.* – 2014. – Vol. 95, No. 3. – P. 254–257.
34. Крылов Е.Н. Депрессивные расстройства у больных алкогольной зависимостью // *Наркология*. – 2004. – Т. 3, № 4. – С. 42–49.
35. Almeida-Filho N., Lessa I., Magalhaes L., Araujo M.J., Aquino E., de Jesus M.J. Co-occurrence patterns of anxiety, depression and alcohol use disorders // *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. – 2007. – Vol. 257, Iss. 7. – P. 423–431.
36. Amato L., Minozzi S., Vecchi S., Davoli M. Benzodiazepines for alcohol withdrawal // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2010. – Iss. 3, Art. No. CD005063.
37. Schaefer T.J., Hafner J.W. Are benzodiazepines effective for alcohol withdrawal? // *Ann Emerg Med.* – 2013. – Vol. 62, Iss. 1. – P. 34–35.
38. Шцатберг А.Ф., Коил Д.О., ДеБаттиста Ч. Руководство по клинической психофармакологии / пер. с англ., под общ. ред. акад. Смулевича А.Б., проф. Иванова С.В. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – С. 473–479.
39. Minozzi S., Amato L., Vecchi S., Davoli M. Anticonvulsants for alcohol withdrawal // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2010. – Iss. 3, Art. No. CD005064.
10. Cornelius J.R., Salloum I.M., Mezzich J., Cornelius M.D., Fabrega H. Jr., Ehler J.G., Ulrich R.F., Thase M.E., Mann J.J. Disproportionate suicidality in patients with comorbid major depression and alcoholism // *Am J Psychiatry*. – 1995. – Vol. 152, Iss. 3. – P. 358–364.
11. Sher L., Oquendo M.A., Galfalvy H.C., Grunebaum M.F., Burke A.K., Zalsman G., Mann J.J. The relationship of aggression to suicidal behavior in depressed patients with a history of alcoholism // *Addict Behav.* – 2005. – Vol. 30, Iss. 6. – P. 1144–1153.
12. Forty L., Smith D., Jones L., Jones I., Caesar S., Cooper C., Fraser C., Gordon-Smith K., Hyde S., Farmer A., McGuffin P., Craddock N. Clinical differences between bipolar and unipolar depression // *The British Journal of Psychiatry*. – 2008. – Vol. 192, No. 5. – P. 388–389.
13. Pringuey D., Chenikh F., Lunacek S., Giordana B., Fakra E., Belzeaux R., Adida M., Azorin J.M. Comorbidity of affective disorders and alcohol use disorder // *L'Encéphale*. – 2014. – Vol. 40, No. 3. – P. 3–7.
14. Schomerus G., Lucht M., Holzinger A., Matschinger H., Carta M.G., Angermeyer M.C. The Stigma of alcohol dependence compared with other mental disorders: a review of population studies // *Alcohol Alcohol.* – 2011. – Vol. 46, No. 2. – P. 105–112.
15. Boden J.M., Fergusson D.M. Alcohol and depression // *Addiction*. – 2011. – Vol. 106, Iss. 5. – P. 906–914.
16. Gilman S.E., Abraham H.D. A longitudinal study of the order of onset of alcohol dependence and major depression // *Drug Alcohol Depend.* – 2001. – Vol. 63, Iss. 3. – P. 277–286.
17. Al'tshuler V. B. Patologicheskoe vlechenie k alkogolyu. – M.: Imidzh, 1994. – S. 34–37.
18. Mosolov S.N. Sovremennyye biologicheskie gipotezy rekurrentnoy depressii (obzor) // *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. – 2012. – T. 112, № 11–2. – S. 29–40.
19. Nikolishin A.E., Gofman A.G., Kibitov A.O. Alkogol'naya zavisimost' i depressiya: dofaminovaya neiromeditsiya kak klyuch k izucheniyu komorbidnosti // *Narkologiya*. – 2016. – № 8. – S. 80–87.
20. Meliksetyan A.S. Rol' faktorov, sposobstvuyushchikh razvitiyu retsidivov khronicheskogo alkogolizma u bol'nykh s korotkimi i dlitel'nymi remissiyami // *Narkologiya*. – 2011. – T. 10, № 1 (109). – S. 75–81.
21. Cleare A.J., Lena J.R. Biological Models of Unipolar Depression // *The Wiley-Blackwell Handbook of Mood Disorders*. – Wiley-Blackwell, 2013. – P. 39–55.
22. Hasin D.S., Grant B.F. Major depression in 6050 former drinkers: association with past alcohol dependence // *Archives of General Psychiatry*. – 2002. – Vol. 59, No. 9. – P. 794–800.
23. Fergusson D.M., Boden J.M., Horwood L.J. Tests of causal links between alcohol abuse or dependence and major depression // *Archives of General Psychiatry*. – 2009. – Vol. 66, No. 3. – P. 260–266.
24. Boschloo L., Vogelzangs N., van den Brink W., Smit J.H., Veltman D.J., Beekman A.T., Penninx B.W. Alcohol use disorders and the course of depressive and anxiety disorders // *Br J Psychiatry*. – 2012. – Vol. 200, No. 6. – P. 476–484.
25. Gofman A.G., Oife I.A. Alkogolizm i endogennyye depressii // *Depressii i komorbidnyye rasstroystva: monografiya / pod red. prof. A.B. Smulevicha*. – M., 1997. – S. 124–136.
26. Gofman A.G. Endogennyye depressivnyye sostoyaniya i zloupotrebleniye alkogolem // *Voprosy narkologii*. – 2014. – № 3. – S. 120–126.
27. Brady K.T., Verduin M.L., Tolliver B.K. Treatment of patients comorbid for addiction and other psychiatric disorders // *Curr Psychiatry Rep.* – 2007. – Vol. 9, No. 5. – P. 374–380.
28. Bienvenu O.J., Davydova D.S., Kendler K.S. Psychiatric “diseases” versus behavioral disorders and degree of genetic influence // *Psychol Med.* – 2011. – Vol. 41, Iss. 1. – P. 33–40.
29. Ducci F., Goldman D. Genetic approaches to addiction: genes and alcohol // *Addiction*. – 2008. – Vol. 103, Iss. 9. – P. 1414–1428.
30. Kertes D.A., Kalsi G., Prescott C.A., Kuo P.H., Patterson D.G., Walsh D., Kendler K.S., Riley B.P. Neurotransmitter and neuromodulator genes associated with a history of depressive symptoms in individuals with alcohol dependence // *Alcohol Clin Exp Res.* – 2011. – Vol. 35, Iss. 3. – P. 496–505.
31. Kalow W., Tang B.K., Endrenyi L. Hypothesis: comparisons of inter- and intra-individual variations can substitute for twin studies in drug research // *Pharmacogenetics*. – 1998. – Vol. 8, No. 4. – P. 283–289.
32. Kibitov A.O., Ivashchenko D.V., Sychev D.A. Farmakogeneticheskii podkhod k povysheniyu effektivnosti i bezopasnosti antipsikhoticheskoi farmakoterapii shizofrenii // *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv*. – 2017. – № 1. – S. 2–13.
33. Crettol S., de Leon J., Hiemke C., Eap C.B. Pharmacogenomics in psychiatry: from therapeutic drug monitoring to genomic medicine // *Clin Pharmacol Ther.* – 2014. – Vol. 95, No. 3. – P. 254–257.
34. Krylov E.N. Depressivnyye rasstroystva u bol'nykh alkogol'noy zavisimost'yu // *Narkologiya*. – 2004. – T. 3, № 4. – S. 42–49.
35. Almeida-Filho N., Lessa I., Magalhaes L., Araujo M.J., Aquino E., de Jesus M.J. Co-occurrence patterns of anxiety, depression and alcohol use disorders // *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. – 2007. – Vol. 257, Iss. 7. – P. 423–431.
36. Amato L., Minozzi S., Vecchi S., Davoli M. Benzodiazepines for alcohol withdrawal // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2010. – Iss. 3, Art. No. CD005063.
37. Schaefer T.J., Hafner J.W. Are benzodiazepines effective for alcohol withdrawal? // *Ann Emerg Med.* – 2013. – Vol. 62, Iss. 1. – P. 34–35.
38. Shatsberg A.F., Koil D.O., DeBattista Ch. Rukovodstvo po klinicheskoy psikhofarmakologii / per. s angl., pod obshch. red. akad. Smulevicha A.B., prof. Ivanova S.V. – M.: MEDpress-inform, 2013. – S. 473–479.
39. Minozzi S., Amato L., Vecchi S., Davoli M. Anticonvulsants for alcohol withdrawal // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2010. – Iss. 3, Art. No. CD005064.

40. Griffin C.E., Kaye A.M., Bueno F.R., Kaye A.D. Benzodiazepine pharmacology and central nervous system-mediated effects // *Ochsner J.* – 2013. – Vol. 13, No. 2. – P. 214–223.
41. Spina E., Pisani F., Perucca E. Clinically significant pharmacokinetic drug interactions with carbamazepine. An update // *Clin Pharmacokinet.* – 1996. – Vol. 31, No. 3. – P. 198–214.
42. Клиническая фармакология / под ред. В.Г. Кукеса. – М: GEOTAR-Media, 2004. – С. 759–771.
43. Kishi T., Sevy S., Chekuri R., Correll C.U. Antipsychotics for primary alcohol dependence: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled trials // *J Clin Psychiatry.* – 2013. – Vol. 74, No. 7. – P. 642–654.
44. Mayo-Smith M.F., Beecher L.H., Fischer T.L., Gorelick D.A., Guillaume J.L., Hill A., Jara G., Kasser C., Melbourne J. Management of alcohol withdrawal delirium. An evidence-based practice guideline // *Arch Intern Med.* – 2004. – Vol. 164, No. 13. – P. 1405–1412.
45. Grosshans M., Mutschler J., Luderer M., Mann K., Kiefer F. Agomelatine Is Effective in Reducing Insomnia in Abstinent Alcohol-Dependent Patients // *Clin Neuropharmacol.* – 2014. – Vol. 37, No. 1. – P. 6–8.
46. Kolla B.P., Mansukhani M.P., Schneekloth T. Pharmacological treatment of insomnia in alcohol recovery: a systematic review // *Alcohol Alcohol.* – 2011. – Vol. 46, No. 5. – P. 578–585.
47. DeVido J.J., Weiss R.D. Treatment of the Depressed Alcoholic Patient // *Curr Psychiatry Rep.* – 2012. – Vol. 14, No. 6. – P. 610–618.
48. Крупницкий Е.М., Руденко А.А., Цой М.В., Незнанова О.Н., Бураков А.М., Славина Т.Ю., Гриненко А.Я., Звартау Э.Э., Фланнери Б., Кребаум С. Феноменология патологического влечения к алкоголю у больных алкоголизмом в ремиссии: связь с рецидивом заболевания // *Вопросы наркологии.* – 2003. – № 6. – С. 15–19.
49. Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Дифференцированный подход к применению антидепрессантов // *Современная терапия психических расстройств.* – 2013. – № 3. – С. 2–10.
50. Pettinati H.M. Antidepressant treatment of co-occurring depression and alcohol dependence // *Biol Psychiatry.* – 2004. – Vol. 56, Iss. 10. – P. 785–792.
51. MacQueen G., Born L., Steiner M. The selective serotonin reuptake inhibitor sertraline: its profile and use in psychiatric disorders // *CNS Drug Rev.* – 2001. – Vol. 7, Iss. 1. – P. 1–24.
52. Owens M.J., Knight D.L., Nemeroff C.B. Second-generation SSRIs: human monoamine transporter binding profile of escitalopram and R-fluoxetine // *Biol Psychiatry.* – 2001. – Vol. 50, Iss. 5. – P. 345–350.
53. Анохина И.П. Алкоголизм и депрессия – взаимосвязь биологических механизмов // *Российских психиатрический журнал.* – 1998. – № 6. – С. 30–33.
54. Martin-Soelch C. Is depression associated with dysfunction of the central reward system? // *Biochem Soc Trans.* – 2009. – Vol. 37, Iss. 1. – P. 313–317.
55. Proulx C.D., Hikosaka O., Malinow R. Reward processing by the lateral habenula in normal and depressive behaviors // *Nature Neuroscience.* – 2014. – Vol. 17. – P. 1146–1152.
56. Whitton A.E., Treadway M.T., Pizzagalli D.A. Reward processing dysfunction in major depression, bipolar disorder and schizophrenia // *Curr Opin Psychiatry.* – 2015. – Vol. 28, No. 1. – P. 7–12.
57. Moak D.H., Anton R.F., Latham P.K., Voronin K.E., Waid R.L., Durazo-Arvizu R. Sertraline and cognitive behavioral therapy for depressed alcoholics: results of a placebo-controlled trial // *J Clin Psychopharmacol.* – 2003. – Vol. 23, Iss. 6. – P. 553–562.
58. Pettinati H.M., Oslin D.W., Kampman K.M., Dundon W.D., Xie H., Gallis T.L., Dackis C.A., O'Brien C.P. A double-blind, placebo-controlled trial combining sertraline and naltrexone for treating co-occurring depression and alcohol dependence // *Am J Psychiatry.* – 2010. – Vol. 167, Iss. 6. – P. 668–675.
59. Kranzler H.R., Armeli S., Tennen H., Covault J., Feinn R., Arias A.J., Pettinati H., Oncken C. A double-blind, randomized trial of sertraline for alcohol dependence: moderation by age of onset [corrected] and 5-hydroxytryptamine transporter-linked promoter region genotype // *J Clin Psychopharmacol.* – 2011. – Vol. 31, No. 1. – P. 22–30.
60. Kranzler H.R., Armeli S., Tennen H. Post-treatment outcomes in a double-blind, randomized trial of sertraline for alcohol dependence // *Alcohol Clin Exp Res.* – 2012. – Vol. 36, Iss. 4. – P. 739–744.
61. Cornelius J.R., Salloum I.M., Ehler J.G., Jarrett P.J., Cornelius M.D., Perel J.M., Thase M.E., Black A. Fluoxetine in depressed alcoholics. A double-blind, placebo-controlled trial // *Arch Gen Psychiatry.* – 1997. – Vol. 54, No. 8. – P. 700–705.
62. Cornelius J.R., Bukstein O.G., Wood D.S., Kirisci L., Douaihy A., Clark D.B. Double-blind placebo-controlled trial of fluoxetine in adolescents with comorbid major depression and an alcohol use disorder // *Addict Behav.* – 2009. – Vol. 34, Iss. 10. – P. 905–909.
63. Kranzler H.R., Burleson J.A., Korner P., Del Boca F.K., Bohn M.J., Brown J., Liebowitz N. Placebo-controlled trial of fluoxetine as an adjunct to relapse prevention in alcoholics // *Am J Psychiatry.* – 1995. – Vol. 152, Iss. 3. – P. 391–397.
64. Анохина И.П. Основные биологические механизмы зависимости от психоактивных веществ // *Вопросы наркологии.* – 2013. – № 6. – С. 40–59.
65. Koch S., Perry K.W., Nelson D.L., Conway R.G., Threlkeld P.G., Bymaster F.P. R-fluoxetine increases extracellular DA, NE, as well as 5-HT in rat prefrontal cortex and hypothalamus: an in vivo microdialysis and receptor binding study // *Neuropsychopharmacology.* – 2002. – Vol. 27, No. 6. – P. 949–959.
66. Miguez C., Fernandez-Aedo I., Torrecilla M., Grandoso L., Ugedo L. α 2-Adrenoceptors mediate the acute inhibitory effect of fluoxetine on locus coeruleus noradrenergic neurons // *Neuropharmacology.* – 2009. – Vol. 56, Iss. 6–7. – P. 1068–1073.
40. Griffin C.E., Kaye A.M., Bueno F.R., Kaye A.D. Benzodiazepine pharmacology and central nervous system-mediated effects // *Ochsner J.* – 2013. – Vol. 13, No. 2. – P. 214–223.
41. Spina E., Pisani F., Perucca E. Clinically significant pharmacokinetic drug interactions with carbamazepine. An update // *Clin Pharmacokinet.* – 1996. – Vol. 31, No. 3. – P. 198–214.
42. Клиническая фармакология / под ред. В.Г. Кукеса. – М: GEOTAR-Media, 2004. – С. 759–771.
43. Kishi T., Sevy S., Chekuri R., Correll C.U. Antipsychotics for primary alcohol dependence: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled trials // *J Clin Psychiatry.* – 2013. – Vol. 74, No. 7. – P. 642–654.
44. Mayo-Smith M.F., Beecher L.H., Fischer T.L., Gorelick D.A., Guillaume J.L., Hill A., Jara G., Kasser C., Melbourne J. Management of alcohol withdrawal delirium. An evidence-based practice guideline // *Arch Intern Med.* – 2004. – Vol. 164, No. 13. – P. 1405–1412.
45. Grosshans M., Mutschler J., Luderer M., Mann K., Kiefer F. Agomelatine Is Effective in Reducing Insomnia in Abstinent Alcohol-Dependent Patients // *Clin Neuropharmacol.* – 2014. – Vol. 37, No. 1. – P. 6–8.
46. Kolla B.P., Mansukhani M.P., Schneekloth T. Pharmacological treatment of insomnia in alcohol recovery: a systematic review // *Alcohol Alcohol.* – 2011. – Vol. 46, No. 5. – P. 578–585.
47. DeVido J.J., Weiss R.D. Treatment of the Depressed Alcoholic Patient // *Curr Psychiatry Rep.* – 2012. – Vol. 14, No. 6. – P. 610–618.
48. Крупницкий Е.М., Руденко А.А., Цой М.В., Незнанова О.Н., Бураков А.М., Славина Т.Ю., Гриненко А.Я., Звартау Э.Э., Фланнери Б., Кребаум С. Феноменология патологического влечения к алкоголю у больных алкоголизмом в ремиссии: связь с рецидивом заболевания // *Вопросы наркологии.* – 2003. – № 6. – С. 15–19.
49. Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Дифференцированный подход к применению антидепрессантов // *Современная терапия психических расстройств.* – 2013. – № 3. – С. 2–10.
50. Pettinati H.M. Antidepressant treatment of co-occurring depression and alcohol dependence // *Biol Psychiatry.* – 2004. – Vol. 56, Iss. 10. – P. 785–792.
51. MacQueen G., Born L., Steiner M. The selective serotonin reuptake inhibitor sertraline: its profile and use in psychiatric disorders // *CNS Drug Rev.* – 2001. – Vol. 7, Iss. 1. – P. 1–24.
52. Owens M.J., Knight D.L., Nemeroff C.B. Second-generation SSRIs: human monoamine transporter binding profile of escitalopram and R-fluoxetine // *Biol Psychiatry.* – 2001. – Vol. 50, Iss. 5. – P. 345–350.
53. Анохина И.П. Алкоголизм и депрессия – взаимосвязь биологических механизмов // *Российских психиатрический журнал.* – 1998. – № 6. – С. 30–33.
54. Martin-Soelch C. Is depression associated with dysfunction of the central reward system? // *Biochem Soc Trans.* – 2009. – Vol. 37, Iss. 1. – P. 313–317.
55. Proulx C.D., Hikosaka O., Malinow R. Reward processing by the lateral habenula in normal and depressive behaviors // *Nature Neuroscience.* – 2014. – Vol. 17. – P. 1146–1152.
56. Whitton A.E., Treadway M.T., Pizzagalli D.A. Reward processing dysfunction in major depression, bipolar disorder and schizophrenia // *Curr Opin Psychiatry.* – 2015. – Vol. 28, No. 1. – P. 7–12.
57. Moak D.H., Anton R.F., Latham P.K., Voronin K.E., Waid R.L., Durazo-Arvizu R. Sertraline and cognitive behavioral therapy for depressed alcoholics: results of a placebo-controlled trial // *J Clin Psychopharmacol.* – 2003. – Vol. 23, Iss. 6. – P. 553–562.
58. Pettinati H.M., Oslin D.W., Kampman K.M., Dundon W.D., Xie H., Gallis T.L., Dackis C.A., O'Brien C.P. A double-blind, placebo-controlled trial combining sertraline and naltrexone for treating co-occurring depression and alcohol dependence // *Am J Psychiatry.* – 2010. – Vol. 167, Iss. 6. – P. 668–675.
59. Kranzler H.R., Armeli S., Tennen H., Covault J., Feinn R., Arias A.J., Pettinati H., Oncken C. A double-blind, randomized trial of sertraline for alcohol dependence: moderation by age of onset [corrected] and 5-hydroxytryptamine transporter-linked promoter region genotype // *J Clin Psychopharmacol.* – 2011. – Vol. 31, No. 1. – P. 22–30.
60. Kranzler H.R., Armeli S., Tennen H. Post-treatment outcomes in a double-blind, randomized trial of sertraline for alcohol dependence // *Alcohol Clin Exp Res.* – 2012. – Vol. 36, Iss. 4. – P. 739–744.
61. Cornelius J.R., Salloum I.M., Ehler J.G., Jarrett P.J., Cornelius M.D., Perel J.M., Thase M.E., Black A. Fluoxetine in depressed alcoholics. A double-blind, placebo-controlled trial // *Arch Gen Psychiatry.* – 1997. – Vol. 54, No. 8. – P. 700–705.
62. Cornelius J.R., Bukstein O.G., Wood D.S., Kirisci L., Douaihy A., Clark D.B. Double-blind placebo-controlled trial of fluoxetine in adolescents with comorbid major depression and an alcohol use disorder // *Addict Behav.* – 2009. – Vol. 34, Iss. 10. – P. 905–909.
63. Kranzler H.R., Burleson J.A., Korner P., Del Boca F.K., Bohn M.J., Brown J., Liebowitz N. Placebo-controlled trial of fluoxetine as an adjunct to relapse prevention in alcoholics // *Am J Psychiatry.* – 1995. – Vol. 152, Iss. 3. – P. 391–397.
64. Анохина И.П. Основные биологические механизмы зависимости от психоактивных веществ // *Вопросы наркологии.* – 2013. – № 6. – С. 40–59.
65. Koch S., Perry K.W., Nelson D.L., Conway R.G., Threlkeld P.G., Bymaster F.P. R-fluoxetine increases extracellular DA, NE, as well as 5-HT in rat prefrontal cortex and hypothalamus: an in vivo microdialysis and receptor binding study // *Neuropsychopharmacology.* – 2002. – Vol. 27, No. 6. – P. 949–959.
66. Miguez C., Fernandez-Aedo I., Torrecilla M., Grandoso L., Ugedo L. α 2-Adrenoceptors mediate the acute inhibitory effect of fluoxetine on locus coeruleus noradrenergic neurons // *Neuropharmacology.* – 2009. – Vol. 56, Iss. 6–7. – P. 1068–1073.

67. Pálvímáki E.P., Roth B.L., Majasuo H., Laakso A., Kuoppamäki M., Syvälahti E., Hietala J. Interactions of selective serotonin reuptake inhibitors with the serotonin 5-HT_{2C} receptor // *Psychopharmacology (Berl)*. – 1996. – Vol. 126, Iss. 3. – P. 234–240.
68. Cipriani A., Santilli C., Furukawa T.A., Signoretti A., Nakagawa A., McGuire H., Churchill R., Barbui C. Escitalopram versus other antidepressive agents for depression // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2009. – Iss. 2, Art. No. CD006532.
69. Ramsberg J., Asseburg C., Henriksson M. Effectiveness and cost-effectiveness of anti-depressants in primary care: a multiple treatment comparison meta-analysis and cost-effectiveness model // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7, Iss. 8.
70. Muhonen L.H., Lahti J., Alho H., Lönnqvist J., Haukka J., Saarikoski S.T. Serotonin transporter polymorphism as a predictor for escitalopram treatment of major depressive disorder comorbid with alcohol dependence // *Psychiatry Res*. – 2011. – Vol. 186, Iss. 1. – P. 53–57.
71. Muhonen L.H., Lönnqvist J., Juva K., Alho H. Double-blind, randomized comparison of mirtazapine and escitalopram for the treatment of major depressive disorder comorbid with alcohol dependence // *J Clin Psychiatry*. – 2008. – Vol. 69, Iss. 3. – P. 392–399.
72. Muhonen L.H., Lönnqvist J., Lahti J., Alho H. Age at onset of first depressive episode as a predictor for escitalopram treatment of major depression comorbid with alcohol dependence // *Psychiatry Res*. – 2009. – Vol. 167, Iss. 1–2. – P. 115–122.
73. Altintoprak A.E., Zorlu N., Coskunol H., Akdeniz F., Kitapcioglu G. Effectiveness and tolerability of mirtazapine and amitriptyline in alcoholic patients with co-morbid depressive disorder: a randomized, double-blind study // *Hum Psychopharmacol*. – 2008. – Vol. 23, No. 4. – P. 313–319.
74. Donoghue K., Elzerbi C., Saunders R., Whittington C., Pilling S., Drummond C. The efficacy of acamprosate and naltrexone in the treatment of alcohol dependence, Europe versus the rest of the world: a meta-analysis // *Addiction*. – 2015. – Vol. 110, Iss. 6. – P. 920–930.
75. Jørgensen C.H., Pedersen B., Tønnesen H. The efficacy of disulfiram for the treatment of alcohol use disorder // *Alcohol Clin Exp Res*. – 2011. – Vol. 35, Iss. 10. – P. 1749–1758.
76. Rösner S., Hackl-Herrwerth A., Leucht S., Leher P., Vecchi S., Soyka M. Acamprosate for alcohol dependence // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2010. – Iss. 9, Art. No. CD004332.
77. Streecon C., Whelan G. Naltrexone, a relapse prevention maintenance treatment of alcohol dependence: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Alcohol Alcohol*. – 2001. – Vol. 36, No. 6. – P. 544–552.
78. Goldstein M., Anagnoste B., Lauber E., McKeregham M.R. Inhibition of dopamine-beta-hydroxylase by disulfiram // *Life Sci* (1962). – 1964. – Vol. 3, No. 7. – P. 763–767.
79. Petrakis I.L., Carroll K.M., Nich C., Gordon L.T., McCance-Katz E.F., Frankforter T., Rounsaville B.J. Disulfiram treatment for cocaine dependence in methadone-maintained opioid addicts // *Addiction*. – 2000. – Vol. 95, Iss. 2. – P. 219–228.
80. Arias A.J., Gelernter J., Gueorgieva R., Ralevski E., Petrakis I.L. Pharmacogenetics of naltrexone and disulfiram in alcohol dependent, dually diagnosed veterans // *Am J Addict*. – 2014. – Vol. 23, Iss. 3. – P. 288–293.
81. Haile C.N., Kosten T.R., Kosten T.A. Pharmacogenetic treatments for drug addiction: cocaine, amphetamine and methamphetamine // *Am J Drug Alcohol Abuse*. – 2009. – Vol. 35, No. 3. – P. 161–177.
82. Крупитский Е.М. Применение фармакологических средств для стабилизации ремиссий и профилактики рецидивов при алкоголизме: зарубежные исследования // *Вопросы наркологии*. – 2003. – № 1. – С. 51–61.
83. Dean A.J., Saunders J.B., Jones R.T., Young R.M., Connor J.P., Lawford B.R. Does naltrexone treatment lead to depression? Findings from a randomized controlled trial in subjects with opioid dependence // *J Psychiatry Neurosci*. – 2006. – Vol. 31, No. 1. – P. 38–45.
84. Brown N., Panksepp J. Low-dose naltrexone for disease prevention and quality of life // *Med Hypotheses*. – 2009. – Vol. 72, Iss. 3. – P. 333–337.
85. Mischooulon D., Hylek L., Yeung A.S., Clain A.J., Baer L., Cusin C., Ionescu D.F., Alpert J.E., Soskin D.P., Fava M. Randomized, proof-of-concept trial of low dose naltrexone for patients with breakthrough symptoms of major depressive disorder on antidepressants // *J Affect Disord*. – 2017. – Vol. 208. – P. 6–14.
86. Kranzler H.R., Van Kirk J. Efficacy of naltrexone and acamprosate for alcoholism treatment: a meta-analysis // *Alcohol Clin Exp Res*. – 2001. – Vol. 25, No. 9. – P. 1335–1341.
87. Skinner M.D., Lahmek P., Pham H., Aubin H.J. Disulfiram efficacy in the treatment of alcohol dependence: a meta-analysis // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, Iss. 2.
88. Farren C.K., Scimeca M., Wu R., Malley S.O. A double-blind, placebo-controlled study of sertraline with naltrexone for alcohol dependence // *Drug Alcohol Depend*. – 2009. – Vol. 99, Iss. 1–3. – P. 317–321.
89. Witte J., Bentley K., Evins A.E., Clain A.J., Baer L., Pedrelli P., Fava M., Mischooulon D. A randomized, controlled, pilot study of acamprosate added to escitalopram in adults with major depressive disorder and alcohol use disorder // *J Clin Psychopharmacol*. – 2012. – Vol. 32, No. 6. – P. 787–796.
90. Adamson S.J., Sellman J.D., Foulds J.A., Frampton C.M., Deering D., Dunn A., Berks J., Nixon L., Cape G. A randomized trial of combined citalopram and naltrexone for nonabstinent outpatients with co-occurring alcohol dependence and major depression // *J Clin Psychopharmacol*. – 2015. – Vol. 35, No. 2. – P. 143–149.
91. Stella L., Addolorato G., Rinaldi B., Capuano A., Berrino L., Rossi F., Maione S. An open randomized study of the treatment of escitalopram alone and combined with gamma-hydroxybutyric acid and naltrexone in alcoholic patients // *Pharmacol Res*. – 2008. – Vol. 57, Iss. 4. – P. 312–317.
92. Kenna G.A., Zywiak W.H., McGeary J.E., Leggio L., McGeary C., Wang S., Grenga A., Swift R.M. A within-group design of nontreatment seeking 5-HTTLPR genotyped alcohol-dependent subjects receiving ondansetron and sertraline // *Alcohol Clin Exp Res*. – 2009. – Vol. 33, No. 2. – P. 315–323.
67. Pálvímáki E.P., Roth B.L., Majasuo H., Laakso A., Kuoppamäki M., Syvälahti E., Hietala J. Interactions of selective serotonin reuptake inhibitors with the serotonin 5-HT_{2C} receptor // *Psychopharmacology (Berl)*. – 1996. – Vol. 126, Iss. 3. – P. 234–240.
68. Cipriani A., Santilli C., Furukawa T.A., Signoretti A., Nakagawa A., McGuire H., Churchill R., Barbui C. Escitalopram versus other antidepressive agents for depression // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2009. – Iss. 2, Art. No. CD006532.
69. Ramsberg J., Asseburg C., Henriksson M. Effectiveness and cost-effectiveness of anti-depressants in primary care: a multiple treatment comparison meta-analysis and cost-effectiveness model // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7, Iss. 8.
70. Muhonen L.H., Lahti J., Alho H., Lönnqvist J., Haukka J., Saarikoski S.T. Serotonin transporter polymorphism as a predictor for escitalopram treatment of major depressive disorder comorbid with alcohol dependence // *Psychiatry Res*. – 2011. – Vol. 186, Iss. 1. – P. 53–57.
71. Muhonen L.H., Lönnqvist J., Juva K., Alho H. Double-blind, randomized comparison of mirtazapine and escitalopram for the treatment of major depressive disorder comorbid with alcohol dependence // *J Clin Psychiatry*. – 2008. – Vol. 69, Iss. 3. – P. 392–399.
72. Muhonen L.H., Lönnqvist J., Lahti J., Alho H. Age at onset of first depressive episode as a predictor for escitalopram treatment of major depression comorbid with alcohol dependence // *Psychiatry Res*. – 2009. – Vol. 167, Iss. 1–2. – P. 115–122.
73. Altintoprak A.E., Zorlu N., Coskunol H., Akdeniz F., Kitapcioglu G. Effectiveness and tolerability of mirtazapine and amitriptyline in alcoholic patients with co-morbid depressive disorder: a randomized, double-blind study // *Hum Psychopharmacol*. – 2008. – Vol. 23, No. 4. – P. 313–319.
74. Donoghue K., Elzerbi C., Saunders R., Whittington C., Pilling S., Drummond C. The efficacy of acamprosate and naltrexone in the treatment of alcohol dependence, Europe versus the rest of the world: a meta-analysis // *Addiction*. – 2015. – Vol. 110, Iss. 6. – P. 920–930.
75. Jørgensen C.H., Pedersen B., Tønnesen H. The efficacy of disulfiram for the treatment of alcohol use disorder // *Alcohol Clin Exp Res*. – 2011. – Vol. 35, Iss. 10. – P. 1749–1758.
76. Rösner S., Hackl-Herrwerth A., Leucht S., Leher P., Vecchi S., Soyka M. Acamprosate for alcohol dependence // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2010. – Iss. 9, Art. No. CD004332.
77. Streecon C., Whelan G. Naltrexone, a relapse prevention maintenance treatment of alcohol dependence: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Alcohol Alcohol*. – 2001. – Vol. 36, No. 6. – P. 544–552.
78. Goldstein M., Anagnoste B., Lauber E., McKeregham M.R. Inhibition of dopamine-beta-hydroxylase by disulfiram // *Life Sci* (1962). – 1964. – Vol. 3, No. 7. – P. 763–767.
79. Petrakis I.L., Carroll K.M., Nich C., Gordon L.T., McCance-Katz E.F., Frankforter T., Rounsaville B.J. Disulfiram treatment for cocaine dependence in methadone-maintained opioid addicts // *Addiction*. – 2000. – Vol. 95, Iss. 2. – P. 219–228.
80. Arias A.J., Gelernter J., Gueorgieva R., Ralevski E., Petrakis I.L. Pharmacogenetics of naltrexone and disulfiram in alcohol dependent, dually diagnosed veterans // *Am J Addict*. – 2014. – Vol. 23, Iss. 3. – P. 288–293.
81. Haile C.N., Kosten T.R., Kosten T.A. Pharmacogenetic treatments for drug addiction: cocaine, amphetamine and methamphetamine // *Am J Drug Alcohol Abuse*. – 2009. – Vol. 35, No. 3. – P. 161–177.
82. Крупитский Е.М. Применение фармакологических средств для стабилизации ремиссий и профилактики рецидивов при алкоголизме: зарубежные исследования // *Вопросы наркологии*. – 2003. – № 1. – С. 51–61.
83. Dean A.J., Saunders J.B., Jones R.T., Young R.M., Connor J.P., Lawford B.R. Does naltrexone treatment lead to depression? Findings from a randomized controlled trial in subjects with opioid dependence // *J Psychiatry Neurosci*. – 2006. – Vol. 31, No. 1. – P. 38–45.
84. Brown N., Panksepp J. Low-dose naltrexone for disease prevention and quality of life // *Med Hypotheses*. – 2009. – Vol. 72, Iss. 3. – P. 333–337.
85. Mischooulon D., Hylek L., Yeung A.S., Clain A.J., Baer L., Cusin C., Ionescu D.F., Alpert J.E., Soskin D.P., Fava M. Randomized, proof-of-concept trial of low dose naltrexone for patients with breakthrough symptoms of major depressive disorder on antidepressants // *J Affect Disord*. – 2017. – Vol. 208. – P. 6–14.
86. Kranzler H.R., Van Kirk J. Efficacy of naltrexone and acamprosate for alcoholism treatment: a meta-analysis // *Alcohol Clin Exp Res*. – 2001. – Vol. 25, No. 9. – P. 1335–1341.
87. Skinner M.D., Lahmek P., Pham H., Aubin H.J. Disulfiram efficacy in the treatment of alcohol dependence: a meta-analysis // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, Iss. 2.
88. Farren C.K., Scimeca M., Wu R., Malley S.O. A double-blind, placebo-controlled study of sertraline with naltrexone for alcohol dependence // *Drug Alcohol Depend*. – 2009. – Vol. 99, Iss. 1–3. – P. 317–321.
89. Witte J., Bentley K., Evins A.E., Clain A.J., Baer L., Pedrelli P., Fava M., Mischooulon D. A randomized, controlled, pilot study of acamprosate added to escitalopram in adults with major depressive disorder and alcohol use disorder // *J Clin Psychopharmacol*. – 2012. – Vol. 32, No. 6. – P. 787–796.
90. Adamson S.J., Sellman J.D., Foulds J.A., Frampton C.M., Deering D., Dunn A., Berks J., Nixon L., Cape G. A randomized trial of combined citalopram and naltrexone for nonabstinent outpatients with co-occurring alcohol dependence and major depression // *J Clin Psychopharmacol*. – 2015. – Vol. 35, No. 2. – P. 143–149.
91. Stella L., Addolorato G., Rinaldi B., Capuano A., Berrino L., Rossi F., Maione S. An open randomized study of the treatment of escitalopram alone and combined with gamma-hydroxybutyric acid and naltrexone in alcoholic patients // *Pharmacol Res*. – 2008. – Vol. 57, Iss. 4. – P. 312–317.
92. Kenna G.A., Zywiak W.H., McGeary J.E., Leggio L., McGeary C., Wang S., Grenga A., Swift R.M. A within-group design of nontreatment seeking 5-HTTLPR genotyped alcohol-dependent subjects receiving ondansetron and sertraline // *Alcohol Clin Exp Res*. – 2009. – Vol. 33, No. 2. – P. 315–323.

93. Kenna G.A., Zywiak W.H., Swift R.M., McGeary J.E., Clifford J.S., Shoaff J.R., Fricchione S., Brickley M., Beaucage K., Haass-Koffler C.L., Leggio L. Ondansetron and sertraline may interact with 5-HTTLPR and DRD4 polymorphisms to reduce drinking in non-treatment seeking alcohol-dependent women: exploratory findings // *Alcohol*. – 2014. – Vol. 48, No. 6. – P. 515–522.
94. Kranzler H.R., Armeli S., Tennen H., Covault J. 5-HTTLPR genotype and daily negative mood moderate the effects of sertraline on drinking intensity // *Addict Biol.* – 2013. – Vol. 18, No. 6. – P. 1024–1031.
95. Arbaizar B., Diersen-Sotos T., G mez-Acebo I., Llorca J. Topiramate in the treatment of alcohol dependence: a meta-analysis // *Actas Esp Psiquiatr.* – 2010. – Vol. 38, No. 1. – P. 8–12.
96. Blodgett J.C., Del Re A.C., Maisel N.C., Finney J.W. A meta-analysis of topiramate's effects for individuals with alcohol use disorders // *Alcohol Clin Exp Res.* – 2014. – Vol. 38, No. 6. – P. 1481–1488.
97. Knapp C.M., Ciraulo D.A., Sarid-Segal O., Richardson M.A., Devine E., Streeter C.C., Oscar-Berman M., Surprise C., Colaneri L., Putnam M., Waters M., Richbault C. Zonisamide, topiramate, and levetiracetam: efficacy and neuropsychological effects in alcohol use disorders // *J Clin Psychopharmacol.* – 2015. – Vol. 35, No. 1. – P. 34–42.
98. Leung J.G., Hall-Flavin D., Nelson S., Schmidt K.A., Schak K.M. The role of gabapentin in the management of alcohol withdrawal and dependence // *Ann Pharmacother.* – 2015. – Vol. 49, Iss. 8. – P. 897–906.
99. Pani P.P., Trogu E., Pacini M., Maremmani I. Anticonvulsants for alcohol dependence // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2014. – Iss. 2, Art. No. CD008544.
100. Вейн А.М., Мосолов С.Н. Антikonвульсанты в психиатрической и неврологической практике. – СПб: Медицинское информационное агентство, 1994.
101. Кибитов А.О. Фармакогенетика болезней зависимости от психоактивных веществ // *Наркология*. – 2015. – № 11. – С. 61–74.
102. Cho S.B., Aliev F., Clark S.L., Adkins A.E., Edenberg H.J., Bucholz K.K., Porjesz B., Dick D.M. Using Patterns of Genetic Association to Elucidate Shared Genetic Etiologies Across Psychiatric Disorders // *Behav Genet.* – 2017. – Vol. 47, Iss. 4. – P. 405–415.
103. Edwards A.C., Aliev F., Bierut L.J., Bucholz K.K., Edenberg H., Hesselbrock V., Kramer J., Kuperman S., Nurnberger J.I., Schuckit M.A., Porjesz B., Dick D.M. Genome-wide association study of comorbid depressive syndrome and alcohol dependence // *Psychiatr Genet.* – 2012. – Vol. 22, No. 1. – P. 31–41.
104. Enoch M.A., Gorodetsky E., Hodgkinson C., Roy A., Goldman D. Functional genetic variants that increase synaptic serotonin and 5-HT3 receptor sensitivity predict alcohol and drug dependence // *Mol Psychiatry.* – 2011. – Vol. 16, No. 11. – P. 1139–1146.
105. Seneviratne C., Franklin J., Beckett K., Ma J.Z., Ait-Daoud N., Payne T.J., Johnson B.A., Li M.D. Association, interaction, and replication analysis of genes encoding serotonin transporter and 5-HT3 receptor subunits A and B in alcohol dependence // *Hum Genet.* – 2013. – Vol. 132, No. 10. – P. 1165–1176.
106. Patriquin M.A., Bauer I.E., Soares J.C., Graham D.P., Nielsen D.A. Addiction pharmacogenetics: a systematic review of the genetic variation of the dopaminergic system // *Psychiatr Genet.* – 2015. – Vol. 25, No. 5. – P. 181–193.
107. Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling. // Food and Drug Administration. – URL: <http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm> (дата обращения: 30.06.2017).
108. Baker A.L., Thornton L.K., Hiles S., Hides L., Lubman D.I. Psychological interventions for alcohol misuse among people with co-occurring depression or anxiety disorders: a systematic review // *J Affect Disord.* – 2012. – Vol. 139, Iss. 3. – P. 217–229.
109. Thapinta D., Skulphan S., Kittattanaipoon P. Brief cognitive behavioral therapy for depression among patients with alcohol dependence in Thailand // *Issues Ment Health Nurs.* – 2014. – Vol. 35, No. 9. – P. 689–693.
110. Riper H., Andersson G., Hunter S.B., de Wit J., Berking M., Cuijpers P. Treatment of comorbid alcohol use disorders and depression with cognitive-behavioural therapy and motivational interviewing: a meta-analysis // *Addiction.* – 2014. – Vol. 109, No. 3. – P. 394–406.
93. Kenna G.A., Zywiak W.H., Swift R.M., McGeary J.E., Clifford J.S., Shoaff J.R., Fricchione S., Brickley M., Beaucage K., Haass-Koffler C.L., Leggio L. Ondansetron and sertraline may interact with 5-HTTLPR and DRD4 polymorphisms to reduce drinking in non-treatment seeking alcohol-dependent women: exploratory findings // *Alcohol*. – 2014. – Vol. 48, No. 6. – P. 515–522.
94. Kranzler H.R., Armeli S., Tennen H., Covault J. 5-HTTLPR genotype and daily negative mood moderate the effects of sertraline on drinking intensity // *Addict Biol.* – 2013. – Vol. 18, No. 6. – P. 1024–1031.
95. Arbaizar B., Diersen-Sotos T., G mez-Acebo I., Llorca J. Topiramate in the treatment of alcohol dependence: a meta-analysis // *Actas Esp Psiquiatr.* – 2010. – Vol. 38, No. 1. – P. 8–12.
96. Blodgett J.C., Del Re A.C., Maisel N.C., Finney J.W. A meta-analysis of topiramate's effects for individuals with alcohol use disorders // *Alcohol Clin Exp Res.* – 2014. – Vol. 38, No. 6. – P. 1481–1488.
97. Knapp C.M., Ciraulo D.A., Sarid-Segal O., Richardson M.A., Devine E., Streeter C.C., Oscar-Berman M., Surprise C., Colaneri L., Putnam M., Waters M., Richbault C. Zonisamide, topiramate, and levetiracetam: efficacy and neuropsychological effects in alcohol use disorders // *J Clin Psychopharmacol.* – 2015. – Vol. 35, No. 1. – P. 34–42.
98. Leung J.G., Hall-Flavin D., Nelson S., Schmidt K.A., Schak K.M. The role of gabapentin in the management of alcohol withdrawal and dependence // *Ann Pharmacother.* – 2015. – Vol. 49, Iss. 8. – P. 897–906.
99. Pani P.P., Trogu E., Pacini M., Maremmani I. Anticonvulsants for alcohol dependence // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2014. – Iss. 2, Art. No. CD008544.
100. Vein A.M., Mosolov S.N. Antikonvul'santy v psikiatricheskoi i nevrologicheskoi praktike. – SPb: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 1994.
101. Kibitov A.O. Farmakogenetika boleznei zavisimosti ot psikoaktivnykh veshchestv // *Narkologiya*. – 2015. – № 11. – С. 61–74.
102. Cho S.B., Aliev F., Clark S.L., Adkins A.E., Edenberg H.J., Bucholz K.K., Porjesz B., Dick D.M. Using Patterns of Genetic Association to Elucidate Shared Genetic Etiologies Across Psychiatric Disorders // *Behav Genet.* – 2017. – Vol. 47, Iss. 4. – P. 405–415.
103. Edwards A.C., Aliev F., Bierut L.J., Bucholz K.K., Edenberg H., Hesselbrock V., Kramer J., Kuperman S., Nurnberger J.I., Schuckit M.A., Porjesz B., Dick D.M. Genome-wide association study of comorbid depressive syndrome and alcohol dependence // *Psychiatr Genet.* – 2012. – Vol. 22, No. 1. – P. 31–41.
104. Enoch M.A., Gorodetsky E., Hodgkinson C., Roy A., Goldman D. Functional genetic variants that increase synaptic serotonin and 5-HT3 receptor sensitivity predict alcohol and drug dependence // *Mol Psychiatry.* – 2011. – Vol. 16, No. 11. – P. 1139–1146.
105. Seneviratne C., Franklin J., Beckett K., Ma J.Z., Ait-Daoud N., Payne T.J., Johnson B.A., Li M.D. Association, interaction, and replication analysis of genes encoding serotonin transporter and 5-HT3 receptor subunits A and B in alcohol dependence // *Hum Genet.* – 2013. – Vol. 132, No. 10. – P. 1165–1176.
106. Patriquin M.A., Bauer I.E., Soares J.C., Graham D.P., Nielsen D.A. Addiction pharmacogenetics: a systematic review of the genetic variation of the dopaminergic system // *Psychiatr Genet.* – 2015. – Vol. 25, No. 5. – P. 181–193.
107. Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling. // Food and Drug Administration. – URL: <http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm> (дата обращения: 30.06.2017).
108. Baker A.L., Thornton L.K., Hiles S., Hides L., Lubman D.I. Psychological interventions for alcohol misuse among people with co-occurring depression or anxiety disorders: a systematic review // *J Affect Disord.* – 2012. – Vol. 139, Iss. 3. – P. 217–229.
109. Thapinta D., Skulphan S., Kittattanaipoon P. Brief cognitive behavioral therapy for depression among patients with alcohol dependence in Thailand // *Issues Ment Health Nurs.* – 2014. – Vol. 35, No. 9. – P. 689–693.
110. Riper H., Andersson G., Hunter S.B., de Wit J., Berking M., Cuijpers P. Treatment of comorbid alcohol use disorders and depression with cognitive-behavioural therapy and motivational interviewing: a meta-analysis // *Addiction.* – 2014. – Vol. 109, No. 3. – P. 394–406.

Comorbidity of Alcohol Dependence and Depression: Severities and Singularities of Therapy

A.E. Nikolishin, V.V. Shein, A.E. Konoreva, A.O. Kibitov, A.G. Gofman

Moscow Research Institute of Psychiatry, branch of Federal Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY:

Depression occurs in 25–40 % of patients with alcohol dependence (AD). Despite the effectiveness of pharmacotherapy with separately existing AD and depression, the use of drugs in comorbid pathology has not been adequately tested and is being actively studied. The variability of the effect of pharmacological agents on 45–75 % is due to genetic factors. SSRIs remain drugs of the first line and in the treatment of patients with comorbid AD and depression. When combined with drugs that block the desire for alcohol, SSRIs increase the overall effectiveness of pharmacotherapy. Pharmacotherapy should be conducted within the framework of complex treatment, which must necessarily include psychotherapy. The use of the pharmacogenetic approach can provide new opportunities for improving the selection and tolerability of pharmacotherapy and improving the quality of life of patients. To search for scientific and medical information, we used PubMed and eLIBRARY.RU electronic libraries with the use of filters and keywords. Data from systematic reviews, meta-analyses and randomized clinical trials over the past 20 years were reviewed.

KEY WORDS: alcohol dependence, depression, comorbidity, pharmacotherapy, pharmacogenetics

CONTACT: aenikolishin@gmail.com