

І. О. Шараневіч, позаштатн. наук. співробітн.
Інститут неврології, психіатрії та наркології АМН України

ПРИНЦИПИ, ТЕРАПЕВТИЧНІ МІШЕНІ, ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ АВЕРСИВНОЇ ДІЇ ПРИ ЛІКУВАННІ АЛКОГОЛЬНОЇ ЗАЛЕЖНОСТІ

Алкогольна залежність залишається однією з найактуальніших медико-соціальних проблем як в Україні, так і в більшості країн світу [1—12]. Цей синдром є хронічним розладом, до якого призводить низка генетичних, соціально-психологічних і екзогенних чинників [1]. Згідно з визначенням Американської психіатричної асоціації, наведеним у Діагностичному й статистичному довіднику із психічних розладів (DSM), він характеризується підвищеною толерантністю до алкоголю, порушенням здатності контролювати його прийом, продовженням вживання, незважаючи на шкідливі наслідки [2]. Схоже визначення наведене і в МКХ-10, яка прийнята в Україні. Алкогольна залежність спостерігається майже у 10 % населення і призводить до соціальних проблем, високої хворобливості і смертності та значних витрат в системі охорони здоров'я [3, 4].

За останні роки наркологічна наука зробила крок далеко вперед, проте все ще не є можливим повністю пояснити ті фізіологічні і психологічні процеси, які перетворюють вільно контрольоване добровільне вживання алкоголю в невідомою несвідому залежність від нього, і ліки від неї дотепер не знайдені. Проте, клінічні дослідження в стаціонарах і широко-масштабне вивчення проблеми в побутових умовах свідчить про те, що, судячи із статистичних і клінічних показників, у осіб, що пройшли курс лікування, мають місце істотні поліпшення щодо вживання алкоголю і вирішення пов'язаних з цим медичних та соціальних проблем. У свою чергу, ці зміни обертаються для суспільства значним скороченням соціальних проблем і витрат.

Але, незважаючи на численність медикаментозних і психотерапевтичних методів та соціальних програм, направлених на стабілізацію ремісій осіб із залежністю від алкоголю, ефективність терапії цього розладу продовжує залишатися недостатньою [7, 13—17]. Можливо, саме ця обставина зумовлює інтенсивні пошуки нових підходів до лікування алкогольної залежності, заснованих на використанні різних фармакологічних засобів [18—25].

Лікування алкогольної залежності передбачає біологічні, психологічні і соціальні втручання, направлені на зниження або усунення потягу до вживання алкоголю і на зменшення заподіюваної їм шкоди. За кордоном лікування звичайно складається з двох етапів: дезінтоксикації та реабілітації. Дезінтоксикація сприяє усуненню ознак і симптомів відміни. Реабілітація дозволяє хворим в майбутньому уникати проблем, пов'язаних з алкоголем, і передбачає в основному проведення таких соціально-психологічних заходів, як індивідуальна і групова психотерапія, лікування в місцях постійного мешкання, де гарантується відсутність алкоголю, участь у різних групах самопомоги (наприклад, Анонімні Алкоголіки). Більшість з цих програм передбачає повну відмову від алкоголю. Психосоціальні методи лікування

допомагають хворим значно скоротити споживання алкоголю або зберегти тверезість, проте від 40 до 70 % хворих відновлюють його вживання протягом першого року після лікування [11—12].

В даний час відзначається зростання інтересу до медикаментозної терапії алкогольної залежності [15], що обумовлено низкою обставин. По-перше, останні досягнення в області нейробіології дозволили визначити нейромедіаторні системи, які відповідають за початок вживання алкоголю і підтримання певного його рівня; встановлено також, що фармакологічна зміна цих нейротрансмітерів або відповідних рецепторів може модифікувати прояви залежності. По-друге, нові лікарські засоби, які сприяють скороченню вживання алкоголю у тварин, можуть також приводити до аналогічних результатів у людей. І, нарешті, по-третє, розроблення препаратів для лікування інших адиктивних розладів, таких як нікотинова або опіоїдна залежність, припускає можливість створення та/або використання цих препаратів для лікування і алкогольної залежності.

Так, у США Комітет із контролю за якістю харчових продуктів і лікарських препаратів схвалив тільки два препарати для лікування алкогольної залежності: дисульфірам (Antabuse) та налтрексон (ReVia). Акампрокат (Campral), зареєстрований для аналогічних цілей в декількох європейських країнах, в даний час проходить передреєстраційні випробування у США. Тіапрід (tiapride) також зареєстрований у ряді європейських країн.

Для лікування алкогольної залежності застосовуються й інші препарати, які спочатку пропонувалися на ринку як стабілізатори настрою, седативні засоби, анксиолітики і антидепресанти. Є ще один препарат з складною долею реєстрації за океаном і в Європі — карбімід кальцію. Його аналог — ціанамід, або колме, з'явився в Україні тільки у 2007 році.

Але, перш за все, необхідно відзначити, що алкоголь справляє достатньо складну нейрофізіологічну дію на організм, прояви якої можуть бути приємними або неприємними, стимулюючими або седативними. Характер основної дії алкоголю залежить від кількості випитого, часу, що пройшов після прийому алкоголю; від того, чи є вживання алкоголю постійним або періодичним, від очікувань особи, яка його вживає; обстановки, в якій відбувається вживання, характерологічних особливостей споживача та його спадкової схильності до формування алкогольної залежності.

Відомо, що алкоголь впливає на ряд нейротрансмітерів в головному мозку, включаючи дофамін, гамма-аміномасляну кислоту, глутамат, серотонін, аденозин, норадреналін і опіоїдні пептиди, а також відповідні їм рецептори [26—27]. Деякі нейропсихологічні прояви дії алкоголю пов'язані із формуванням алкогольної залежності. Ці механізми дії алкоголю і відповідні їм нейротрансмітерні системи якраз і є потенційними мішенями для фармакологічної терапії алкогольної залежності. Так, стимулююча і ейфоризуюча дія алкоголю

опосередковується системою дофамінергічного тракту, що простягається від вентральнo-покришкової зони до висхідного ядра (*nucleus accumbens*) [28—29].

Багатократне надмірне вживання алкоголю сенсибілізує цей тракт і приводить до розвитку залежності [30—31]. Препарати, дія яких націлена на дофамінову систему, можуть ослаблювати підкріплюючі ефекти алкоголю і сприяти тим самим скороченню споживання алкоголю. Аналогічний результат можна отримати, використовуючи засоби, які підсилюють огиду до алкоголю. У людей з підвищеною чутливістю до седативного і аверсивного ефекту алкоголю рідше формуються зловживання алкоголем і алкогольна залежність [32].

Засоби, які ослаблюють гострі або хронічні симптоми стану відміни алкоголю, можуть застосовуватися під час лікування алкогольної залежності: пацієнти, що страждають на алкогольну залежність, відчують меншу потребу в прийомі алкоголю з метою попередження стану відміни [33]. Тривалий вплив алкоголю призводить до адаптаційних змін в декількох нейротрансмітерних системах, включаючи зниження активності інгібіторних нейронних рецепторів до гама-аміномасляної кислоти [34], підвищення активності збудливих глутамат-рецепторів [35] і норадреналінової активності в ЦНС [36]. Після припинення прийому алкоголю стан збудження в нейротрансмітерних системах не компенсується і, як наслідок, виникають гіперактивність і дисфункція ЦНС, які і визначають прояви синдрому відміни алкоголю.

У людей, що вживають алкоголь у надмірній кількості і тривалий час, формується хворобливий (патологічний) потяг до алкоголю, який проявляється у свідомому прагненні до алкоголю або усвідомленій потреби в ньому. Виражений патологічний потяг до алкоголю веде до фіксації на вживанні алкоголю і підвищує вірогідність його надмірного споживання [37]. Патологічний потяг до алкоголю виявляється за різних обставин: до або під час прийому алкоголю, в гострому стані синдрому відміни, коли бачать алкоголь або відчують запах алкоголю після того, як прийом його був давно перерваний. Патологічний потяг до алкоголю пов'язаний, з одного боку, з функціонуванням дофамінергічної, серотонінергічної та опіоїдної систем, які опосередковують позитивне підкріплення, а з іншою — з ГАМК-ергічною, глутаматергічною і норадренергічною системами, які опосередковують, у свою чергу, розвиток стану відміни [33]. Зменшення патологічного потягу асоціюється з більш тривалою ремісією [38—39]. І, нарешті, існує припущення, що у відповідній категорії осіб, які страждають на психічні розлади, може формуватися залежність до алкоголю як наслідок самолікування за допомогою алкоголю для купірування психопатологічної симптоматики і психологічного напруження [40]. У хворих на шизофренію, панічний розлад і депресію часто спостерігається алкогольна залежність [41]. В цих випадках лікарські засоби, ефективні відносно основного психічного розладу, можуть знижувати і потребу у вживанні алкоголю.

Що стосується терапії, то не можна не погодитися з проф. Н. Н. Іванцом, який пропонує декілька складових концепції терапії алкогольної залежності, а саме: по-перше, основні принципи; по-друге, рівні терапевтичної дії, по-третє, мішені терапевтичної дії і, по-четверте, методи і засоби такої дії [1—2].

Основні принципи терапії полягають у добровільності лікування, максимальній індивідуалізації

терапевтичного процесу, комплексності і відмові від вживання алкоголю. Виходячи з розуміння залежності від алкоголю як біопсихосоціальної проблеми, відповідні рівні терапевтичної дії повинні включати біологічну, психологічну і соціальну складові. Мішені терапевтичної дії пов'язані, по-перше, із формуванням власне залежності від алкоголю (патологічний потяг), а по-друге, з токсичною його дією (соматоневрологічні порушення).

Методи і засоби лікування алкогольної залежності включають біологічно орієнтовану, психотерапевтично орієнтовану і соціально орієнтовану дії. Основними стадіями лікування залежності від алкоголю є дезінтоксикація/стабілізація, реабілітація та постійне спостереження.

В наукових публікаціях наводяться дані про чинники ефективного лікування, при цьому найважливішим з них вважається його тривалість. Як правило, до кращих результатів приводять ті методи лікування, які передбачають його більш подовжену тривалість.

Сказане вірно і стосовно пацієнтів, тривалість лікування яких, незалежно від методики, була більшою [42]. Відповідно до цих даних, для осіб з алкогольною залежністю оптимальними методами лікування є безперервне підтримуюче лікування, подібне лікуванню інших хронічних захворювань; лікування із розрахунком на нейтралізацію цілої низки проблем, здатних стати причиною рецидиву, включаючи соматоневрологічні і психічні прояви, а також соціальну невлаштованість; лікування, яке в цілому не порушує повсякденне життя пацієнта і забезпечує вільне спілкування з ним в цілях спостереження і попередження рецидивів. Важливо відзначити, що хоча згідно з результатами досліджень тривалість лікування багато в чому визначається наявністю у пацієнта внутрішньої мотивації, більшість осіб, що зловживають алкоголем, погоджується на лікування в силу не тільки внутрішньої мотивації, але і під тиском таких чинників, як сім'я, робота або правові наслідки. В поєднанні з різними формами терапії такі чинники можуть бути задіяні на благо пацієнта і суспільства. Отримані дані переконливо свідчать про те, що з урахуванням сучасного рівня знань залежність найбільш точно можна визначити як хронічний рецидивуючий стан. Справедливості ради треба визнати, що залежність не завжди є хронічною і деякі особи з діагнозом залежності від алкоголю повністю долають її без терапії. Проте у більшості осіб з адиктивними порушеннями після проходження курсу лікування спостерігаються багатократні рецидиви. Вважається, що небезпека рецидиву у них зберігається на довгі роки, а можливо, і на все життя. Як і відносно багатьох інших захворювань, щодо залежності від алкоголю не можна наперед сказати, чи приведе і коли приведе стратегія інтенсивної терапії до повної ремісії. Так, якщо у одних хворих в результаті зміни дієти, способу життя і фізичного навантаження може знизитися високий кров'яний тиск без застосування лікарських засобів або тривалого лікування, то для багатьох інших потрібна постійна терапія із застосуванням лікарських засобів і регулярний контроль харчування, стресових станів і фізичного навантаження. Розглядаючи алкогольну залежність як хронічний стан, не слід дивуватися, що перебування в місцях позбавлення волі або короткі періоди стабілізації не дають результату в плані лікування [42].

Ці матеріали ясно свідчать про таке: поінформованість не виликовує від залежності, оскільки це не просто проблема відсутності знань; важливими стимулами, що спонукають до лікування від зловживання алкоголем, є наслідки його вживання (наприклад, похмілля, втрата роботи, правопорушення і т. д.); дуже небагатьом пацієнтам може піти на користь тільки виховно-виправний підхід. У всіх випадках втручання в тій або іншій формі системи кримінального правосуддя рецидив складає понад 70 %; під час лікування залежності необхідно не тільки стабілізувати організм і вивести з нього алкоголь і його метаболіти. Відсоток рецидиву після дезінтоксикації приблизно такий ж, як і після ізоляції в місцях позбавлення волі.

Виходячи з вищесказаного, оптимальним підходом до лікування алкогольної залежності, на думку ВООЗ, є поєднання безперервного амбулаторного лікування з прийомом лікарських засобів і контролем з метою забезпечити дотримання режиму лікування або контролю і максимально повне використання всіх переваг лікування [42].

В результаті недавно проведених фармакологічних досліджень створені ефективні препарати для лікування алкогольної, ніотинової й опіоїдної залежності і виявлені перспективні лікарські засоби, які ще успішніше можна буде використовувати для лікування цих захворювань [15, 43]. З цього робиться висновок про те, що алкогольна залежність піддається консервативній терапії. В більшості досліджень, в яких вивчається фармакотерапія алкогольної залежності, порівнюються розбіжності в результатах лікування, які оцінюються по вживанню алкоголю особами, які недавно відмовилися від нього. Порівнюють тих, хто приймав лікарські засоби, і тих, хто одержував плацебо, при цьому пацієнтам обох груп проводиться психосоціальна терапія. До типових результатів лікування відносять посилення тверезості, оцінюваної по частці хворих, що зберігають тверезість, або за тривалістю періоду утримання від алкоголю (час до рецидиву); зменшення кількості алкоголю або частоти випивок, яке оцінюється кількістю днів вживання алкоголю або кількістю стандартних доз алкоголю, що вживаються протягом одного дня. Утримання від прийому алкоголю є найстрогішим критерієм ефективності і тому переважним, проте і скорочення вживання алкоголю може також привести до зниження частоти й інтенсивності проблем, пов'язаних з алкоголізацією [15].

Одне з важливих місць у фармакотерапії алкогольної залежності займають лікарські препарати з аверсивною дією. До них належать дисульфірам (тетурам, антабус, еспераль), цитрат-карбімід кальцію (темпозил, колме), метронідазол (трихопол, флагіл), фуразолідон. Усі вони тою чи іншою мірою створюють фізичну непереносимість алкоголю.

Процес метаболізму алкоголю, як відомо, складається з двох етапів. Етиловий спирт під дією алкогольдегідрогенази перетворюється в ацетальдегід, який потім перетворюється в ацетат за допомогою альдегіддегідрогенази. У більшості людей після прийому алкоголю перетворення ацетальдегіда відбувається швидко і ефективно, що запобігає його накопиченню. У разі ж його накопичення виникає тахікардія, гіперемія, гіпергідроз, з'являються задишка, нудота і блювота.

Одним з небагатьох препаратів, офіційно зареєстрованих як протиалкогольний засіб, є дисульфірам, який синтезував у 1946 р. J. Hald, а наукове обґрунтування у 1947 р. представив Martensen-Larsen [1—2, 43]. Дія препарату базується на його специфічній властивості впливати на обмін етанолу в організмі, а саме — інгібуванні ферменту альдегіддегідрогенази. Дисульфірам перетворюється в організмі в N,N-діетилдитіокарбамінову кислоту, яка блокує іони металів і сульфгідрильні групи ферментів, які у свою чергу беруть участь в біотрансформації етанолу. В той же час існує достатньо обґрунтована концепція про патогенетичну роль активації процесів перекисного окислення ліпідів в деяких структурах мозку у формуванні станів алкогольної залежності. А у дисульфіраму нещодавно виявили специфічні мембраностабілізуючі властивості при концентраціях значно менших, ніж ті, що супроводжуються інгібуванням альдегіддегідрогенази і дегідрогеназ в тканинах, що може привести до перегляду уявлень щодо механізму дії дисульфіраму [44].

Інгібування альдегіддегідрогенази дисульфірамом (незворотним інгібітором) або карбімідом кальцію (зворотним інгібітором короткої дії) приводить до накопичення ацетальдегіду, достатнього для появи описаної симптоматики. Вірогідність виникнення цих проявів примушує хворих утримуватися від прийому алкоголю.

Згідно з даними клінічних описів і відкритих досліджень, дисульфірам є ефективним засобом лікування алкогольної залежності [45—47], але результати плацебо-контрольованих випробувань не такі переконливі [48—49]. В одному з найстрогіших, з добре налагодженим контролем подвійному сліпому дослідженні 605 чоловіків з алкогольною залежністю були поділені на три терапевтичні групи: пацієнтам однієї групи був призначений дисульфірам в дозі 250 мг на добу, іншої групи — 1 мг на добу (фармакологічно неефективне дозування), а пацієнтам третьої групи лікарські препарати не призначалися. Після року терапії не було знайдено істотних розбіжностей між групами у співвідношеннях хворих, які зберігали тверезість, і в тривалості періоду утримання від вживання алкоголю [50—51]. Суттєвою ж відмінністю було те, що чоловіки, які одержували по 250 мг на добу дисульфіраму, але вживали алкоголь, що було причиною погіршення їх самопочуття, пили менше ніж представники двох других груп. Автори дійшли висновку, що прийом дисульфіраму не збільшує кількість пацієнтів, що утримуються від вживання алкоголю, рівно як і не сприяє збільшенню тривалості періоду стриманості до першої випивки, проте може виявитися, що хворі після рецидиву пияцтва прийматимуть менше спиртного [46].

В одному з досліджень, проведених у Німеччині, обговорюються психологічні ефекти дисульфіраму в лікуванні алкогольної залежності, які, на думку авторів, істотно перевищують його фармакологічну дію. Психологічні ефекти включають: а) страх; б) самонавіювання; в) терапевтичний ритуал навкруги г) часто оновленого процесу активного рішення; д) тривале зміцнення тверезого способу життя і розроблення нових форм психологічної адаптації [51].

В. Б. Альтшулер рекомендує під час проведення лікування дисульфірамом максимально підсилювати

його психотерапевтичний радикал (бесіда, роз'яснення, розписка та ін.) [52—54].

Незважаючи на відсутність свідчень про ефективність порівняно з плацебо, вважається, що дисульфірам є дієвим засобом, який утримує від вживання алкоголю. Звичайною дозою дисульфіраму вважається 250 мг на добу. Проте вона може коливатися від 125 мг до 1000 мг в залежності від побічних ефектів, які можуть виникати, та формування достатньої терапевтичної реакції. Є дані про те, що прийом дисульфіраму під безпосереднім спостереженням лікаря підвищує його ефективність [45—46].

Для поліпшення комплайєнса було запропоновано використовувати пролонг дисульфіраму у вигляді імплантату (Еспераль для імплантації). Звичайно імплантують 1 г препарату (пелетон з 10 таблеток по 0,1 г кожна). Проте, для використання такої лікарської форми необхідно проводити хірургічну маніпуляцію, достатньо травматичну для пацієнта і відносно технічно складну для лікаря, коли необхідна відповідно обладнана маніпуляційна і хірургічний інструмент. Крім того, навіть чітка відповідність технології імплантації, правил асептики і антисептики не гарантує від ускладнень, перш за все асептичного запалення з подальшою реакцією відторгнення препарату.

Іноді самі пацієнти самостійно викликають реакцію відторгнення для видалення імплантованого препарату. Проте ні в одному з проведених досліджень ефективність такої пролонгованої форми дисульфіраму не була продемонстрована — можливо і внаслідок того, що імплантат не забезпечував стабільну і високу концентрацію препарату в крові, достатню для своєчасного розвитку дисульфірам-алкогольної реакції у випадках «зривів»

Слід також відзначити, що дисульфірам-алкогольні реакції під час використання його звичайних і пролонгованих форм (радотер, еспераль і т. п.) істотно відрізняються між собою. Так, вживання 100 мл 40 % алкоголю на фоні дії пероральної форми дисульфіраму в середній терапевтичній дозі може привести до важких наслідків (судинний колапс), які вимагатимуть екстреної медичної допомоги. Вживання такої ж дози алкоголю на фоні дії середньої терапевтичної дози пролонгованого дисульфіраму, як правило, приводить до виникнення дисульфірам-алкогольної реакції легкого або середнього ступеня важкості. Ці відмінності обумовлені тим, що імплантовані таблетки пролонгованого дисульфіраму мають, відносно невелику площу контакту з навколишніми тканинами і внаслідок цього не можуть створити необхідну терапевтичну концентрацію активного дисульфіраму в крові пацієнта. Компенсувати низьку ефективність всмоктування збільшенням кількості імплантованих таблеток пролонгу неможливо, зважаючи на різке підвищення і без того високого ризику асептичного запалення і реакції відторгнення.

Альтернативою імплантації є ін'єкційна форма вітчизняного пролонгованого дисульфіраму — «Тетлонг-250» [55—58]. Відмінністю такої лікарської форми є те, що відразу після внутрішньом'язового введення цього препарату починається інтенсивна дифузія комбінованого розчинника в м'язову тканину. В результаті цього процесу розчин стає перенасиченим і дисульфірам починає випадати з розчину між м'язовими волокнами

у вигляді мікрокристалів. Це вигідно відрізняє «Тетлонг-250» від пероральних форм і таблетованих пролонгів для імплантації, оскільки в цьому разі мікрокристали дисульфіраму мають дуже велику площу контакту з м'язовою тканиною, що забезпечує оптимальні умови для тривалого і рівномірного надходження препарату у кров хворого [57].

Нещодавно на фармакологічному ринку України з'явився ще один препарат дисульфіраму — Лідевін, до складу якого входять дисульфірам — 500 мг, нікотинамід (вітамін В₃) — 0,03 мг та аденін (вітамін В₄) — 0,05 мг. Нікотинамід та аденін є складовою частиною коензиму нікотинамідаденіндинуклеотид, який прискорює утворення ацетальдегіда в організмі. Лідевін відрізняється високим ступенем очищення, містить вітаміни групи В; малотоксичний під час тривалого застосування (навіть у термін до 1,5—2 років); викликає виражену аверсію на прийом навіть невеликих доз алкоголю; депонується тільки в жировій тканині; а при включенні в комплексне лікування знижує потяг до алкоголю [59—62].

Поєднання дисульфіраму з вітамінами групи В забезпечує виражені прояви алкоголь-дисульфірамової реакції при малих дозах препарату і спиртних напоїв, зменшення токсичності дисульфіраму, нечасте виникнення побічних ефектів та одночасну профілактику алкогольних поліневритів і гіповітамінозу.

Рекомендується тривале застосування лідевіну у складі комплексних протирецидивних терапевтичних програм разом з використанням психофармакологічного і психотерапевтичного лікування осіб з алкогольною залежністю. В перший місяць прийому рекомендується дозування 0,75—1,0 г на добу з алкогольними пробами або без них, з другого місяця — по 0,5 г на добу, на фоні психофармакологічного і психотерапевтичного лікування [60]. За відсутності протипоказань пролонговане (6—12 місяців з періодичними короткими перервами по 3—7 днів) застосування лідевіну в дозах 0,5 г на добу практично не спричиняє побічних ефектів. Препарат може бути рекомендований для тривалого застосування, як на етапі становлення терапевтичної ремісії, так і на етапі підтримуючої довготривалої протирецидивної терапії.

В Греції ефект, аналогічний дисульфіраму, знайдено у антибіотиків хлорамфениколу і цефамандолу, які, по-перше, знижували в печінці пацієнтів активність альдегіддегідрогенази і, по-друге, порушували в структурах мозку метаболізм норадреналіну, дофаміну, серотоніну, 3,4-дигідроксифенілуксусної та гомованілінової кислот [54].

Карбімід кальцію (Tempos) до певного часу був доступний на ринках Канади й Австралії, а потім був відкликаний виробником. Він досліджувався не так інтенсивно, як дисульфірам. Як і у випадку з дисульфірамом, результати клінічних випробувань не свідчать про його більшу ефективність порівняно з плацебо. В чотирьохмісячному рандомізованому, подвійному, сліпому, перехресному дослідженні карбіміду кальцію і плацебо було показано, що серед хворих, що завершили повний цикл дослідження (загальна кількість хворих — 128), такі показники, як зниження рівня вживання алкоголю і збільшення кількості хворих, які відмовилися від прийому алкоголю, були однаковими під час використання як активного препарату, так і плацебо [63]. Автори приходять до висновку, що дія карбіміду кальцію пов'язана

з психологічним ефектом, який запобігає вживанню алкоголю, що побічно підтверджується результатами в період прийому плацебо, коли хворі, як і раніше, по-боюються алкоголю через очікуваний ефект активного препарату. Проте через відсутність в цьому дослідженні групи, яка не приймала лікування, ці висновки вельми гіпотетичні. Кількість описаних побічних ефектів після прийому карбміду кальцію дуже мала, проте його використання може бути пов'язано з ризиком розвитку лейкоцитозу і гіпотиреозу.

Проведений аналіз літературних джерел свідчить про те, що терапевтичний арсенал лікарів, які займаються проблемами залежності від алкоголю досить обмежений, використання препаратів аверсивної дії досі оцінюється неоднозначно. В той же час, треба визнати, що оцінка ефективності протирецидивної терапії алкогольної залежності повинна здійснюватися шляхом клінічного моніторингу стану пацієнтів в період формування і стабілізації терапевтичної ремісії. Основними показниками ефективності лікування можуть бути: тривалість періоду утримання від вживання алкоголю (відсутність зривів або рецидивів захворювання); швидкість редукції соматичних, психічних і поведінкових наслідків вживання алкоголю, а також патологічного потягу до нього; рівень терапевтичної співпраці з лікарем (рівень комплаєнтності) та глибина критичного осмислення свого, залежного від алкоголю, минулого; якість ресоціалізації (відновлення навчання, працевлаштування або кар'єрне зростання, а також поліпшення відносин в сім'ї) [57].

Таким чином, оптимальним лікуванням залежності від алкоголю слід вважати поєднання безперервного амбулаторного лікування з прийомом лікарських засобів, у тому числі аверсивної дії, і контролем з метою забезпечення дотримання режиму лікування. Враховуючи, що однією з основних проблем фармако-терапії алкогольної залежності є проблема свідомого проходження програми прийому препаратів, необхідно особливо відзначити, що фармакотерапія повинна поєднуватися з психотерапією, направленою як на забезпечення комплаєнса, так і на формування настанови на тверезість [42, 57—58].

Список літератури

1. Лекции по наркологии / Под ред. Н. Н. Иванца. — М.: Ноллидж, 2000. — 435 с.
2. Руководство по наркологии / Под ред. Н. Н. Иванца. Т. 2. — М.: ИД Медпрактика, 2002. — 504 с.
3. Дмитриева Т. Б., Игонин А. Л., Клименко Т. В. и соавт. Зависимость от психоактивных веществ // Наркология. — 2002, № 9. — С. 2—9.
4. Кошкина Е. А., Киржанова, В. В., Гуртовенко В. М. Оценка распространенности употребления психоактивных веществ в различных регионах Российской Федерации: Аналитический обзор. — М., 2002. — 52 с.
5. Киржанова В. В. Распространенность психических и поведенческих расстройств, связанных с употреблением ПАВ, в Российской Федерации в 2002 г. // Наркология. — М., 2003, № 3. — С. 47—58.
6. П. В. Волошин, Мінко О. І., Лінський І. В. та співавт. Епідеміологічна ситуація, що склалася внаслідок розповсюдження залежності від психоактивних речовин в Україні // Український вісник психоневрології — Т. 9, вип. 3 (28). — 2001. — С. 7—9.
7. Волошин П. В., Мінко О. І., Лінський І. В. та співавт. Система моніторингу — основа організації наркологічної допомоги в сучасних умовах // Український медичний часопис. — № 4/30, VII—VIII, 2002. — С. 46—49.

8. Лінський І. В., Мінко О. І., Первомайський Е. Б. Актуальні тенденції поширення залежності від психоактивних речовин в Україні // Аналітичний огляд, вип. I. — Харків, 2004. — 26 с.
9. Лінський І. В., Голубчиков М. В., Мінко О. І., Первомайський Е. Б. та співавт. Актуальні тенденції поширення залежності від психоактивних речовин в Україні // Аналітичний огляд, вип. II. — Харків, 2005. — 31 с.
10. Лінський І. В., М. В. Голубчиков, О. І. Мінко, Е. Б. Первомайський та співавт. Актуальні тенденції поширення залежності від психоактивних речовин в Україні // Аналітичний огляд, вип. III. — Харків, 2006. — 46 с.
11. Минко А. И., Линский И. В. Наркология в вопросах и ответах. — Ростов н/Д: Феникс. — Харьков: Торсинг, 2003. — 480 с.
12. Минко А. И., Линский И. В. Наркология. — 2-е изд., испр. и допол. — М.: Изд-во ЭКСМО, 2004. — 736 с.
13. Дмитриева Т. Б., Игонин А. Л. Современные возможности медицины в лечении лиц, страдающих наркологическими заболеваниями // Наркология. — № 1, 2006. — С. 56—59.
14. Бохан Н. А., Семке В. Я., Мандель А. И. Наркологическая ситуация и психическое здоровье населения: региональные тренды десятилетия. // Психическое здоровье. — № 1, 2006. С. 32—38.
15. Robert M. Swift. Лекарственная терапия алкогольной зависимости. // Обзор современной психиатрии. — 2001. — вып. 3 (11). — С. 61—70.
16. E.-S. Irmgard. Sucht und Politik; Sucht-Politik // Abhängigkeiten. 2003, 9, № 3. — С. 20—34.
17. Сольберг Ю. Стандарты и гарантии качества лечения лиц, зависимых от запрещенных законом наркотиков, и социальной реадaptации наркозависимых в странах Европейского союза и в Норвегии // Наркология. — 2006, № 1. — С. 33—41.
18. Никкель Б. Фармакотерапия алкогольного критического состояния. // Pharmedicum. — № 1, 1996. — С. 8—10.
19. Тешнер К.-Л. Применение карбамазепина в лечении синдрома алкогольной отмены // Там же. — С. 21—22.
20. Нужный В. П. Условно-рефлекторная терапия алкоголизма с помощью лекарственных растений. // Наркология, № 7, 2002. С. 46—48.
21. Ерышев О. Ф., Аркадьев В. В., Эбонг К. Современные тенденции фармакотерапии больных с алкогольной зависимостью: Обзор. Сообщ. 2 // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2003. — 5, № 6. — С. 254—256.
22. Синкляр Дж. Д., Салимов Р. М. Новый эффективный способ лечения пристрастия к алкоголю: угашение с помощью антагонистов опиатных рецепторов // Наркология. — 2002, № 5. — С. 37—40.
23. Хейнала П., Алто Х., Киянмаа К. и соавт. Избирательное применение налтрексона без предварительной детоксикации для лечения алкогольной зависимости: результаты клинических испытаний с использованием плацебо и применением двойного слепого метода // Там же. — 2003, № 7. — С. 11—17.
24. Volkov N. D. A double dose of research for patients addicted to both drugs and alcohol. Nora D. NIDA Notes. 2003. 18, № 1. — С. 3—4.
25. Bennett Gerald A., Withers Jacqueline, Thomas Peter W., Higgins David S., Bailey James, Parry Lorraine, Davies Eleanor. A randomized controlled trial of early warning signs relapse prevention training in the treatment of alcohol dependence: [Joint Symposium of the Society for the Study of Addiction and the Faculty of Substance Misuse of the Royal College of Psychiatrists, Leeds, 28—29 Nov., 2002] // Addict. Biol. — 2003. 8, № 2. — P. 240—241.
26. Litten RZ, Allen J, Fertig J. Pharmacotherapies for alcohol problems: a review of research with focus on developments since 1991 // Alcohol Clin Exp Res. — 1996; 20. — P. 659—76.
27. Chick J, Erickson CK. Conference summary: Consensus Conference on Alcohol Dependence and the Role of Pharmacotherapy in Its Treatment // Ibid. — P. 391—402.
28. Koob GF, Weiss F. Neuropharmacology of cocaine and ethanol dependence. Recent Dev Alcohol. — 1992; 10: 201—33.
29. Samson HH, Hodge CW. The role of the mesoaccumbens dopamine system in ethanol reinforcement: studies using the techniques of microinjection and voltammetry // Alcohol Alcohol Suppl. — 1993; 2: 469—74.
30. Wise RA, Bozarth MA. A psychomotor stimulant theory of addiction. Psychol Rev. — 1987; 94: 469—92.
31. Robinson TE, Berridge KC. The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction // Brain Res Rev. — 1993; 18: 247—91.

32. Schuckit MA. Alcohol sensitivity and dependence // *EXS.* — 1994; 71: 341—8.
33. Littleton J, Little H. Current concepts of ethanol dependence // *Addiction.* — 1994; 89: 1397—412.
34. Suzdak PD, Schwartz RD, Skolnick P, Paul SM. Ethanol stimulates gamma-aminobutyric acid receptor-mediated chloride transport in rat brain synaptosomes. — *Proc Natl Acad Sci USA.* — 1986; 83: 4071—5.
35. Hoffman PL, Rabe CS, Grant KA, Valverius P, Hudspeth M, Tabakoff B. Ethanol and the NMDA receptor // *Alcohol.* — 1990; 7: 229—31.
36. Linnoila M. NIH conference: alcohol withdrawal and noradrenergic function // *Ann Intern Med.* — 1987; 107: 875—89.
37. Anton RF, Moak DH, Latham PK. The Obsessive Compulsive Drinking Scale: a self-rated instrument for the quantification of thoughts about alcohol and drinking behavior // *Alcohol Clin Exp Res.* — 1995; 19: 92—9.
38. Rohsenow DJ, Monti PM, Abrams DB, et al. Cue elicited urge to drink and salivation in alcoholics: relationship to individual differences // *Adv Behav Res Ther.* — 1992; 14: 195—210.
39. Anton RF, Moak DH, Latham PK. The Obsessive Compulsive Drinking Scale: a new method of assessing outcome in alcoholism treatment studies // *Arch. Gen. Psychiatry.* — 1996; 53: 225—31. [*Erratum. Arch Gen Psychiatry.* — 1995; 53: 576.]
40. Khantzian EJ. The self-medication hypothesis of addictive disorders: focus on heroin and cocaine dependence // *Am J Psychiatry.* — 1985; 142: 1259—64.
41. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse: results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study // *JAMA.* — 1990; 264: 2511—8.
42. Матеріали ООН. Інвестиції в лікування наркоманії: документ для обговорення на рівні лиц, відповідальних за розробку політики // *Наркологія.* — № 4, 2005. — С. 18—32.
43. Крупицкий Е. М. Применение фармакологических средств для стабилизации ремиссий и профилактики рецидивов при алкоголизме: зарубежное исследование // *Вопросы наркологии.* — № 1, 2003. — С. 51—60.
44. Ерышев О. Ф., Рыбакова Т. Г., Шабанов П. И. Алкогольная зависимость. Формирование, течение, противорецидивная терапия. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2002. 192 с.
45. R. K. Fuller, E. Gordis, Does disulfiram have a role in alcoholism treatment today? // *Addiction.* — 2004. — 99, № 1. — С 21—24.
46. Chick J. et al. Disulfiram: Cautions on liver function; how to supervise // *Ibid.* — С 25.
47. Fuller R. K., Gordis E. Disulfiram in the treatment of drinking problems: A response to commentaries // *Ibid.* — С 27—28.
48. J. E. Peachey, H. Annis. Effectiveness of aversion therapy using disulfiram and related compounds. In: Crow KE, Batt RD, eds. *Human*

metabolism of alcohol. Vol. 1. Pharmacokinetics, medicolegal aspects, and general interests. Boca Raton, Fla.: CRC Press, 1989: 157—69.

49. J. C. Hughes, CCH. Cook. The efficacy of disulfiram: a review of outcome studies // *Addiction.* — 1997; 92: 381—95.

50. Fuller R. K., Branchey L., Brightwell D. R. Disulfiram treatment of alcoholism: A Veterans Administration cooperative study. — *JAMA.* — 1986; 256, 144 9.

51. Ehrenreich H., Krampe H. Ehrenreich H., Krampe H. Does disulfiram have a role in alcoholism treatment today? Not to forget about disulfiram's psychological effects // *Addiction.* — 2004. — 99, № 1. — С 26—27.

52. Альтшулер В. Б. Алкоголизм. В кн.: Руководство по психиатрии: В 2-х т. / Под ред. А. С. Тиганова. — М.: Медицина, 1999; Т. 2. — С. 250—338.

53. Гофман А. Г., Музыченко А. П., Энтин Г. М. и др. Лекарственные средства в клинике алкоголизма и наркоманий. — М., 1999. — 106 с.

54. Karamanakis P. N., Pappas P., Marselos M. Disulfiram-like effects of commonly prescribed antibiotic agents: Тез. [EUROTOX 2001, Istanbul, 13—16 Sept., 2001] // *Toxicol. Lett.* — 2001. — 123, Suppl. 1. — P. 105.

55. Патент України № 5533 от 28.12.94. «Способ получения инъекционной формы дисульфирама».

56. Патент України № 25842 от 26.02.99. «Протиалкогольний засіб для ін'єкцій».

57. Собетов Б. Г., Фільц О. О., Лінський І. В. та співавт. Протирицидивна терапія алкогольної залежності ін'єкційним пролонгом дисульфіраму «Тетлонг-250» (Методичні рекомендації). — К., 2006. — 24 с.

58. Шараневич И. А. Лечение алкогольной зависимости аверсивными препаратами. В сб.: *Довженківські читання: Сучасний погляд на лікування станів залежності та патології потягів.* Матер. 8-ї Укр. наук.-практ. конф. — Харків, 2007. — С. 228—234.

59. Божедомов А. С., Хомутников И. В., Цетлин М. Г. Лидевин помогает разорвать порочный круг // *Вопросы наркологии.* — № 3, 2001. — С. 26—33.

60. Хомутников И. В. Опосредованная лидевинком позитивная психотерапия алкогольной зависимости // *Там же.* — № 3, 2002. — С. 41—42.

61. Иванец Н. Н., Кинкулькина М. А. Лидевин в комплексной противорецидивной терапии больных хроническим алкоголизмом // *Наркология.* — 2004. № 1. — С. 44—47.

62. Т. Н. Дудко. Особенности применения лидевина в комплексном лечении и реабилитации наркологических больных: Пособие для врачей психиатров-наркологов. — М., 2004. — 19 с.

63. J. E. Peachey, H. Annis, E. R. Bjrnstein et al. Calcium carbimide in alcoholism treatment. A placebo-controlled, double-blind clinical trial of short-term efficacy // *Br. J. Addict.* — 1989; 84: 877—87.

Надійшла до редакції 19.02.2007 р.

И. А. Шараневич

Принципы, терапевтические мишени, лекарственные средства аверсивного действия при лечении алкогольной зависимости

Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины (Харьков)

В обзоре представлен анализ отечественных и зарубежных источников, посвященных лечению алкогольной зависимости. Показано, что арсенал лекарственных средств с доказанной эффективностью достаточно ограничен. Описаны современные взгляды на механизмы формирования зависимости и представлены принципы лечения, а также терапевтические мишени как для фармакотерапии, так и для психотерапии и социального воздействия. Представлен анализ исследований использования группы препаратов с так называемым аверсивным эффектом — дисульфирама в различных формах выпуска и введения и его аналогов. Представлена точка зрения ВОЗ на оптимальный вариант проведения противоалкогольного лечения.

I. A. Sharanevich

Principles, therapeutic targets, aversive medications at medical treatment of alcohol dependence

Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the AMS of Ukraine (Kharkiv)

The analysis of the domestic and foreign sources devoted to medical treatment of alcoholic dependence is presented in this review. It is shown, that the arsenal of medications with the proved efficiency is enough limited. Modern looks at the mechanisms of forming of dependence are described and principles of medical treatment are presented. The therapeutic targets for pharmacotherapy, for psychotherapy and for social interventions are presented too. Among other preparations for medical treatment of dependence a aversive medications are presented: disulfiram in different forms of issue and introduction and his analogues. The point of the view WHO on the optimum variant of medical treatment is presented.