

Д. С. Лебедєв

Про роль блокаторів метаболізму етанолу в терапії алкогольної залежності

Український науково-дослідний інститут соціальної, судової психіатрії та наркології МОЗ України (м. Київ)

У статті наведений огляд сучасних уявлень про етіологію та патогенез алкогольної залежності. З урахуванням цих даних охарактеризовані сучасні напрямки медикаментозного лікування алкогольної залежності на етапах активної терапії та протирецидивного лікування. Обґрунтовано патогенетичну роль блокаторів метаболізму етанолу, розкрито їх значення для протирецидивного лікування алкогольної залежності. Наведена характеристика застосування вперше зареєстрованого в Україні препарату КОЛМЕ (ціанамід), що блокує метаболізм етанолу.

Ключові слова: алкогольна залежність, лікування, блокатори метаболізму етанолу, ціанамід.

D. S. Lebedev

About the role of ethanol metabolism blockers in alcohol dependence therapy

Ukrainian Research Institute for Social, Forensic Psychiatry and Narcology of Healthcare Ministry of Ukraine (Kyiv)

In the article modern conceptions of alcohol dependence etiology and pathogenesis was reviewed. In accordance with this information modern directions of alcohol abuse medication for period of active therapy and relapse preventive treatment were characterized. The pathogenesis role of ethanol metabolism blockers in alcohol dependence therapy based, their role in alcohol abuse relapse prevention characterized. The information for use of registered for the first time in Ukraine remedy KOLME (Cyanamid) for blocking alcohol metabolism, was described.

Key words: alcohol dependence, treatment, ethanol metabolism blockers, Cyanamid.

УДК 616.89-008.441.13 (091):615.214

А. И. Минко¹⁾, д-р мед. наук, И. В. Линский¹⁾, М. Ю. Игнатов²⁾

¹⁾ Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины (г. Харьков);

²⁾ Украинский НИИ социальной и судебной психиатрии и наркологии МЗ Украины (г. Киев)

ПРИМЕНЕНИЕ ДИСУЛЬФИРАМА (ЭСПЕРАЛЯ) В НАРКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ИСТОРИЯ И НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

Алкогольная зависимость остается одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем многих стран современного мира. Весьма актуальна эта проблема и для Украины. Достаточно сказать, что только на диспансерном наркологическом учете в нашей стране на 1.01.2007 г. состояло 628 379 человек или 1344,15 пациентов на 100 тыс. населения [1] и это при том, что к врачам, согласно данным ВОЗ, обращается не более одной четверти от общего числа тех, кто действительно нуждается в специализированной наркологической помощи [2].

Современные знания о механизмах формирования алкогольной зависимости, к сожалению, весьма фрагментарны, что не позволяет разработать исчерпывающе эффективные методы лечения. В силу этих причин алкогольная зависимость протекает сегодня как хронически рецидивирующее заболевание.

В связи с этим оптимальным подходом к ведению зависимых от алкоголя больных, по мнению ВОЗ, является непрерывное амбулаторное наблюдение, способное обеспечить соблюдение больным режима поддерживающего лечения и таким образом минимизировать риски рецидивов и связанных с ними неблагоприятных последствий [3, 4].

Основными средствами медикаментозной поддерживающей терапии при алкогольной зависимости остаются препараты аверсивного действия, самым известным из которых является дисульфирам. Дисульфирам был синтезирован в 1946 г. J. Hald. Научно обоснованное использование сенсibiliзирующих к алкоголю средств для лечения больных алкоголизмом началось с 1947 г., когда датский исследователь O. Martensen-Larsen установил, что тетраэтилтирамдисульфид, применяемый при вулканизации каучука, обладает способностью сенсibiliзировать организм человека по отношению к алкоголю [5]. Им было замечено, что у рабочих цехов, использовавших в производстве это вещество, прием алкогольных напитков вызывал не-

приятные вегетососудистые реакции. Упомянутый датский исследователь назвал тетраэтилтирамдисульфид антабусом ("anti-abuse", дословно — «противостоящий» злоупотреблению). Он полагал, что проблема лечения больных алкоголизмом решена. Действительно, антабус оказался более эффективным, чем многие, существовавшие в то время, средства.

Решением Всемирной организации здравоохранения антабус введен в Международную фармакопею под названием «дисульфирам».

За более чем полувековой период клинического применения дисульфирама мировое медицинское сообщество прошло все стадии известной эволюции взглядов на любое новое средство: «энтузиазм — разочарование — заслуженное место в повседневной практике». Наиболее наглядное представление об этой эволюции дает динамика численности публикаций, посвященных дисульфираму, в медицинских журналах мира, по данным информационной системы Национальной медицинской библиотеки США "MedLine" (рис. 1).

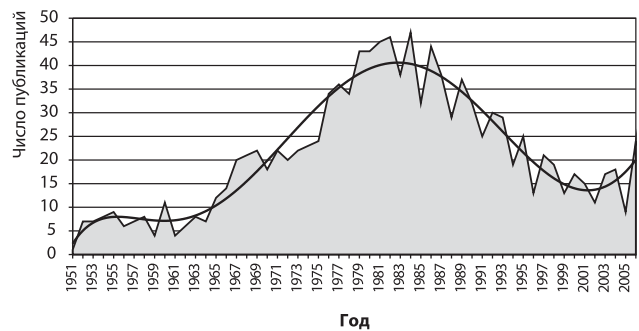


Рис. 1. Динамика численности публикаций, содержащих в названии слово "disulfiram", по результатам поиска в информационной системе MedLine. Всего обнаружено 1175 публикаций (по состоянию на 01.01.2007 г.)

Важно отметить, что большинство исследований и публикаций посвящены препарату Эспераль производства Sanofi-Aventis, которому принадлежит первенство в разработке технологии производства дисульфирама и наибольшая доказательная база по его клиническому применению. Хорошо заметно, что пик интереса к дисульфираму наблюдался в конце 1970-х — начале 1980-х годов. Затем наступил спад, который продолжался до рубежа тысячелетий и, наконец, в последние годы наблюдается стабилизация с некоторыми признаками нового оживления интереса к данному препарату.

Это оживление, по крайней мере отчасти, связано с новыми данными об относительно более высокой противорецидивной активности дисульфирама по сравнению с другими средствами, предложенными для лечения алкоголизма, а именно по сравнению с налтрексоном [7] и акампросатом [8]. А если учесть стоимость последних, станет ясно, что во многих случаях дисульфирам, несмотря на свой «почтенный возраст», остается практически безальтернативным средством.

Следует отметить, что на динамику интереса к дисульфираму существенно влияли колебания интереса к проблемам, связанным с употреблением алкоголя вообще. Данные, представленные на рисунке 2, свидетельствуют о том, что наибольшее количество статей, содержащих в названии дефиниции “alcoholism”, “alcohol dependence” и “alcohol abuse” было опубликовано в 1988 году (всего 450 статей за год). В дальнейшем, вплоть до середины 1990-х годов, наблюдалось уменьшение числа подобных публикаций, и лишь в последние годы обозначился новый рост.

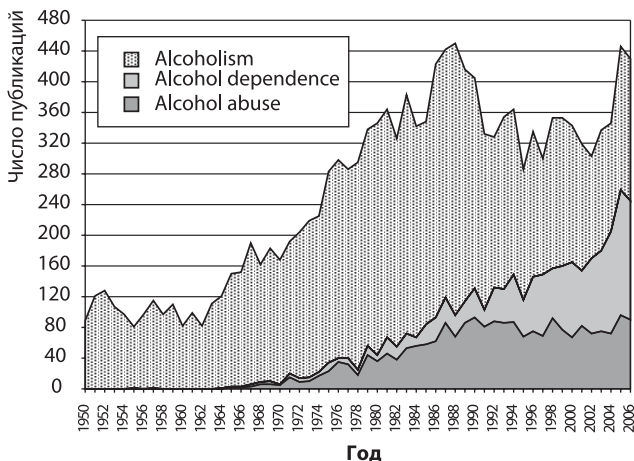


Рис. 2. Динамика численности публикаций, содержащих в названии слова “alcoholism”, “alcohol dependence” и “alcohol abuse”, по результатам поиска в информационной системе MedLine. Всего обнаружено 14663 публикации (по состоянию на 01.01.2007 г.)

Как известно, дисульфирам специфически влияет на обмен алкоголя в организме. Алкоголь подвергается окислительным превращениям, проходя через фазы ацетальдегида и уксусной кислоты.

При участии алкогольдегидроксидазы (АДГ) этанол окисляется до ацетальдегида, а тот, в свою очередь, при участии ацетальдегидоксидазы (АЛДГ), обычно быстро окисляется до ацетата.

По современным данным, дисульфирам (эспераль) превращается в организме в N,N-диэтилдитиокарбаминую кислоту (ДЭДКК) и другие метаболиты, блокирующие ионы металлов и сульфгидрильные группы ферментов, участвующих в обезвреживании алкоголя (в первую очередь АЛДГ). Нарушая ферментную биотрансформацию алкоголя, дисульфирам (эспераль), приводит к увеличению после приема алкоголя концентрации ацетальдегида в крови (рис. 3).

Одновременно в крови снижается содержание калия. Ацетальдегид вызывает в организме ряд токсических эффектов, связанных в основном с нарушением кровообращения и дыхания: тахикардию, снижение артериального давления, учащение или ослабление дыхания, рвоту, гиперемию кожных покровов верхней части туловища. Кроме того, часто возникает головная боль, ощущения разбитости, общей слабости, тревога и страх. Собственно, именно эти субъективно неприятные эффекты и обеспечивают аверсивное действие дисульфирама в случае употребления алкоголя.

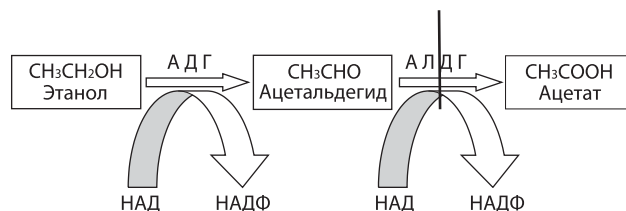


Рис. 3. Схема ферментной биотрансформации алкоголя и действие на нее дисульфирама

В последние годы появляются сообщения о целесообразности назначения дисульфирама при иных видах зависимости от психоактивных веществ и, в первую очередь, при кокаинизме. Считается, что дисульфирам может быть эффективным фармакологическим средством также и при злоупотреблении кокаином у лиц с опиоидной зависимостью, в том числе получающих поддерживающее лечение метадонном. Этот эффект дисульфирама связывают с его способностью подавлять бета-гидроксилазу дофамина, что приводит к появлению избыточного количества дофамина и сокращению синтеза норадреналина. Поскольку кокаин является мощным ингибитором обратного захвата катехоламинов, дисульфирам может притуплять влечение к кокаину или модифицировать состояние наркотического опьянения, уменьшая влечение к этому психостимулятору [9].

По счастью, распространенность кокаинизма в Украине невелика. Однако планы внедрения заместительной терапии для опиоманов могут подхлестнуть развитие этой формы зависимости в нашей стране, поскольку, как хорошо известно, употребление «уличного» кокаина является серьезной проблемой среди клиентов метадоновых программ, которые таким образом повышают свой уровень бодрствования, сниженный метадонном. Кроме того, в нашей стране широко распространена зависимость от психостимуляторов кустарного изготовления, патогенез которой подобен патогенезу кокаинизма.

Из сказанного следует, что показания к применению дисульфирама в последние годы расширились. Сегодня

таким показанием является не только алкогольная зависимость, но и зависимость от кокаина, а также различные их сочетания с иными аддиктивными состояниями [10—15].

В силу специфического механизма действия дисульфирам имеет обширный перечень абсолютных и относительных противопоказаний.

К абсолютным противопоказаниям относятся: эндокринные заболевания (тиреотоксикоз, сахарный диабет), резко выраженный кардиосклероз, атеросклероз мозговых сосудов, пред- и постинфарктные состояния, аневризма аорты, коронарная недостаточность, гипертоническая болезнь II и III стадий, тяжелые сосудистые заболевания головного мозга, сердечные и сосудистые заболевания в стадии декомпенсации, туберкулез легких с кровохарканьем, свежий туберкулезный инфильтрат, бронхиальная астма, выраженная эмфизема легких, кровоточащая язва желудка, болезни печени и почек; болезни кроветворных органов, психические заболевания, инфекционные заболевания мозга, эпилепсия и эпилептиформные синдромы, полиневриты, невриты слухового и глазного нервов, глаукома, злокачественные опухоли, беременность, идиосинкразия к дисульфираму.

К относительным противопоказаниям относятся: остаточные явления органического поражения мозга, возраст старше 60 лет, эндартериит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, травматическая болезнь, остаточные явления после инфекционного поражения головного мозга и инсульта, ранее перенесенные дисульфирамовые психозы.

Лечение дисульфирамом, проводится под наблюдением врача. Дозу подбирают индивидуально. Оптимальные дозы (0,25—0,5 г/сут), как правило, хорошо переносятся и не дают осложнений даже при длительном применении. В отношении дозирования удобна схема деления единой таблетки 500 мг с насечками, как у Эсперали. Таким образом, лечение начинают с целой таблетки, переходя на ½ (250 мг), а затем и на ¼ таблетки (125 мг). Дозы дисульфирама ниже 0,15 г/сут быстро выводятся из организма и не вызывают необходимого эффекта — сенсibilизации к алкоголю.

Лечение алкогольной зависимости дисульфирамом обычно проводят по следующей схеме. Первую дисульфирам-алкогольную пробу проводят через 7—10 дней от начала лечения. После утреннего приема 0,5—0,75 г дисульфирама больной принимает 20—30 мл алкогольного напитка, чаще 40 % водки. Повторные пробы в стационарных условиях проводят через 1—2 дня, в амбулаторных — через 3—5 дней. При слабой реакции, дозу алкогольного напитка увеличивают при очередной пробе на 10—20 мл. Максимальная доза водки — 100—120 мл.

Необходимо учитывать, что проведение дисульфирам-алкогольных проб относится к наиболее сложным и трудоемким методам лечения алкогольной зависимости. Во время проб могут возникать такие опасные расстройства, как сосудистый коллапс или, наоборот, гипертонический криз, обмороки и т. п. В связи с этим использование активных методов лечения дисульфирамом требует осторожности и тщательного предварительного обследования больных.

Многолетний опыт свидетельствует о том, что дисульфирам-алкогольные реакции на спиртные напитки могут возникать даже спустя длительное (многие месяцы) время после прекращения употребления дисульфирама. Это обстоятельство свидетельствует о своеобразном сенсibilизирующем последствии этого препарата, о чем нужно обязательно информировать больных.

Устойчивые специфические схемы лечения неалкогольных зависимостей дисульфирамом пока не выработаны. Однако уже сейчас можно сказать, что применение данного препарата и в этом случае осуществляется с использованием суточных доз, обычных для лечения алкоголизма.

Известно, что препараты, имеющие общие синдромы-мишени, но разные механизмы действия, при совместном назначении могут давать полезный синергетический эффект, превышающий сумму эффектов каждого из них (эффект взаимного потенцирования). В этой связи все большее внимание исследователей привлекает возможность сочетанного применения дисульфирама с иными средствами для лечения алкогольной зависимости, например, с блокаторами опиатных рецепторов.

Налтрексон и другие μ -опиоидные антагонисты, блокируя вызываемое алкоголем высвобождение дофамина в восходящем ядре (*nucleus accumbens*), существенно снижают потребление этанола в экспериментах на животных. У людей блокаторы опиатных рецепторов уменьшают степень позитивного подкрепления, выраженность эффекта удовольствия от употребленного этанола. В результате снижается выраженность патологического влечения к алкоголю, увеличивается период воздержания от него.

Однако первые контролируемые испытания сочетаний дисульфирама и налтрексона не выявили существенного приращения противорецидивной антиалкогольной активности [16]. Вполне возможно, этот несколько обескураживающий результат обусловлен тем, что данные испытания проводились с участием пациентов имеющих выраженные, коморбидные по отношению к алкогольной зависимости, психические расстройства. Поэтому интенсивные клинические исследования в данном направлении продолжаются [17].

Одна из проанализированных в ходе подготовки этой публикации статей имеет характерное название: «Дисульфирам возвращается» [18]. Более 50 лет Эспераль активно используется в мировой медицинской практике лечения хронического алкоголизма, в том числе в Украине, не теряя свои позиции и внимание наркологов.

Список литературы

1. Показники здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я в Україні за 2006 рік. Збірник МОЗ. — К., 2007.
2. The World Health Report 2002: http://www.who.int/whr/2002/en/whr_2002_annex14_16.pdf
3. Ерышев О. Ф., Рыбакова Т. Г., Шабанов П. И. Алкогольная зависимость. Формирование, течение, противорецидивная терапия. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2002. — 192 с.
4. Руководство по наркологии / Под. ред. Н. Н. Иванца. Т. 2. — М.: ИД Медпрактика-М, 2002. — 504 с.

5. Martensen-Larsen O. Five years' experience with disulfiram in the treatment of alcoholics // *Q J Stud Alcohol.* — 1953 Sep; 14 (3): 406—18.

6. Стрельчук И. В. Острая и хроническая интоксикация алкоголем. — М.: Медицина, 1973. — 384 с.

7. De Sousa A, De Sousa A. A one-year pragmatic trial of naltrexone vs disulfiram in the treatment of alcohol dependence // *Alcohol Alcohol.* — 2004 Nov-Dec; 39 (6): 528—31.

8. De Sousa A, De Sousa A. An open randomized study comparing disulfiram and acamprosate in the treatment of alcohol dependence // *Ibid.* — 2005 Jul 25; [Epub ahead of print].

9. Ismene L. Petrakis, Kathleen M. Carroll, Charla Nich, Lynn T. Gordon, Elinore F. McCance-Katz, Tami Frankforter and Bruce J. Rounsaville. Disulfiram treatment for cocaine dependence in methadone-maintained opioid addicts // *Addiction.* — 2000; 95 (2): 219—228.

10. 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 // *Ibid.* — 2000 Feb; 95 (2): 219—28.

11. George T. P., Chawarski M. C., Pakes J., Carroll K. M., Kosten T. R., Schottenfeld R. S. Disulfiram versus placebo for cocaine dependence in buprenorphine-maintained subjects: a preliminary trial // *Biol. Psychiatry.* — 2000 Jun 15; 47 (12): 1080—6.

12. Carroll K. M., Nich C., Ball S. A., McCance E., Frankforter T. L., Rounsaville B. J. One-year follow-up of disulfiram and psycho-

therapy for cocaine-alcohol users: sustained effects of treatment // *Addiction.* — 2000 Sep; 95 (9): 1335—49.

13. Carroll K. M., Fenton L. R., Ball S. A., Nich C., Frankforter T. L., Shi J., Rounsaville B. J. Efficacy of disulfiram and cognitive behavior therapy in cocaine-dependent outpatients: a randomized placebo-controlled trial // *Arch Gen. Psychiatry.* — 2004 Mar; 61 (3): 264—72.

14. Jofre-Bonet M., Sindelar J. L., Petrakis I. L., Nich C., Frankforter T., Rounsaville B. J., Carroll K. M. Cost effectiveness of disulfiram: treating cocaine use in methadone-maintained patients // *J. Subst. Abuse Treat.* — 2004 Apr; 26 (3): 225—32.

15. Nich C., McCance-Katz E. F., Petrakis I. L., Cubells J. F., Rounsaville B. J., Carroll K. M. Sex differences in cocaine-dependent individuals' response to disulfiram treatment // *Addict Behav.* — 2004 Aug; 29 (6): 1123—8.

16. Petrakis I. L., Poling J., Levinson C., Nich C., Carroll K., Rounsaville B. J.; Naltrexone and disulfiram in patients with alcohol dependence and comorbid psychiatric disorders // *Biol. Psychiatry.* — 2005 May 15; 57 (10): 1128—37.

17. Suh J. J., Pettinati H. M., Kampman K. M., O'Brien C. P. The status of disulfiram: a half of a century later. // *J. Clin. Psychopharmacol.* — 2006 Jun; 26 (3): 290—302.

18. O'Shea B. Disulfiram revisited // *Hosp Med.* — 2000 Dec; 61 (12): 849—51.

Надійшла до редакції 15.02.2007 р.

A. I. Мінко, I. В. Лінський, М. Ю. Ігнатюв

**Застосування дисульфіраму (еспералю)
у наркологічній практиці: історія й нові можливості**
*Інститут неврології, психіатрії та наркології АМН України
(Харків)*

У статті наведено огляд традиційних і нових областей застосування препарату дисульфірам (еспераль) у наркологічній практиці. Описано динаміку чисельності публікацій, що присвячені цьому препарату, а також алкогольній залежності у світовій медичній пресі за минулі шість десятиліть. Зроблено висновок про поживлення інтересу до дисульфіраму й про розширення показань до його застосування в останні роки.

A. I. Minko, I. V. Linskiy, M. Ju. Ignatov

**Use of disulfiram (esperial) in narcological practice:
the history and new opportunities**
*Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology
of the AMS of Ukraine
(Kharkiv)*

The review of traditional and new scopes of disulfiram (esperial) in narcological practice is submitted in article. Dynamics of number of publications devoted to the given medicine, and also alcoholic dependence in global medical press for last six decades is described. The conclusion about revival of interest to disulfiram and about expansion of indications to its application during last years is made.