

**СНИЖЕНИЯ ВРЕДА ПРИ АЛКОГОЛЬНЫХ ПРОБЛЕМАХ:
РАСШИРЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ЛЕЧЕНИЯ
ЧАСТЬ 2****Михаил Леонидович Зобин**Московский центр по лечению зависимостей,
127055, Москва, ул. Суцневская, д. 21, e-mail: dr.zobin@yandex.ru*

Реферат. Стратегия снижения вреда предлагает не рассматривать полную абстиненцию в качестве единственной цели лечения. Отсутствие готовности к немедленному отказу от употребления не должно являться препятствием для оказания помощи по снижению негативных последствий алкоголизации, особенно в тех случаях, когда стандартные методы лечения не дают ожидаемых результатов. Такой подход соответствует поведенческим моделям зависимости и предоставляет дополнительные возможности для лечения, которые в противном случае оказались бы не востребованными.

Ключевые слова: снижение вреда, алкогольная зависимость, терапевтическое вмешательство.

**HARM REDUCTION FOR ALCOHOL PROBLEMS:
EXPANDING TREATMENT OPTIONS**

Mikhail L. Zobin

*Moscow drug addiction treatment centre, 127055, Moscow,
Sushchevskaya str., 21, e-mail: dr.zobin@yandex.ru*

Harm reduction strategy does not see complete abstinence as the only goal of treatment. Unreadiness for immediate rejection of alcohol consumption should not be a barrier to helping to reduce the negative effects of alcohol abuse, especially in cases where the standard treatments do not produce the expected results. Such an approach is consistent with the behavioral patterns of dependence and provides more treatment options, which would otherwise not be used.

Key words: harm reduction, alcohol abuse, therapeutic intervention.

**Фармакологические средства
снижения вреда**

Несмотря на разнообразие и доступность психосоциальных реабилитационных вмешательств, до 70% лиц, участвующих в этих программах, обнаруживают склонность к рецидивам [36]. В связи с этим появление новых фармакологических средств расширяет возможности по уменьшению вредных последствий употребления алкоголя [15, 82, 95, 99]. Одним из первых препаратов, специально разработанных для лечения алкогольной зависимости, был дисульфирам [66]. Он блокирует ферментную

биотрансформацию алкоголя, что приводит к возникновению аверсивной симптоматики из-за нарастающей концентрации в крови ацетальдегида. Эффективность дисульфирама в значительной степени определяется, а точнее, ограничивается готовностью пациентов длительное время принимать препарат в условиях сохраняющейся потребности в приеме алкоголя [19, 94]. И хотя дисульфирам сохраняет свои преимущества при необходимости достижения полной абстиненции в сравнении с другими лекарственными средствами [27, 28, 29, 30, 61], его прием препятствует любым попыткам умеренного употребления из-за возникающих аверсивных реакций. И эти эффекты могут сохраняться до двух недель после прекращения приема лекарства.

В настоящее время направленность поиска фармакологических средств лечения алкоголизма сместилась с аверсивно-сенсibiliзирующего воздействия на нейтрализацию подкрепляющих эффектов алкоголя. Биохимической мишенью фармакологического воздействия стали транзиттерные системы, вовлеченные в кортико-мезолимбическую дофаминовую нейромедиацию, которая выступает посредником вознаграждающих эффектов употребления. В качестве перспективных рассматриваются препараты, модулирующие эффекты эндогенных пептидов опиоидной группы, глутамата, гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и серотонина (5-НТ). При этом нейробиологическая терапия оказывается особенно эффективной у лиц, имеющих конституционально-генетическую предрасположенность к алкогольной зависимости [31, 98].

Налтрексон занимает сегодня наиболее подтвержденные позиции в ряду медикаментозных средств поддерживающего лечения алко-

*Часть 1 была опубликована в 4 вып. за 2013 г.

голизма [85]. Являясь антагонистом опиатных рецепторов, препарат уменьшает выраженность вознаграждающих эффектов алкоголя, снижая потребность в употреблении и модулируя поведенческие характеристики зависимости. Предполагается, что эти эффекты опосредуются блокадой μ -опиоидных рецепторов [16] и активирующим влиянием на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему. Отрицательная корреляция между потреблением этанола и уровнем АКТГ подтверждает гипотезу о том, что способность налтрексона снижать потребление алкоголя частично связана с его активизирующим воздействием на гипоталамо-адреналовую систему [101]. Однако роль разных подтипов опиоидных рецепторов в активации гипоталамо-адреналовой системы пока не позволяет полностью прояснить эндокринологические механизмы фармакологического действия налтрексона [78].

Несколько десятков рандомизированных плацебо-контролируемых исследований подтверждают эффективность налтрексона в снижении частоты и объема потребляемого алкоголя [79, 93]. В сравнительных исследованиях были также отмечены антикрейвинговые эффекты препарата [83]. По данным Кохрэйновского обзора, прием налтрексона в сравнении с плацебо на 36% снижает риск развития рецидива и на 28% – риск преждевременного прекращения лечения [92]. Однако, по данным последнего систематического обзора с мета-анализом (50 исследований и 7793 пациента), налтрексон оказался полезным в среднем лишь для одного из девяти пациентов [84]. В специальных исследованиях было показано, что эффективность налтрексона при лечении алкоголизма может модерироваться генетическими факторами. Так, у пациентов, гетерозиготных по Asp-40 аллели гена μ -опиоидного рецептора (OPRM1), почти в шесть раз чаще отмечается благоприятный результат лечения налтрексоном [21, 77]. Рекомендуемая суточная доза препарата – 50 мг, хотя некоторые авторы предлагают увеличивать ее вдвое [15]. Вопрос относительно оптимальной продолжительности лечения остается открытым. Эффективность использования налтрексона в реальной клинической практике, как и в случае с дисульфирамом, ограничивается недостаточной приверженностью больных лечению и следованию инструкциям по ежедневному приему лекарства [20]. Это препятствие может преодолеваться использованием инъекционной формы налтрексона с пролонгированным

действием, что позволяет сохранять достаточный уровень препарата в плазме в течение 3-4 недель после однократного в/мышечного введения 380 мг действующего вещества [41]. Инъекционный налтрексон длительного действия показал свою эффективность при 6-месячном наблюдении пациентов с разной выраженностью алкогольной зависимости как в случаях достижения полной абстиненции, так и при контролируемом употреблении [80].

Налмефен – антагонист опиоидных рецепторов, имеющий ряд потенциальных преимуществ по сравнению с налтрексоном. В их числе – отсутствие зависимости от дозы гепатотоксичности, большая биодоступность при пероральном приеме и более продолжительные антагонистические эффекты, связанные с воздействием на μ -опиоидные рецепторы [68]. Исследования по сравнению перорального налмефена в дозировках от 20 до 40 мг/сут с плацебо продемонстрировали его умеренную эффективность по уменьшению рецидивов и дней тяжелой алкоголизации [68]. Несмотря на ограниченное количество исследований и некоторую противоречивость результатов [17], в одном из последних обзоров указывается на сопоставимость эффектов налмефена с пролонгированной инъекционной формой налтрексона [84].

Акампросат – предполагаемый антагонист NMDA-рецепторов – подтвердил свою эффективность в ряде плацебо-контролируемых исследований как препарат, поддерживающий ремиссию [65, 88]. И хотя его эффективность в этом отношении является весьма умеренной, ограниченность средств медикаментозной противорецидивной терапии алкоголизма объясняет его востребованность [84]. Механизм действия лекарства связывается с уменьшением абстинентноподобных симптомов, активизирующих реакцию негативного подкрепления. При этом нейропротекторные свойства акампросата и его способность пролонгировать ремиссию, возможно, обусловлены вовлеченностью в альтерацию глутаматергической передачи метаболитных глутаматных рецепторов [43]. Обычно акампросат назначают по 666 мг трижды в день, что может снижать комплаенс в условиях длительного применения. Суточные дозы уменьшают при сопутствующей почечной патологии, а также массе тела менее 60 кг, хотя считается, что препарат хорошо переносится в дозировках до 3 г/сут. При возобновлении алкоголизации

акампросат не оказывает терапевтического воздействия, поэтому для целей контролируемого употребления он практически не используется [15, 83, 86].

Следует отметить, что американские [15, 67] и австралийские [70] испытания не подтвердили эффективность акампросата, выявленную в европейских [65] исследованиях. Такая противоречивость данных, может быть, связана с различием в подборе сравниваемых групп по тяжести зависимости и неодинаковыми условиями контроля результирующих показателей. Последующие исследования, надо полагать, определяют право акампросата находиться в ряду прочих средств лечения алкогольной зависимости.

Еще два препарата, возможно, облегчающие переход от избыточной алкоголизации к контролируемому употреблению, вызывают интерес у исследователей – это агонист ГАМК (В) рецепторов *баклофен* и антиконвульсант *топирамат*.

Баклофен, механизм действия которого связывается с уменьшением вознаграждающих эффектов алкоголя, в исследованиях на животных продемонстрировал снижение добровольного употребления этанола [25] и уменьшение случаев возврата к нему после алкогольной депривации [26]. Похожие эффекты с ослаблением симптомов отмены [12] и снижением доз потребления были отмечены и в клинических исследованиях [13, 14, 37]. Так, баклофен (30 мг/сут) повышал вероятность воздержания от употребления алкоголя до 71% в сравнении с 29% при плацебо. Также повышалась совокупная длительность воздержания: 63 дня против 31 соответственно [12]. Несмотря на то что в ряде исследований эти эффекты баклофена подтвердить не удалось [40], препарат продолжает рассматриваться как перспективное средство лечения для пациентов с алкогольным поражением печени [14, 74]. При этом его сдерживающее влияние на интенсивность алкоголизации все еще требует доказательств.

Топирамат снижает внеклеточное освобождение дофамина в срединных структурах мозга и уменьшает вознаграждающие эффекты алкоголя [49], что проявляется ослаблением интенсивности алкоголизации [58, 64, 76]. Первичные эффекты препарата связываются с двумя основными механизмами его действия: 1) антагонистическим к ионотропным глутаматным рецепторам альфа-амино-пропионовой (АМРА-рецепторы) и каиновой (К-рецепторы) кислоты [91]; 2) содействующим ингибированию

ГАМК(А)-опосредованной циркуляции на небензодиазепиновых сайтах ГАМК(А)-рецепторов [100].

В мультицентровом плацебо-контролируемом исследовании с участием 371 пациента (мужчины и женщины) с алкогольной зависимостью топирамат улучшал все вторичные показатели (измеряемые или определяемые в дополнение к главной цели клинических испытаний), включая процент дней воздержания, количество дринок в день и уровень ГГТ в плазме (маркер употребления алкоголя), хотя в терапевтической группе отмечался больший отсев участников – 39% против 23% в группе с плацебо-контролем соответственно [54]. Клинически данные, подтверждающие эффективность топирамата при лечении алкогольной зависимости не отменяют, однако, необходимости дополнительных исследований по уточнению нейрофармакологических механизмов его действия и вариантов использования [51].

Роль серотонина в церебральных эффектах алкоголя [63] остается концептуальной основой для поиска медикаментозных средств, воздействующих на серотонинергические механизмы алкогольной зависимости [50, 57]. Однако мета-анализ семи исследований по использованию селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) показал отсутствие терапевтического эффекта этих антидепрессантов у пациентов с алкогольной зависимостью без сопутствующих психических расстройств [96]. Схожие результаты были получены и в последующих исследованиях [34]. При этом СИОЗС, как и другие антидепрессанты, могут уменьшать потребление алкоголя в случаях сочетания зависимости с депрессией в рамках двойного диагноза [7, 75]. Существуют данные, позволяющие предполагать, что отдельные подтипы алкогольной зависимости с более поздним началом и меньшей наследственной предрасположенностью могут быть чувствительнее к назначению серотонинергических антидепрессантов [22, 32, 59, 81]. Однако убедительных подтверждений этой гипотезы до сих пор не представлено.

Ондансетрон, антагонист 5-HT₃ рецепторов, в сравнительных исследованиях продемонстрировал свою эффективность по уменьшению интенсивности алкоголизации у больных с признаками зависимости [90]. Еще большая эффективность ондансетрона была отмечена у пациентов с ранним началом болезни и ее специфическим генетическим вариантом, связанным с геном серотонинового транспортера 5-HTT [52,

53, 60]. Препарат и при инъекционном, и при пероральном применении в дозировке 4 мкг/кг хорошо переносится, достоверно снижая среднесуточное употребление алкоголя и количество дней полной трезвости.

Наркологическая помощь в общемедицинской сети

Распространенность связанных с употреблением алкоголя заболеваний в системе первичной медицинской помощи, по данным американских авторов, варьирует от 20 до 36% [35, 48]. В российском исследовании алкогольные проблемы были выявлены у 40,7% пациентов многопрофильного соматического стационара (у мужчин втрое чаще, чем у женщин), при этом у 23,7% был диагностирован синдром зависимости от алкоголя [1]. Среди urgentных пациентов многопрофильного соматического стационара наркологическая патология отмечалась у 24,4% – в большинстве случаев (82,7%) это были алкогольные проблемы: «пагубное употребление» и «синдром зависимости» [3]. Примерно столько же больных поступало в стационар в состоянии алкогольного опьянения. Многие проблемы, связанные с чрезмерным употреблением алкоголя, сопряжены с травмами и повреждениями. В результате отделения неотложной помощи и травматологические пункты становятся местом первого контакта больных алкоголизмом с работниками здравоохранения, предоставляя последним возможности для терапевтического вмешательства по снижению вреда вследствие употребления алкоголя [47].

Дополнительное обследование пациентов поликлиники по идентификации вредных последствий употребления и алкогольной зависимости в сочетании с консультированием оказалось эффективным подходом для уменьшения тяжести последующих проблем. Эти подходы, основанные на методологии *раннего выявления и быстрого вмешательства (alcohol screening and brief intervention)* [87, 96], акцентирует внимание пациента на необходимости изменений проблемных моделей потребления алкоголя [55]. Основой для интервенций такого типа является представление о том, что человек может научиться потреблять алкоголь ответственно, особенно если диагноз поставлен на ранней стадии, до появления проблемы на уровне физической зависимости. Особенностью этих вмешательств являются их краткосрочность и отсутствие психотерапевти-

ческой углубленности. Врачи общей практики с минимальной специальной подготовкой в области диагностики и лечения алкогольной зависимости способны обеспечивать эффективные краткосрочные вмешательства при оказании первичной медицинской помощи [33, 42]. Метод быстрого вмешательства продемонстрировал снижение травматизма, уменьшение сроков госпитализации и снижение потребления алкоголя после посещения врача. Доказательства эффективности консультативной помощи врачей общей практики по снижению интенсивности алкоголизации в 4-летнем катамнезе были представлены в рандомизированном контролируемом исследовании [38]. Консультативная помощь включала два посещения врача и два последующих контакта по телефону со средним медперсоналом. Действующими компонентами вмешательства являлись обсуждение нормативных характеристик употребления и специфических эффектов алкоголя у данного пациента, идентификация ключевых стимулов алкогольного поведения, дневниковая регистрация суточных доз алкоголя (*drinking diary cards*) и письменное соглашение о контроле за количеством потребляемого алкоголя. В сравнении с контрольной группой субъекты, подвергавшиеся вмешательству, демонстрировали заметное снижение недельного количества потребляемого алкоголя и уменьшение частоты алкогольных эксцессов.

По данным систематического обзора [56], краткосрочные интервенции в условиях первичной медицинской помощи доказательно снижают интенсивность алкоголизации у мужчин. Эффективность подобных вмешательств среди женщин требует дополнительных подтверждений. Отмечено, что увеличение продолжительности консультативной помощи не приводит к значимым улучшениям результата. Однако даже при отсутствии заметного снижения алкоголизации мотивирующее интервьюирование больных общесоматического стационара повышает их готовность к обращению за специализированной помощью по поводу алкогольных проблем [39]. Систематический обзор с мета-анализом результатов краткосрочных (10–15 минут) консультативных вмешательств при оказании первичной медицинской помощи лицам, злоупотребляющим алкоголем в США, подтвердил эффективность таких интервенций [55]. Проблемные потребители (из исследования исключались лица с физической зависимостью) демонстрировали в течение

12 месяцев уменьшение потребления в среднем на 50 г чистого алкоголя в неделю и эпизодов тяжелого пьянства на 12%, при этом на 11% стало больше употребляющих алкоголь с низким риском негативных последствий (не более 5 дринков в день).

Больные с сопутствующей психической патологией и продвинутыми формами зависимости в большинстве случаев оказываются резистентными к подобным интервенциям. Таким больным рекомендуется специальное наркологическое лечение с длительным контролем состояния и терапевтической поддержкой.

Заключение

Хотя специальные исследования подтверждают широкую распространенность самостоятельного преодоления алкогольной зависимости, участие в лечебных программах повышает шансы на выздоровление [24]. Доступность лечебных услуг является ключевым фактором в оказании помощи лицам с признаками проблемного употребления алкоголя. Само же проблемное употребление рассматривается как континуум с нарастающей тяжестью последствий алкоголизации. Ясно, что чем скорее выявить проблему и приступить к ее устранению, тем больше шансов на успех. Возврат пациентов к предыдущим моделям поведения остается главной преградой на пути эффективного лечения. На продвинутых этапах алкогольной зависимости становится все труднее менять аддиктивный поведенческий паттерн, лечение требует большей продолжительности и интенсивности и, следовательно, является более затратным. Эта ситуация может быть изменена в интересах как общественного здравоохранения, так и самих нуждающихся в помощи с использованием сдерживающих вмешательств. Речь идет о менее интенсивных и более коротких амбулаторных программах. Они дешевле традиционных методов лечения, сопряженных с требованиями пожизненного воздержания. Эти подходы изначально привлекают большее число пациентов, около трети которых в последующем приходят к полной абстиненции [46]. Важным является то, что сама возможность для пациента выбора ближайших целей лечения улучшает конечные результаты терапии. И хотя изначальный выбор полного воздержания увеличивает количество дней полной трезвости по сравнению с установкой на контролируемое употребление,

результаты следует соотносить с поставленными целями [44]. Клиницисты должны быть готовы к поддержке любых изменений в направлении уменьшения интенсивности алкоголизации, не подвергая сомнению полезность даже умеренных достижений [11]. Примером могут служить имеющие хорошую доказательную базу краткосрочные вмешательства у проблемных потребителей алкоголя в условиях поликлинической практики [33, 56, 97].

Идеология снижения вреда преодолевает представление о том, что полная абстиненция является единственной приемлемой целью лечения. В соответствии с принципами этого подхода, отказ от полного воздержания не должен служить препятствием для оказания помощи по снижению негативных последствий алкоголизации, тем более что у части пациентов стандартные методы лечения не дают ожидаемых результатов. Такая расширенная терапевтическая парадигма предполагает радикальное переосмысление целей лечения, соответственно расширяется спектр оценок результатов терапевтического воздействия. Способность меняться рассматривается в качестве отправной точки для развития эгалитарных отношений с признанием возможности сотрудничества в выборе стратегий и целей лечения, которые сам пациент считает полезными. Эффективность концепции снижения вреда, подтвержденная в десятках доказательных исследований, определяет целесообразность и обоснованность сдерживающих терапевтических вмешательств. Такой подход соответствует поведенческим моделям зависимости и предоставляет дополнительные возможности для лечения, которые в противном случае оказались бы невозможными.

В группах пациентов с алкогольными проблемами и алкогольной зависимостью проводилась дифференцированная оценка эффективности различных подходов к лечению. Согласно полученным данным, наиболее успешными методами являются быстрое вмешательство и мотивационная поддержка в сочетании с фармакотерапией и выработкой полезных навыков. Различные группы само- и взаимопомощи, несмотря на их популярность, являются менее эффективными, и, по данным ряда исследований, не более действенны, чем отсутствие лечения вообще. Попытки же сравнения эффективности различных методов и приемов в рамках программ снижения вреда (менеджмент сдерживания, контролируемое употребление, краткосрочные мотивирующие

вмешательства) сталкиваются с серьезными методическими трудностями [73]. Представляется, что причиной подобных затруднений является искусственность такого разделения. Условия, достижимые при заданном исследовательском дизайне, порой трудно реализовать в реальной клинической практике.

Появление медикаментозных средств, предположительно снижающих потребность в употреблении алкоголя и препятствующих тем самым избыточной алкоголизации, расширило возможности лечения, ориентированного на снижение вреда. И хотя эффективность фармакологического лечения алкоголизма не следует преувеличивать [8], результаты терапии должны оцениваться с учетом рецидивирующего характера болезни и ограниченных возможностей фармакологической коррекции синдрома зависимости в целом [85].

Краткосрочные вмешательства, проводимые в отношении лиц с алкогольной зависимостью, в общемедицинской сети нуждаются в дальнейшем развитии [56, 69, 87]. Новые средства медикаментозного лечения расширяют возможности врачей-интернистов в области уменьшения негативных последствий алкоголизации. Лицам с алкогольной зависимостью могут назначаться различные варианты лечения, способные привести к желаемому результату. Хотя больные с выраженной зависимостью порой оказываются довольно резистентными к консультативно-мотивационным воздействиям [87], а их лечение бывает малорезультативным [72], повысить эффективность терапии может учет различных вариантов типологии алкогольной зависимости [18, 23, 62, 71, 72].

Эффективность различных подходов к лечению и сам характер этого лечения зависят также от культуральных особенностей социума и преобладающих взглядов на природу алкогольной зависимости [89]. Это, в частности, относится к спорным вопросам допустимости и обоснованности применения суггестивных плацебо-технологий (кодирования и других вариантов стрессопсихотерапии) для коррекции зависимого поведения [2, 4, 5, 6, 9, 10]. При всех различиях точек зрения общей целью лечения остается возвращение зависимого субъекта к нормальной жизнедеятельности. Выбор подходящего лечения в значительной степени зависит от серьезности ситуации. Одни виды лечения ставят своей целью полный отказ от потребления алкоголя, в то время как другие методы направлены на изменение модели потреб-

ления алкоголя до умеренной и совместимой со здоровым и гармоничным образом жизни. Накопленный мировой наркологией опыт позволяет перейти от дискуссий об умеренном употреблении в качестве цели лечения к разработке и внедрению терапевтических технологий объединяющих разнообразные научно обоснованные вмешательства [45]. Такой подход позволяет привлечь в лечебные программы большее число нуждающихся и индивидуализировать терапевтические цели. Разумеется, умеренное употребление не может рассматриваться в качестве приемлемой рекомендации при беременности, грудном вскармливании, некоторых острых и хронических соматических заболеваниях. Однако даже маленькие поэтапные шаги в направлении уменьшения негативных последствий алкоголизации должны активно поддерживаться, а сами потребители активно к этому побуждаться.

Практика снижения вреда, основанная на принципах толерантности и прагматизма, в наших условиях все еще требует дополнительных доказательных исследований. Оценка этих результатов должна осуществляться с непредвзятых позиций, свободных от морализаторских установок нулевой толерантности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Говорин Н.В., Сахаров А.В. Алкогольное бремя соматического стационара. Томск: Изд-во «Иван Федоров», 2010. 160 с.
2. Завьялов В.Ю. Необъявленная психотерапия. М.: Академический Проект, Екатеринбург: Деловая книга, 1999. 250 с.
3. Егоров А.Ю., Крупицкий Е.М., Софронов А.Г. и др. Злоупотребление алкоголем у пациентов ургентного соматического стационара/Актуальные проблемы возрастной наркологии. Мат-лы Всероссийской междисциплинарной научно-практической конф. (Челябинск 15-16 ноября 2012 г.) [Под ред. Е.Н. Кривулина, Н.А. Бохана]. Челябинск: Изд-во ПИРС, 2012. С. 119–120.
4. Крупицкий Е.М. Краткосрочное психотерапевтическое вмешательство в наркологии с позиции доказательной медицины // Неврологический вестник. 2010. №3. С. 25–27.
5. Менделевич В.Д. Парадоксальность принципов современной российской наркологии // Российский психиатрический журнал. 2004. №6. С. 24–29.
6. Организация стрессопсихотерапии больных алкоголизмом в амбулаторных условиях. Методические рекомендации Минздрава СССР. М., 1984. 12 с.
7. Сиволап Ю.П. Применение антидепрессантов в наркологической практике // Обозрение психиатрии и медицинской психологии. 2010. № 2. С. 49–51.
8. Сиволап Ю.П. О применении психотропных средств в наркологии // Наркология. 2012. № 2. С. 81–83.
9. Чернобровкина Т.В. О кодировании в аддиктологии в вопросах и ответах // Наркология. 2008. № 1. С. 62–82.

10. Энтин Г.М. Еще раз к вопросу стресспсихотерапии алкоголизма по методу А.Р. Довженко // Журнал невропатол. и психиатр. 1991. Т. 91, № 2. С. 132–133.
11. Adamson S.J., Heather N., Morton V. et al. Initial preference for drinking goal in the treatment of alcohol problems: II. Treatment outcomes // *Alcohol Alcohol*. 2010 Mar-Apr. Vol. 45(2). pp. 136–142.
12. Addolorato G., Caputo F., Capristo E. et al. Baclofen efficacy in reducing alcohol craving and intake: a preliminary double-blind randomized controlled study // *Alcohol Alcohol* 2002. Vol. 37. pp. 504–508.
13. Addolorato G., Leggio L., Agabio R. et al. Baclofen: a new drug for the treatment of alcohol dependence // *Int. J. Clin. Pract.* 2006, Aug. Vol. 60(8). pp. 1003–1008.
14. Addolorato G., Leggio L., Ferrulli A. et al. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study // *Lancet*. 2007. Vol. 370. pp. 1915–1922.
15. Anton R.F., O'Malley S.S., Ciraulo D.A. et al. Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence: the COMBINE study: a randomized controlled trial // *JAMA* 2006. Vol. 295. pp. 2003–2017.
16. Anton R.F., Oroszi G., O'Malley S. et al. An evaluation of mu-opioid receptor (OPRM1) as a predictor of naltrexone response in the treatment of alcohol dependence: results from the Combined Pharmacotherapies and Behavioral Interventions for Alcohol Dependence (COMBINE) study // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2008. Vol. 65. pp. 135–144.
17. Anton R.F., Pettinati H., Zweben A. et al. A multi-site dose ranging study of nalmefene in the treatment of alcohol dependence // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2004. Vol. 24. pp. 421–428.
18. Babor T.F., Del Boca F.K. (Eds.). *Treatment matching in alcoholism*. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2003.
19. Baser O., Chalk M., Rawson R., Gastfriend D.R. Alcohol dependence treatments: comprehensive healthcare costs, utilization outcomes, and pharmacotherapy persistence // *Am. J. Manag. Care*. 2011 Jun. Vol. 17, Suppl 8. Pp. 222–234.
20. Bouza C., Angeles M., Munoz A., Amate J.M. Efficacy and safety of naltrexone and acamprosate in the treatment of alcohol dependence: A systematic review // *Addiction*. 2004. Vol. 99. pp. 811–828.
21. Chamorro A.J., Marcos M., Mirón-Canelo J.A. et al. Association of μ -opioid receptor (OPRM1) gene polymorphism with response to naltrexone in alcohol dependence: a systematic review and meta-analysis // *Addict Biol.* 2012 May. Vol. 17(3). pp. 505–512.
22. Chick J., Aschauer H., Hornik K., Investigators' Group. Efficacy of fluvoxamine in preventing relapse in alcohol dependence: a one-year, double-blind, placebo-controlled multicentre study with analysis by typology // *Drug Alcohol Depend* 2004. Vol. 74(1). pp. 61–70.
23. Cloninger C.R., Sigvardsson S., Bohman M. Type I and type II alcoholism: An update // *Alcohol Health and Research World*. 1996. Vol. 20. pp. 18–23.
24. Cohen E., Feinn R., Arias A., Kranzler H.R. Alcohol treatment utilization: findings from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions // *Drug Alcohol Depend.* 2007 Jan 12. Vol. 86(2-3). pp. 214–221.
25. Colombo G., Agabio R., Carai M.A. et al. Ability of baclofen in reducing alcohol intake and withdrawal severity: I-Preclinical evidence // *Alcohol Clin. Exp. Res.* 2000. Vol. 24(1). pp. 58–66.
26. Colombo G., Serra S., Brunetti G. et al. Suppression by baclofen of alcohol deprivation effect in Sardinian alcohol-preferring (sP) rats // *Drug Alcohol Depend.* 2003. Vol. 70(1). pp. 105–108.
27. De Sousa A., De Sousa A. A one-year pragmatic trial of naltrexone vs. disulfiram in the treatment of alcohol dependence // *Alcohol and Alcoholism*. 2004. Vol. 39, № 6, pp. 528–531.
28. De Sousa A., De Sousa A. An open randomized study comparing disulfiram and acamprosate in the treatment of alcohol dependence // *Alcohol and Alcoholism*. 2005. Vol. 40, № 6. pp. 545–548.
29. De Sousa A.A., De Sousa J., Kapoor H. An open randomized trial comparing disulfiram and topiramate in the treatment of alcohol dependence // *J. Subst Abuse Treat.* 2008 Jun. Vol. 34(4). pp. 460–463.
30. Diehl A., Ulmer L., Mutschler J. et al. Why is disulfiram superior to acamprosate in the routine clinical setting? A retrospective long-term study in 353 alcohol-dependent patients // *Alcohol Alcohol*. 2010 May-Jun. Vol. 45(3). pp. 271–277.
31. Ducci F., Goldman D. Genetic approaches to addiction: genes and alcohol // *Addiction*. 2008. Vol. 103. pp. 1414–1428.
32. Dundon W., Lynch K.G., Pettinati H.M., Lipkin C. Treatment outcomes in type A and B alcohol dependence 6 months after serotonergic pharmacotherapy // *Alcohol Clin. Exp. Res.* 2004. Vol. 28(7). pp. 1065–1073.
33. Ernst D.B., Pettinati H.M., Weiss R.D. et al. An intervention for treating alcohol dependence: relating elements of Medical Management to patient outcomes with implications for primary care // *Ann Fam Med*. 2008. Vol. 6. pp. 435–440.
34. 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 Jan 1. Vol. 99(1-3). pp. 317–321.
35. Fiellin D.A., Reid M.C., O'Connor P.G. New therapies for alcohol problems: application to primary care // *Am. J. Med.* 2000. Vol. 108(3). pp. 227–237.
36. Finney J.W., Hahn A.C., Moos R.H. The effectiveness of inpatient and outpatient treatment for alcohol abuse: the need to focus on mediators and moderators of setting effects // *Addiction*. 1996. Vol. 91(12). pp. 1773–1796.
37. Flannery B.A., Garbutt J.C., Cody M.W. et al. Baclofen for alcohol dependence: A preliminary open-label study // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2004. Vol. 28. pp. 1517–1523.
38. Fleming M.F., Mundt M.P., French M.T. et al. Brief physician advice for problem drinkers: Long-term efficacy and benefit-cost analysis // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2002. Vol. 26. pp. 36–43.
39. Freyer-Adam J., Coder B., Baumeister S.E. et al. Brief alcohol intervention for general hospital inpatients: a randomized controlled trial // *Drug Alcohol Depend.* 2008 Mar 1. Vol. 93(3). pp. 233–243.
40. Garbutt J.C., Kampov-Polevoy A.B., Gallop R. et al. Efficacy and safety of baclofen for alcohol dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Alcohol Clin. Exp. Res.* 2010 Nov. Vol. 34(11). pp. 1849–1857.
41. Garbutt J.C., Kranzler H.R., O'Malley S.S. et al. Efficacy and tolerability of long-acting injectable Naltrexone for alcohol dependence: A randomized controlled trial // *Journal of the American Medical Association*. 2005. Vol. 293. pp. 1617–1625.
42. Garcia F., Moral R., de Torres P. et al. Effectiveness of medical counseling for alcoholic patients and patients with

excessive alcohol consumption seen in primary care. [Article in Spanish] // *Atencion Primaria*. 2003. Vol. 31. pp. 146–154.

43. Harris B.R., Prendergast M.A., Gibson D.A. et al. Acamprosate inhibits the binding and neurotoxic effects of trans-ACPD, suggesting a novel site of action at metabotropic glutamate receptors // *Alcohol Clin. Exp. Res.* 2002. Vol. 26 (12). pp. 1779–1793.

44. Heather N., Adamson S.J., Raistrick D. et al. Initial preference for drinking goal in the treatment of alcohol problems: I. Baseline differences between abstinence and non-abstinence groups // *Alcohol Alcohol*. 2010 Mar-Apr. Vol. 45(2). pp. 128–135.

45. Hodgins D. Can patients with alcohol use disorders return to social drinking? Yes, so what should we do about it? // *Canadian Journal of Psychiatry*. 2005. Vol. 50. pp. 264–265.

46. Hodgins D., Leigh G., Milne R., Gerrish R. Drinking goal selection in behavioral self-management treatment of chronic alcoholics // *Addictive Behaviors*. 1997. Vol. 22. pp. 247–255.

47. Hungerford D.W., Pollock D.A. Emergency department services for patients with alcohol problems: Research directions // *Academic Emergency Medicine*. 2003. Vol. 10. pp. 79–84.

48. Institute of Medicine. Improving the Quality of Health Care for Mental and Substance-Use Conditions: Quality Chasm Series, National Academy Press, 2006.

49. Johnson B.A. Progress in the development of topiramate for treating alcohol dependence: from a hypothesis to a proof-of-concept study // *Alcohol Clin. Exp. Res.* 2004. Vol. 28. pp. 1137–1144.

50. Johnson B.A. Role of the serotonergic system in the neurobiology of alcoholism: implications for treatment // *CNS Drugs*. 2004. Vol. 18(15). pp. 1105–1118.

51. Johnson B.A., Ait-Daoud N. Topiramate in the new generation of drugs: efficacy in the treatment of alcoholic patients // *Curr Pharm Des*. 2010. Vol. 16(19). pp. 2103–2112.

52. Johnson B.A., Ait-Daoud N., Seneviratne C. et al. Pharmacogenetic approach at the serotonin transporter gene as a method of reducing the severity of alcohol drinking // *Am. J. Psychiatry*. 2011. Vol. 168(3). pp. 265–275.

53. Johnson B.A., Roache J.D., Javors M.A. et al. Ondansetron for reduction of drinking among biologically predisposed alcoholic patients: A randomized controlled trial // *J.A.M.A.* 2000. Vol. 284(8). pp. 963–971.

54. Johnson B.A., Rosenthal N., Capece J.A. et al. Topiramate for treating alcohol dependence: a randomized controlled trial // *J.A.M.A.* 2007. Vol. 298. pp. 1641–1651.

55. Jonas D.E., Garbutt J.C., Amick H.R. et al. Behavioral Counseling After Screening for Alcohol Misuse in Primary Care: A Systematic Review and Meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force // *Ann. Intern Med.* 2012 Sep 25. doi: 10.7326/0003-4819-157-9-201211060-00544.

56. Kaner E.F., Dickinson H.O., Beyer F., Pienaar E., Schlesinger C., Campbell F. et al. The effectiveness of brief alcohol interventions in primary care settings: a systematic review // *Drug Alcohol Rev.* 2009. Vol. 28. pp. 301–23.

57. Kenna G.A. Medications acting on the serotonergic system for the treatment of alcohol dependent patients // *Curr Pharm Des*. 2010. Vol. 16(19). pp. 2126–2135.

58. Kenna G.A., Lomastro T.L., Schiesl A., Leggio L., Swift R.M. Review of topiramate: an antiepileptic for the treatment of alcohol dependence // *Curr Drug Abuse Rev.* 2009 May. Vol. 2(2). pp. 135–142.

59. Kranzler H.R., Burleson J.A., Brown J., Babor T.F. Fluoxetine treatment seems to reduce the beneficial effects of cognitive-behavioral therapy in type B alcoholics // *Alcohol Clin. Exp. Res.* 1996. Vol. 20(9). pp. 1534–1541.

60. Kranzler H.R., Pierucci-Lagha A., Feinn R., Hernandez-Avila C. Effects of ondansetron in early-versus late-onset alcoholics: a prospective, open-label study // *Alcohol Clin. Exp. Res.* 2003. Vol. 27(7). pp. 1150–1155.

61. Laaksonen E., Koski-Jannes A., Salaspuro M. et al. A randomized, multicentre, open-label, comparative trial of disulfiram, naltrexone and acamprosate in the treatment of alcohol dependence // *Alcohol Alcohol*. 2008. Vol. 43. pp. 53–61.

62. Lesch O.M., Walter H. Subtypes of alcoholism and their role in therapy // *Alcohol Alcohol Suppl.* 1996 Mar. Vol. 1. pp. 63–67. Review.

63. Lovinger D.M. Serotonin's role in alcohol's effects on the brain // *Alcohol Health Res World*. 1997. Vol. 21(2). pp. 114–120. Review.

64. Ma J.Z., Ait-Daoud N., Johnson B.A. Topiramate reduces the harm of excessive drinking: implications for public health and primary care // *Addiction*. 2006. Vol. 101(11). pp. 1561–1568.

65. Mann K., Leher P., Morgan M.Y. The efficacy of acamprosate in the maintenance of abstinence in alcohol-dependent individuals: results of a meta-analysis // *Alcohol Clin Exp Res*. 2004. Vol. 28. pp. 51–63.

66. Martensen-Larsen O. Five years' experience with disulfiram in the treatment of alcoholics // *Quarterly Journal of Studies on Alcohol*. 1953. Vol. 14, № 3. pp. 406–418.

67. Mason B.J., Goodman A.M., Chabac S., Leher P. Effect of oral acamprosate on abstinence in patients with alcohol dependence in a double-blind, placebo-controlled trial: the role of patient motivation // *J. Psychiatr Res.* 2006. Vol. 40. pp. 383–393.

68. Mason B.J., Salvato F.R., Williams L.D. et al. A double-blind, placebo-controlled study of oral nalmefene for alcohol dependence // *Arch Gen Psychiatry*. 1999 Aug. Vol. 56(8). pp. 719–724.

69. McQueen J., Howe T.E., Allan L., Mains D., Hardy V. Brief interventions for heavy alcohol users admitted to general hospital wards. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 8. Art. No.: CD005191. DOI: 10.1002/14651858.CD005191.pub3

70. Morley K.C., Teesson M., Reid S.C. et al. Naltrexone versus acamprosate in the treatment of alcohol dependence: A multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Addiction*. 2006. Vol. 101. pp. 1451–1462.

71. Moss H.B., Chen C.M., Yi H.Y. Subtypes of alcohol dependence in a nationally representative sample // *Drug Alcohol Depend.* 2007 Dec 1. Vol. 91(2-3). pp. 149–158.

72. Moss H.B., Chen C.M., Yi H.Y. Prospective follow-up of empirically derived Alcohol Dependence subtypes in wave 2 of the National Epidemiologic Survey on Alcohol And Related Conditions (NESARC): recovery status, alcohol use disorders and diagnostic criteria, alcohol consumption behavior, health status, and treatment seeking // *Alcohol Clin Exp Res.* 2010 Jun. Vol. 34(6). pp. 1073–1083.

73. Muckle W., Muckle J., Welch V., Tugwell P. Managed alcohol as a harm reduction intervention for alcohol addiction in populations at high risk for substance abuse. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 12. Art. No.: CD006747. DOI: 10.1002/14651858.CD006747.pub2

74. Muzyk A.J., Rivelli S.K., Gagliardi J.P. Defining the role of baclofen for the treatment of alcohol dependence: a systematic review of the evidence // *CNS Drugs*. 2012 Jan 1. Vol. 26(1). pp. 69–78.

75. Nunes E.V., Levin F.R. Treatment of depression in patients with alcohol or other drug dependence: a meta-analysis // *JAMA* 2004. Vol. 291(15). pp. 1887–1896.

76. Olmsted C.L., Kockler D.R. Topiramate for alcohol dependence // *Ann. Pharmacother.* 2008 Oct. Vol. 42(10). pp. 1475–1480.
77. Oslin D.W., Berrettini W., Kranzler H.R. et al. A functional polymorphism of the mu-opioid receptor gene is associated with naltrexone response in alcohol-dependent patients // *Neuropsychopharmacology.* 2003. Vol. 28. pp. 1546–1542.
78. Pascoe J.E., Williams K.L., Mukhopadhyay P. et al. Effects of mu, kappa, and delta opioid receptor agonists on the function of hypothalamic-pituitary-adrenal axis in monkeys // *Psychoneuroendocrinology.* 2008 May. Vol. 33(4). pp. 478–486.
79. Pettinati H.M., O'Brien C.P., Rabinowitz A.R. et al. The status of naltrexone in the treatment of alcohol dependence: specific effects on heavy drinking // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2006 Dec. Vol. 26(6). pp. 610–625.
80. Pettinati H.M., Silverman B.L., Battisti J.J. et al. Efficacy of extended-release naltrexone in patients with relatively higher severity of alcohol dependence // *Alcohol Clin. Exp. Res.* 2011 Oct. Vol. 35(10). pp. 1804–1811.
81. Pettinati H.M., Volpicelli J.R., Kranzler H.R. et al. Sertraline treatment for alcohol dependence: interactive effects of medication and alcoholic subtype // *Alcohol Clin Exp Res.* 2000. Vol. 24(7). pp. 1041–1049.
82. Pettinati H.M., Weiss R.D., Miller W.R. et al. Medical Management Treatment Manual: A Clinical Research Guide for Medically Trained Clinicians Providing Pharmacotherapy as Part of the Treatment for Alcohol Dependence. COMBINE Monograph Series, Volume 2 (DHHS Publication No. 04-5289), National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, Bethesda, MD 2004.
83. Richardson K., Baillie A., Reid S. et al. Do acamprostate or naltrexone have an effect on daily drinking by reducing craving for alcohol? // *Addiction.* 2008 Jun. Vol. 103(6). pp. 953–959.
84. Rösner S., Hackl-Herrwerth A., Leucht S. et al. Acamprostate for alcohol dependence. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 9. Art. No.: CD004332. DOI: 10.1002/14651858.CD004332.pub2
85. Rösner S., Hackl-Herrwerth A., Leucht S. et al. Opioid antagonists for alcohol dependence. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 12. Art. No.: CD001867. DOI: 10.1002/14651858.CD001867.pub3
86. Rösner S., Leucht S., Leher P., Soyka M. Acamprostate supports abstinence, naltrexone prevents excessive drinking: evidence from a meta-analysis with unreported outcomes // *J. Psychopharmacol.* 2008 Jan. Vol. 22(1). pp. 11–23.
87. Saitz R. Alcohol screening and brief intervention in primary care: Absence of evidence for efficacy in people with dependence or very heavy drinking // *Drug Alcohol Rev.* 2010 Nov. Vol. 29(6). pp. 631–640.
88. Sass H., Soyka M., Mann K., Zieglsangberger W. Relapse prevention by acamprostate: Results from a placebo-controlled study on alcohol dependence // *Archives of General Psychiatry.* 1996. Vol. 53. pp. 673–680.
89. Schmidt L., Room R. Cross-cultural applicability in international classifications and research on alcohol dependence // *Journal of Studies on Alcohol.* 1999. Vol. 60. pp. 448–462.
90. Sellers E.M., Toneatto T., Romach M.K. et al. Clinical efficacy of the 5-HT₃ antagonist ondansetron in alcohol abuse and dependence // *Alcohol Clin. Exp. Res.* 1994. Vol. 18(4). pp. 879–885.
91. Skradski S., White H.S. Topiramate blocks kainate-evoked cobalt influx into cultured neurons // *Epilepsia.* 2000. Vol. 41, Suppl 1. pp. 45–47.
92. Srisurapanont M., Jarusuraisin N. Opioid antagonists for alcohol dependence. Cochrane Database Syst Rev 2005; CD001867.
93. Streeton C., Whelan G. Naltrexone, a relapse prevention maintenance treatment of alcohol dependence: A meta-analysis of randomized controlled trials // *Alcohol and Alcoholism.* 2001. Vol. 36. pp. 544–552.
94. Suh J.J., Pettinati H.M., Kampman K.M., O'Brien C.P. The status of disulfiram: a half of a century later // *Journal of Clinical Psychopharmacology.* 2006. Vol. 26, № 3. pp. 290–302.
95. Swift R., Pettinati H.M. Choosing pharmacotherapies for the COMBINE study—process and procedures: An investigational approach to combination pharmacotherapy for the treatment of alcohol dependence // *Journal of Studies on Alcohol.* 2005. Vol. 66(Suppl. 15). pp. 141–147.
96. Torrens M., Fonseca F., Mateu G., Farré M. Efficacy of antidepressants in substance use disorders with and without comorbid depression. A systematic review and meta-analysis // *Drug Alcohol Depend.* 2005. Vol. 78(1). pp. 1–22.
97. US Preventive Services Task Force. Screening and behavioral counseling interventions in primary care to reduce alcohol misuse: recommendation statement // *Ann Intern Med.* 2004. Vol. 140. pp. 554–556.
98. Walters G.D. The heritability of alcohol abuse and dependence: A meta-analysis of behavior genetic research // *Am J. Drug Alcohol Abuse.* 2002. Vol. 28. pp. 557–584.
99. Weiss R.D., O'Malley S.S., Hosking J.D. et al. Do patients with alcohol dependence respond to placebo? Results from the COMBINE Study // *J. Stud Alcohol Drugs.* 2008. Vol. 69(6). pp. 878–884.
100. White H.S., Brown S.D., Woodhead J.H. et al. Topiramate modulates GABA-evoked currents in murine cortical neurons by a nonbenzodiazepine mechanism // *Epilepsia.* 2000. Vol. 41, Suppl 1. pp. 17–20.
101. Williams K.L., Broadbear J.H., Woods J.H. Noncontingent and response-contingent intravenous ethanol attenuates the effect of naltrexone on hypothalamic-pituitary-adrenal activity in rhesus monkeys // *Alcohol Clin. Exp. Res.* 2004. Vol. 28. pp. 566–571.

REFERENCES

1. Govorin N.V., Sakharov A.V. *Alkohol'noe breymya somaticheskogo statsionara.* Tomsk: Ivan Fedorov, 2010. 160 p.
2. Zav'yalov V.Yu. *Neob'yavlenaya psikhoterapiya.* Moscow: Akademicheskii Proekt, Ekateringburg: Delovaya kniga, 1999. 250 p. (in Russian)
3. Egorov A.Yu., Krupitskii E.M., Sofronov A.G. et al. In: *Aktual'nye problemy vozrastnoi narkologii. Proceedings of the The All-Russian interdisciplinary scientific and practical Conference (Chelyabinsk 15-16 November 2012.)* [E.N. Krivulina, N.A. Bokhana ed.]. Chelyabinsk: Izd-vo PIRS, 2012. pp. 119–120. (in Russian)
4. Krupitskii E.M. *Nevrologicheskii vestnik.* 2010. №3. pp. 25–27. (in Russian)
5. Mendelevich V.D. *Rossiiskii psikiatricheskii zhurnal.* 2004. №6. pp. 24–29. (in Russian)
6. *Organizatsiya stressopsikhoterapii bol'nykh alkogolizmom v ambulatornykh usloviyakh. Metodicheskie rekomendatsii Minzdrava SSSR.* M., 1984. 12 p. (in Russian)
7. Sivolap Yu.P. *Obozrenie psikhologii i meditsinskoi psikhologii.* 2010. № 2. pp. 49–51. (in Russian)
8. Sivolap Yu.P. *Narkologiya.* 2012. № 2. pp. 81–83. (in Russian)
9. Chernobrovkina T.V. *Narkologiya.* 2008. № 1. pp. 62–82. (in Russian)
10. Entin G.M. *Zhurnal nevropatol. i psikiatr.* 1991. Vol. 91, № 2. pp. 132–133. (in Russian)

Поступила 05.10.13.