

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ИМ. В.М. БЕХТЕРЕВА

**ПРИМЕНЕНИЕ АНТИДЕПРЕССАНТОВ
ДЛЯ СТАБИЛИЗАЦИИ РЕМИССИИ У БОЛЬНЫХ
АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ С КОМОРБИДНОЙ
АФФЕКТИВНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ**

Пособие для врачей

Санкт-Петербург
2011

АННОТАЦИЯ

В настоящем пособии для врачей приведены сравнительные данные по применению антидепрессантов в терапевтических схемах у больных алкогольной зависимостью с коморбидной аффективной патологией. Использование современных антидепрессантов позволяет оптимизировать лечение больных данного контингента, стабилизировать ремиссию и улучшить ее качество.

Пособие предназначено для врачей психиатров-наркологов.

Настоящее пособие составлено в Санкт-Петербургском научно-исследовательском психоневрологическом институте им. В.М. Бехтерева.

Авторы: аспирант отделения лечения больных алкоголизмом НИПНИ им. В.М. Бехтерева С.М. Ериш, к. м. н., старший научный сотрудник отделения лечения больных алкоголизмом НИПНИ им. В.М. Бехтерева К.В. Рыбакова, к. м. н., ведущий научный сотрудник отделения лечения больных алкоголизмом НИПНИ им. В.М. Бехтерева Т.Г. Рыбакова, д. м. н., профессор, руководитель отдела наркологии НИПНИ им. В.М. Бехтерева Е.М. Крупицкий

Список сокращений

ААС — алкогольный абстинентный синдром

АЗ — алкогольная зависимость

ВАШПВА — визуальная аналоговая шкала патологического влечения к алкоголю

ГГТП — гамма-глутамилтранспептидаза

НаССА — норадренергические и специфические серотонинергические антидепрессанты

ОКШПВА — обсессивно-компульсивная шкала патологического влечения к алкоголю

ПВА — патологическое влечение к алкоголю

ПШПВА — Пенсильванская шкала патологического влечения к алкоголю

СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

ШДГ — шкала депрессии Гамильтона

ШДМА — шкала депрессии Монтгомери-Ашберг

ШТГ — шкала тревоги Гамильтона

Введение

Продление и стабилизация ремиссии является основной терапевтической задачей наркологии. Тем не менее, несмотря на множество лечебных подходов, результаты их использования требуют дальнейшего совершенствования применяемых методов. Это положение касается и так называемой коморбидной патологии, в частности сочетания алкогольной зависимости (АЗ) и аффективных расстройств. Согласно различным источникам, распространенность аффективных расстройств у больных алкоголизмом колеблется в довольно широких пределах. По некоторым данным, распространенность депрессии у больных алкоголизмом варьирует от 28% до 60% , что в 2–3 раза больше, чем в общей популяции. Развернутые депрессии, отвечающие критериям большого депрессивного эпизода, встречаются приблизительно у 10% больных алкоголизмом, субдепрессии на уровне дистимии — у 30% больных. На этапе формирования ремиссии депрессивные проявления отмечались у 68% пациентов [9]. Депрессии наиболее часто встречаются у женщин, страдающих алкоголизмом. Их частота в 2 раза выше, чем у мужчин, злоупотребляющих алкоголем [14, 32].

Аффективные расстройства, тесно связанные с патологическим влечением к алкоголю (ПВА), как правило, отягощают течение заболевания и затрудняют реабилитацию больных. Наличие аффективных расстройств препятствует формированию стойких и полноценных ремиссий [4]. Аффективные нарушения, с одной стороны, могут провоцировать актуализацию влечения к алкоголю, а с другой — влечение к алкоголю содержит в себе аффективный компонент. К наиболее частым клиническим проявлениям аффективных нарушений в структуре синдрома ПВА относятся: сниженный фон настроения, повышенная раздражительность с ощущением внутреннего напряжения и дискомфорта, которые могут сопровождаться слезливостью, подавленностью, чувством неполноценности своего существования и неуверенностью в себе, «скукой», неопределенной тревогой, страхом, взбудораженностью одновременно с рассеянностью.

В периоде становления ремиссии у больных алкоголизмом причиной рецидивов заболевания нередко являются аффективные расстройства депрессивного круга, которым в практике врача-нарколога не всегда уделяется должное внимание.

Следует заметить, что около 90% больных, имеющих признаки алкоголизма и депрессии одновременно, первично диагностируются как страдающие алкогольной зависимостью, а не как больные с аффективными расстройствами [2]. Важность диагностики коморбидных депрессивных расстройств и дифференциация их вариантов у больных АЗ в связи с задачами повышения эффективности лечения очевидны. Особенно важны выявление и оценка аффективных расстройств в начальной фазе лечебного процесса для определения стратегии и прогноза лечебно-реабилитационных мероприятий.

Своевременная и адекватная коррекция аффективных расстройств в ремиссии является важным моментом ее стабилизации и профилактики рецидивов у больных с АЗ [8].

В патогенезе депрессий у больных алкоголизмом важная роль принадлежит нарушению обмена серотонина в ЦНС [2, 6, 12]. В цереброспинальной жидкости больных алкоголизмом выявлено снижение уровня основного метаболита серотонина (5-гидроксииндолуксусной кислоты — 5-ННАА). Подобные изменения обнаруживаются, в том числе, и у больных, имеющих депрессивную симптоматику и суицидальные тенденции [1, 5, 13]. В экспериментальных исследованиях отмечены уменьшение патологического влечения к алкоголю под действием серотонинергических антидепрессантов и их нормализующее влияние на активность дофаминергической системы [12]. Таким образом, препараты, обладающие воздействием на данные нейромедиаторные системы, в первую очередь антидепрессанты, могут быть успешно использованы в клинической наркологии.

По мнению ряда исследователей [10, 12, 22, 25], наиболее перспективными препаратами для коррекции аффективных расстройств в ремиссии у больных алкоголизмом являются антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). То, что СИОЗС снижают влечение к алкоголю и могут быть эффективным компонентом в стратегиях фармакологического предотвращения рецидива алкоголизма, отмечали еще с начала 90-х годов прошлого века. Тогда же было показано, что некоторые СИОЗС (циталопрам, флуоксетин) способны уменьшать потребление алкоголя, снижая влечение к нему и, тем самым, частоту рецидивов заболевания.

Следует отметить, что в целом результаты различных исследований применения антидепрессантов из группы СИОЗС для

стабилизации ремиссий и профилактики рецидивов алкоголизма по литературным данным оказались противоречивыми: в частности, в одних исследованиях была продемонстрирована эффективность этих препаратов относительно плацебо, тогда как в других — нет [22, 27, 28, 31]. Возможно, это обстоятельство связано с тем, что в проведенные исследования включались как больные с коморбидными аффективными расстройствами, так и пациенты без таковых, а также с использованием разных антидепрессантов.

Один из новых высокоселективных СИОЗС (эсциталопрам) в недавно выполненном открытом рандомизированном исследовании продемонстрировал определенную эффективность в отношении поддержания ремиссии при алкоголизме [30]. Эсциталопрам был также эффективным в терапии алкоголизма, сочетающегося с большим депрессивным расстройством [24].

С другой стороны, в ряде исследований было продемонстрировано ограниченное влияние некоторых СИОЗС, и в частности сертралина, на показатели потребления алкоголя у больных с алкогольной зависимостью [22, 27]. Отсутствие терапевтического эффекта в отношении алкоголизма у флуоксетина было продемонстрировано в строгих исследованиях H.R. Kranzler и соавт. [21]. В исследовании нефазадона, выполненном M. Hautzinger и соавт., также не было обнаружено достоверных различий между этим препаратом и плацебо в отношении эффективности предотвращения рецидива алкоголизма [20].

Среди факторов, влияющих на эффективность фармакотерапии аффективных нарушений при алкоголизме, можно отметить носительство аллельных вариантов некоторых генов, которому в последние годы уделяется особое внимание. В частности, в 2010 году R.M. Anthenelli с соавторами было проведено исследование влияния аллельных вариантов генов, отвечающих за перенос серотонина (5-HTTLPR), на эффективность лечения в группе больных, страдающих алкогольной зависимостью, сочетанной с аффективными расстройствами. Данное исследование показало, что среди пациентов, являющихся носителями так называемых «длинных» аллелей (преимущественно 2La), циталопрам, по-видимому, более эффективен, чем в отношении носителей «коротких» аллелей [15].

На возможность существования генетически детерминированного ответа на терапию СИОЗС указывает исследование, про-

веденное в 2000 году Н.М. Pettinati с коллегами, в котором было продемонстрировано, что лечение препаратами группы СИОЗС больных с алкогольной зависимостью типа А (с «низким риском/тяжестью алкоголизма и коморбидной психопатологии») было гораздо эффективней по сравнению с плацебо [18]. При этом в группе пациентов типа А отмечались гендерные различия — препарат был эффективен только среди мужчин [26]. Среди пациентов типа В («высокий риск/тяжесть») терапия СИОЗС оказалась неэффективной [18].

Обобщенные литературные данные, а также результаты собственных исследований эффективности препарата циталопрам у больных с алкогольной зависимостью, имеющих коморбидные аффективные нарушения, для стабилизации ремиссии легли в основу данного пособия.

В настоящем пособии описываются клинические характеристики коморбидной аффективной патологии, выявляемой на этапе становления ремиссии у больных АЗ, а также приводятся данные о дифференцированном использовании антидепрессантов для стабилизации ремиссии в зависимости от преобладающего синдрома в клинике заболевания.

Клинические характеристики коморбидной депрессивной патологии у больных АЗ

Эндогенные аффективные нарушения могут как предшествовать формированию алкогольной зависимости, так и манифестировать после ее развития. Выраженность депрессивных расстройств, сочетающихся с АЗ, обычно бывает незначительной и соответствует уровню циклотимии и дистимии, согласно классификации МКБ-10, или легкой и умеренной степени выраженности депрессивного эпизода при униполярном и рекуррентном депрессивном или биполярном аффективном расстройстве. Так называемые «скрытые» депрессивные состояния классифицируются в рубриках «невротические и соматоформные расстройства» (F40–49). По существу же все эти состояния, включающие в себя определенные «витальные» симптомы, являются проявлениями циклотимической конституции или непосредственно циклотимии как стойкого расстройства личности, существующего на уровне акцентуации (по К. Леонгарду) или психопатии (по П.Б. Ганнушкину), то есть принадлежат к эндогенным аффективным проявлениям.

У лиц с циклотимической акцентуацией характера или выраженным расстройством личности по циклоидному типу чаще всего и отмечаются легкие патологические проявления еще задолго до формирования АЗ (аутохтонные, часто сезонные, состояния измененной аффективности, неадекватно затяжные состояния подавленности, пониженного настроения как реакция на травмирующие пациента ситуации). При этом характерны субдепрессивная, а иногда «скрытая» симптоматика, снижение активности и работоспособности, сужение прежних жизненных интересов, постоянное наличие тревожного компонента депрессии (утренний максимум жалоб), идеи малоценности и несостоятельности, а также соматическое сопровождение психопатологических расстройств (ухудшение аппетита, потеря в весе, нарушения менструального цикла у женщин, бессонница или отсутствие ощущения бодрости после сна и др.). Именно по этим симптомам и можно судить о наличии депрессии в случае ее маскирования соматоформной симптоматикой (неприятные ощущения в сердце, в желудке, различные болевые феномены и др.). Проявления психопатологической симптоматики обычно носят фазный (би- или униполярный) либо приступообразный характер. У больных в этих случаях не отмечается заметных алкогольных изменений личности, а признаки алкогольной деградации если и появляются, то значительно позже, чем у больных с люцидным алкоголизмом.

Аффективные нарушения, наблюдающиеся у больных с коморбидной аффективной патологией, проявляются при остром алкогольном абстинентном синдроме (ААС), в постабстинентном периоде (до 1 месяца после купирования ААС) и в дальнейшем — на этапе становления ремиссии (до полугода после купирования ААС). Наиболее частыми вариантами являются субдепрессивные состояния: **простое** (с преобладанием сниженного настроения и пониженной самооценки), **тревожно-депрессивное** (сочетание гипотимии с ощущением внутреннего дискомфорта, ожиданием неприятностей, элементами двигательного беспокойства) и **дисфорическое** (наличие в клинической картине, помимо сниженного настроения, раздражительности, недовольства окружающими, стремления выместить свои отрицательные переживания на других). Другие варианты субдепрессий, встречающиеся у этих пациентов: **астенический** (субдепрессия с раздражительностью и ис-

тощаемостью), **ипохондрический** (сочетание пониженного настроения с фиксацией пациента на неудовлетворительном соматическом состоянии), **апатический** (наличие в субдепрессивном состоянии вялости и безразличия к окружающему). Существуют и более сложные субдепрессии, включающие в себя обсессивную и деперсонализационную симптоматику. Характерная особенность всех этих депрессий — наличие в них (а не только в тревожно-депрессивном варианте) элементов тревоги, непереносимого проявления аффективных расстройств у больных со сформировавшейся алкогольной зависимостью.

Употребление алкоголя у таких людей обычно начинается со стремления устранить психическое неблагополучие (повысить настроение и активность при простых и апатических субдепрессивных состояниях, избавиться от тревоги при тревожной депрессии).

Клиническая диагностика аффективных нарушений на начальном этапе ремиссии у больных алкогольной зависимостью может быть дополнена для оценки выраженности депрессии и ее динамики в процессе терапии клиническими шкалами депрессии и тревоги Гамильтона [19], самооценочной шкалой Цунга [33], самооценочными шкалами личностной и ситуативной тревоги Спилбергера-Ханина [29]. Для оценки выраженности влечения к алкоголю используются клинические шкалы: шкала Альтшуллера-Чередниченко, визуальная аналоговая шкала, обсессивно-компульсивная шкала ПВА (ОКШПВА) [16].

Лечение коморбидных депрессивных расстройств

При выборе антидепрессантов для лечения депрессивных синдромов следует исходить из тех клинических особенностей депрессии у больных алкоголизмом, которые не сопровождаются моторной и идеомоторной заторможенностью, обычно сочетаются с тревогой, редко достигают психотического уровня и иногда маскируются астеническими и соматическими жалобами, сочетаясь с соматоформной и диссоциативной симптоматикой.

Классификация антидепрессантов

В самом общем виде антидепрессанты можно условно разделить на антидепрессанты классические (амитриптилин, мелипрамин и др.) и антидепрессанты нового поколения (прозак, коак-

сил, леривон и др.). В табл. 1 приведены основные группы антидепрессантов в зависимости от механизма их действия.

Классические антидепрессанты (трициклические, тетрациклические) обладают мощным терапевтическим эффектом, но и наиболее широким и выраженным спектром побочных действий, что нередко приводит к отказу больных от терапии или препятствует достижению достаточной терапевтической дозы. Спектр фармакологической активности и побочных проявлений препарата зависит в первую очередь от его избирательности воздействия на различные нейромедиаторные системы. Чем выше селективность препарата, тем меньше возникает нежелательных проявлений и лекарственных взаимодействий. Традиционные антидепрессанты вместе с воздействием на серотониновую нейромедиацию могут оказывать влияние и на другие нейромедиаторные системы. Например, в связи с блокадой H1-гистаминовых рецепторов появляются такие нежелательные последствия, как седация, сонливость, увеличение массы тела, гипотензия. В связи с выраженным холинолитическим действием традиционные антидепрессанты могут вызывать ухудшение зрения (расстройства аккомодации), сухость во рту, тахикардию, запоры, затруднение мочеиспускания вплоть до задержки мочи, нарушение памяти, спутанность и холинолитический делирий у пожилых больных. Блокада адренорецепторов приводит к нежелательным сосудистым реакциям — рефлекторной тахикардии, головокружению, ортостатической гипотензии.

В начале курса лечения необходимо предупреждать пациентов о возможности колебаний артериального давления, ортостатических коллапсах и необходимости избегать резких изменений положения тела, о появлении сухости во рту, возможных затруднениях мочеиспускания.

Кроме того, антидепрессанты данной группы имеют свойство накапливаться в миокарде, оказывая кардиотоксическое действие (при длительном применении).

Антидепрессанты нового поколения сравнимы по эффективности с традиционными, однако обладают значительно меньшими побочными эффектами и лучшей переносимостью. Их применение по сравнению с традиционными антидепрессантами более безопасно, так как они не оказывают заметного влияния на сердечную проводимость и процессы реполяризации. Другим важ-

ным преимуществом современных антидепрессантов является их минимальное взаимодействие с другими лекарственными средствами, что особенно важно при лечении пожилых больных, имеющих сопутствующую соматическую патологию.

Таблица 1

Классификация антидепрессантов в зависимости от механизма действия

Группа антидепрессантов		Препарат
Трициклические		Амитриптилин (триптизол) Анафранил (кломипрамин) Имипрамин (мелипрамин) Доксепин (синекван)
Тетрациклические		Мапротилин (людиомил) Миансерин (леривон) Миртазапин (ремерон)
Ингибиторы МАО	Необратимые	Ниаламид Фенелзин (нардил)
	Обратимые	Пиразидол (пирлиндол) Моклобемид (аурорикс)
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина		Флуоксетин (прозак, продеп, флуоксетин-акри) Флувоксамин (феварин) Сертралин (золофт) Пароксетин (паксил) Циталопрам (ципрамил) Эсциталопрам (ципралекс)
Препараты иных механизмов действия	Антагонисты рецепторов 5HT _{2A} и ингибиторы обратного захвата серотонина	Тразодон (триттико)
	Стимуляторы обратного захвата серотонина	Тианептин (коаксил)

Продолжение Таблицы 1

	Ингибиторы обратного захвата допамина и норадреналина	Бупропион (зидан)
	Агонисты МТ ₁ - и МТ ₂ -рецепторов мелатонина и антагонисты 5-НТ _{2с} -рецепторов серотонина	Вальдоксан (агомелатин)

Наиболее серьезным осложнением терапии антидепрессантами из группы СИОЗС, хотя и редко встречающимся, является развитие серотонинового синдрома, преимущественно при использовании высоких доз этих препаратов. Вслед за появлением диспепсических жалоб возникают неврологические осложнения в виде тремора, дизартрии, мышечного гипертонуса и миоклонических подергиваний. Данная симптоматика, как правило, обратима и быстро купируется после снижения дозы или отмены препарата.

Необратимые ингибиторы МАО (ниаламид) в настоящее время используются крайне редко ввиду высокого риска лекарственных взаимодействий, тираминовых или «сырных» реакций и развития тяжелых осложнений. Тираминовый синдром выражается в развитии гипертензионных кризов и других осложнений при применении этих препаратов одновременно с употреблением пищевых продуктов, содержащих тирамин и его предшественник (тирозин) (сыры, кофе, копчености и др.), а также с лекарственными средствами тираминоподобной структуры.

Клиническая классификация антидепрессантов

Общим свойством всех антидепрессантов является их тимоаналептический эффект. У одних антидепрессантов это действие сочетается со стимулирующим эффектом, у других более выражен седативный компонент. Выделяют «сбалансированные антидепрессанты», у которых тимоаналептическое действие в случаях тревожной и ажитированной депрессии сопровождается седативным эффектом, а при заторможенных видах депрессии — умеренным активизирующим.

Клиническая классификация антидепрессантов представлена в табл. 2 (по С.Н. Мосолову, 1996, с добавлением антидепрессантов нового поколения):

Таблица 2

Клиническая классификация антидепрессантов

Антидепрессанты-седатики	Доксепин (синэксван) Амитриптилин (триптизол, лароксил, дамилен) Миансерин (леривон, миансан) Флувоксамин (феварин) Азафен (пипофезин) Тразадон (триттико)
Антидепрессанты сбалансированного действия	Мапротилин (людиомил) Тианептин (коаксил) Сертралин (золот) Пароксетин (паксил) Кломипраamil (анафранил) Миртазапин (ремерон)
Антидепрессанты-стимуляторы	Циталопрам (ципрамил), эсциталопрам (ципра-лекс) Флуоксетин (прозак, продеп) Имипрамин (мелипрамин) Бупропион (велбутрин) Моклобемид (аурорикс) Ниаламид (нуредаль) Милнаципран (иксел)

Принципы выбора антидепрессантов

Выбор антидепрессантов осуществляется на основе психопатологической оценки состояния больного, а также фармакологических особенностей того или иного препарата, спектра его психотропной активности в соответствии с феноменологическим подходом Кильгольца, то есть при тоскливых и апато-динамических, астенодинамических состояниях назначаются антидепрессанты со стимулирующим или сбалансированным действием, а при тревожных — препараты с седативными свойствами.

Принципы выбора антидепрессантов для лечения коморбидных состояний и их назначения пациентам:

1. Выбор препарата производится в период, когда острая абстинентная симптоматика уже купирована, а имеющаяся или формирующаяся у больного психопатологическая картина достаточно четко представлена, то есть на 7–10-й день после прекращения злоупотребления алкоголем, в так называемый постабстинентный период.
2. Минимальное гепато- и кардиотоксическое действие антидепрессанта или отсутствие этого действия.
3. Седативное действие, не снижающее работоспособности пациента.
4. Отсутствие аддитивных свойств препарата (не должен вызывать привыкание).
5. Назначение препарата с учетом психопатологического статуса и исходя из известных данных о клинической активности этого вещества с учетом возможного возникновения соответствующих побочных эффектов.
6. Постепенное повышение дозировок, начиная с минимальных — 1 раз в два дня (с учетом клинического эффекта).
7. Заключение о неэффективности препарата (при отсутствии проявлений гиперчувствительности пациента к нему) производится не ранее, чем через 2 недели после начала терапии.

Характеристика наиболее часто применяемых в наркологии антидепрессантов

1. Трициклические антидепрессанты

1.1. Амитриптилин — трициклический антидепрессант, обладающий значительной холинолитической активностью, сильным тимоаналептическим действием, сочетающимся с седативным эффектом, оказывает положительное терапевтическое действие у подавляющего числа больных при купировании чисто депрессивных симптомов. Наиболее эффективен у больных с тревожно-депрессивным синдромом. Начальная доза — 25–50 мг на ночь, затем дозу увеличивают (по 1 таб. в день) в течение 5–6 дней до 100–150 мг/сут в 3 приема (максимальная часть дозы принимается на ночь). По достижении стойкого эффекта дозу постепенно снижают.

Побочные эффекты: сухость во рту, задержка мочеиспускания, запор, нарушение зрения, аккомодации, усиленное потоотделение, сонливость, головокружение, тремор, тахикардия, ортостатическая гипотензия, повышение давления, нарушение проводимости миокарда, изменение комплекса QRS, аллергические реакции.

Противопоказан при глаукоме, атонии мочевого пузыря, гипертрофии и аденоме предстательной железы.

Ограниченность применения amitriptилина обусловлена частым появлением выраженных побочных явлений, а также особенностями ПВА, патогенез которого не сводится к патогенезу депрессии.

1.2. Мелипрамин (имипрамин) — трициклический антидепрессант, показан при обострении ПВА, когда его аффективная составляющая имеет признаки агитированной депрессии. Рекомендуется назначать ежедневно, один раз в сутки, инфузии препарата в дозе 100–125 мг, разведенного в 400 мл физиологического раствора, возможно добавление 2 мл 0,5% раствора реланиума. Это позволят достигнуть быстрого эффекта: происходит нормализация сна, улучшается аппетит, выравнивается поведение и спустя уже 2–4 дня возможен переход на прием лекарства перорально до полной стабилизации психического состояния. Максимальная суточная доза внутрь: разовая 0,1 г; суточная 0,3 г (300 мг).

Побочные эффекты: головные боли, головокружение, сердцебиение, сухость во рту, нарушения аккомодации, задержка мочеиспускания.

При передозировке возможны возбуждение, вплоть до развития делириозного состояния, бессонница, аллергические реакции, нарушения сердечного ритма, судорожные припадки.

Мелипрамин противопоказано назначать вместе с антидепрессантами — ингибиторами MAO или непосредственно после прекращения их приема.

Не рекомендуется применять совместно с препаратами, влияющими на функцию щитовидной железы, чтобы не спровоцировать пароксизмальную тахикардию.

Противопоказан при острых заболеваниях печени, почек, кроветворных органов (возможны лейкопения, агранулоцитоз), при диабете, сердечно-сосудистой декомпенсации, нарушениях ритма, выраженном атеросклерозе, расстройствах мозгового кровообращения, инфекционных заболеваниях, туберкулезе.

В связи с выраженным холинолитическим воздействием препарат вызывает нежелательные эффекты у больных, страдающих аденомой предстательной железы, атонией мочевого пузыря, глаукомой (предпочтительно использовать такие антидепрессанты, как пиразидол, азафен, тетриндол).

2. Тетрациклические антидепрессанты

2.1. Леривон (миансерин) — тетрациклический антидепрессант, целесообразно назначать при бессоннице и психической напряженности. Леривон применяют в суточной дозе 30–90 мг в 2–3 приема, в связи с выраженным гипнотическим эффектом возможен прием основной части суточной дозы на ночь.

При приеме препарата в первую неделю лечения купируется тревога, нормализуется сон.

Побочные действия могут проявляться сонливостью, слабостью, тошнотой, головными болями в начале лечения. Не рекомендуется применять при беременности, в период лактации, при сахарном диабете. Иногда могут наблюдаться ортостатическая гипотензия, артралгии, лейкопения.

Не используется совместно с ингибиторами MAO.

2.2. Ремерон (миртазапин) — препарат из группы NaССА (норадренергические и специфические серотонинергические антидепрессанты), оказывает антидепрессивное, анксиолитическое, гипнотическое и вегетостабилизирующее действие. Показан при тревожных депрессивных состояниях различного происхождения. Средние терапевтические дозы от 15 до 45 мг/сут. Начальная дозировка — 15 мг, с постепенным увеличением до 30 мг, однократно на ночь.

Побочные эффекты: сухость во рту, повышение аппетита, преходящая дневная сонливость, исчезающая в течение первой недели приёма препарата. Не рекомендуется принимать в период беременности и с антидепрессантами — ингибиторами MAO.

Противопоказан при печеночной и почечной недостаточности.

С появлением на фармацевтическом рынке антидепрессантов нового поколения, общим свойством которых является торможение обратного захвата серотонина, в результате чего увеличивается содержание этого нейромедиатора в синаптической щели, было обнаружено, что эти препараты способны в определен-

ной мере подавлять ПВА, причем вовсе не благодаря их антидепрессивному действию, то есть не через лечение скрытой депрессии, а непосредственно [25].

В тех случаях, когда аффективный компонент ПВА выражен особенно ярко и рельефно, появляются основания избрать в качестве средства подавления ПВА какой-либо из препаратов данной группы. При этом конкретный выбор определяется оттенками эмоциональных нарушений в рамках синдрома ПВА.

3. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

3.1. Прозак (флуоксетин) — ингибитор обратного захвата серотонина, мало влияет на захват норадреналина и дофамина, слабо действует на холинергические рецепторы. Представляется целесообразным применять этот препарат преимущественно при тревожном и тревожно-фобическом аффективном компоненте ПВА. Назначают 20 мг в сутки (внутри). Через несколько недель увеличивают дозу на 20 мг в день. Максимальная суточная доза — 80 мг. При однократном приеме (20 мг) принимают утром, при двукратном — утром и днем. Выраженный антидепрессивный эффект наблюдается через 1–4 нед. после начала лечения.

Побочные эффекты: сонливость, головная боль, тошнота, рвота, снижение аппетита.

3.2. Феварин (флувоксамин) — родоначальник СИОЗС, обладающих высокой антидепрессивной активностью, анксиолитическим действием, минимумом побочных эффектов. Оказывает преимущественно седативное действие с выраженным тимоаналептическими, вегетостабилизирующими и анксиолитическими эффектами. Наиболее эффективен в плане купирования депрессивных, тревожно-фобических, диссомнических, соматовегетативных расстройств, а также агрессивности, суицидального поведения. Высокая эффективность, безопасность, гармоничная сбалансированность психотропной активности, его тимоаналептические, мягкие анксиолитические, седативные, вегетокорректирующие и антикэйвинговые возможности позволяют использовать феварин для лечения депрессивных нарушений в рамках АЗ. Препарат применяют в дозе 100–200 мг/сут на ночь, при суточной дозе более 100 мг ее делят на 2 приема; курс лечения 1 месяц.

Побочные эффекты: наиболее часто встречаются тошнота, запор, анорексия, диспепсия, диарея, неприятные ощущения в

эпигастральной области, сухость во рту, ощущение дискомфорта; редко — повышение активности печеночных ферментов, преимущественно у пациентов старческого возраста — транзиторная гипонатриемия.

3.3. Сертралин (золофт) — селективный ингибитор обратного захвата серотонина, используется преимущественно при коррекции расстройств астено-депрессивного и тревожно-депрессивного характера, а также при постабстинентных аффективных расстройствах. Купирует диссомнические расстройства различного генеза.

Назначают внутрь первые 2 дня по 25 мг в сутки, далее по 50 мг, 1 раз в сутки утром или вечером, независимо от приема пищи. При отсутствии эффекта возможно постепенное (в течение нескольких недель) увеличение дозы до 200 мг/сут (на 50 мг/нед). В связи с хорошей переносимостью препарата может применяться у пожилых пациентов и при сопутствующей соматической патологии.

Побочные явления: сухость во рту, диспепсические расстройства, потливость, тремор рук, нарушения половой функции.

Препарат не рекомендуется применять при беременности, лактации, гиперчувствительности, нарушениях функции печени и почек, а также с ингибиторами MAO.

3.4. Паксил (пароксетин) — селективный ингибитор обратного захвата серотонина, который отличается стимулирующими свойствами в спектре антидепрессивной активности. Представляется целесообразным применять Паксил при преобладании апатии в аффективном компоненте ПВА.

Рекомендуемая дозировка от 10 до 40 мг/сут, реже 60–80 мг/сут. Дозы повышают постепенно, не более чем на 10 мг в неделю. Наиболее оптимальной считается доза препарата 20 мг/сут (однократно утром во время еды) в течение 15–60 дней. Пароксетин не усиливает тревогу и агитацию, не вызывает нарушений сна.

Побочные эффекты: тошнота, сухость во рту, запоры, сонливость, нарушение аккомодации.

Противопоказан прием препарата при печеночной и почечной недостаточности, в период беременности и лактации, при повышенной чувствительности к препарату.

3.5. Ципраamil (циталопрам) — один из самых селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, достаточно хорошо и быстро купирует динамический компонент депрессивных рас-

стройств и проявления астено-депрессивного симптомокомплекса. При этом на всем протяжении приема препарата не отмечается ни чрезмерной стимуляции, ни актуализации ПВА, ни нарастания тревоги, ни оживления дисфорической симптоматики.

Угнетения когнитивных и психомоторных функций, а также осложнений при приеме препарата не наблюдается.

Назначают один раз в сутки, преимущественно утром, вне зависимости от приема пищи, терапию начинают с приема 20 мг. В зависимости от индивидуальной реакции пациента и тяжести депрессии доза может быть увеличена до максимальной — 60 мг в сутки.

Нежелательные эффекты имеют транзиторный характер и выражены слабо. Они наблюдаются в течение первых одной-двух недель лечения и обычно существенно ослабевают по мере улучшения состояния больных.

Возможны сухость во рту, тошнота, сонливость, слабость, повышенное потоотделение, тремор, агитация, бессонница, понос, сексуальные нарушения. В исключительных случаях при применении больших доз препарата возможно развитие судорожных припадков.

3.6. Ципралекс (эсциталопрам) — наиболее селективный ингибитор обратного захвата серотонина; повышает концентрацию нейромедиатора в синаптической щели, усиливает и пролонгирует действие серотонина на постсинаптические рецепторы.

Обычно эсциталопрам назначают в дозе 10 мг один раз в сутки, в зависимости от индивидуальной реакции пациента доза может быть увеличена до максимальной — 20 мг в сутки.

К наиболее часто возникающим побочным эффектам препарата следует отнести бессонницу, тошноту, снижение аппетита, повышенную потливость, слабость.

В целом необходимо отметить, что побочные эффекты при приеме эсциталопрама возникают достаточно редко. Препарат обладает хорошим профилем переносимости и демонстрирует оптимальное соотношение между переносимостью и эффективностью.

4. Антагонисты рецепторов 5HT_{2A} и ингибиторы обратного захвата серотонина

Триттико (тразодон) влияет на серотониновую систему, являясь селективным ингибитором нейронального захвата серото-

нина, обладает α -адреноблокирующим эффектом, при этом блокирует 5HT_{2A} подтип рецепторов серотонина.

Терапию начинают с 50 мг на ночь, далее при необходимости дозу наращивают до 150 мг в 3 приема, основную часть суточной дозы рекомендуется принимать перед сном, поскольку препарат оказывает мощное гипнотическое действие.

Побочные эффекты: повышенная утомляемость, сонливость, возбуждение, головная боль, головокружение, слабость, дискоординация, парестезии, дезориентация, тремор, снижение АД, ортостатическая гипотензия, аритмия, нарушение проводимости, брадикардия, лейкопения и нейтропения, сухость и горечь во рту, тошнота, рвота, диарея, снижение аппетита, аллергические реакции, раздражения глаз, миалгия, приапизм.

5. Стимуляторы обратного захвата серотонина

Коаксил (тианептин) — антидепрессант трициклической структуры с оригинальным механизмом действия, широко и длительно использующийся в терапии алкоголизма, оказывающий выраженное антидепрессивное, анксиолитическое и вегетостабилизирующее действие, а также благоприятное влияние на ПВА [3]. Максимальная эффективность проявляется у больных с депрессивными, тревожно-депрессивными, астено-депрессивными психопатологическими расстройствами в картине заболевания. Наиболее выражено терапевтическое действие коаксила у пациентов пожилого возраста, женщин, пациентов с симптоматическим алкоголизмом, сформировавшимся на фоне реактивной депрессии. Данные группы пациентов объединяет преобладание в клинической картине заболеваний тревожной и депрессивной симптоматики. На более поздних этапах алкогольной зависимости (постабстинентное состояние, ремиссия) коаксил проявляет собственно «антикэйвинговое» действие. Фиксированная терапевтическая доза 37,5 мг. Длительное применение коаксила способствует профилактике ранних рецидивов и формированию более стойких ремиссий.

Побочные эффекты возникают редко и носят быстропроходящий характер. В дозировках, превышающих терапевтические, оказывает опиат-подобное действие. Коаксил у больных алкоголизмом следует применять с осторожностью, учитывая информацию о способности данного препарата вызывать тяжелую зависимость у больных опишной наркоманией [7, 11].

Основные принципы выбора препаратов в зависимости от вида депрессии приведены в табл. 3.

Таблица 3

Выбор антидепрессантов в зависимости от вида депрессии

Вид депрессии	Препарат выбора	Примечание
Простая	Амитриптилин Имипрамин Миенсерин	
Дисфорическая	Амитриптилин Сертралин Пароксетин Флувоксамин	Антидепрессанты с противотревожным и седативным действием
	При необходимости добавляют:	
	Феназепам Седуксен	Транквилизаторы
Депрессия с навязчивостями	Кломипрамин Сертралин Флуоксетин Флувоксамин	
	Миртазапин	При преобладании тревожно-фобических расстройств над собственно аффективными
Депрессии с деперсонализационными расстройствами	Кломипрамин	
	При необходимости добавляют:	
	Феназепам Седуксен	Транквилизаторы
	Азалептин	Нейролептики
Дистимия	Кломипрамин СИОЗС	
Тревожно-депрессивный синдром	Амитриптилин Миртазапин Тианептин Сертралин Флувоксамин Эсциталопрам	

Эффективность (на примере использования антидепрессанта эсциталопрама)

С целью иллюстрации эффективности антидепрессантов в лечении коморбидных депрессивных расстройств и стабилизации ремиссии у этих пациентов ниже приводятся результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования эффективности применения одного из самых селективных ингибиторов обратного захвата серотонина — антидепрессанта эсциталопрама — для купирования аффективных расстройств депрессивного круга и стабилизации ремиссии у больных алкоголизмом. Исследование проводилось в отделе наркологии НИПНИ им. В.М. Бехтерева.

Для исследования был выбран эсциталопрам, поскольку соотношение его эффективности и переносимости является оптимальным [17]. Кроме того, преимуществом данного препарата является удобный режим дозирования — однократно утром, что является важным фактором, позитивно влияющим на формирование комплайенса.

Испытуемые (объект исследования)

60 больных алкоголизмом с коморбидными депрессивными расстройствами (депрессивным эпизодом (F32.0), умеренным депрессивным эпизодом (F32.1) или рекуррентным депрессивным расстройством (F33.x) случайным образом распределялись в одну из двух групп. Больные первой группы (29 человек) получали эсциталопрам (10 мг/сут) в течение трех месяцев. Больные второй группы получали идентично выглядящее плацебо. Все больные еженедельно должны были посещать клинику для контроля ремиссии (потребления алкоголя), оценки выраженности аффективных расстройств и комплайенса приема препаратов (по рибофлавиону в моче). Для оценки депрессии и тревоги использовали шкалы Гамильтона и Монтгомери–Ашберг [23]. Влечение к алкоголю оценивали с помощью обсессивно-компульсивной, Пенсильванской и визуальной аналоговой шкалы. Для контроля потребления алкоголя использовали методику ретроспективного анализа и определение активности гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП). Для общей оценки эффективности терапии использовали шкалу общего клинического впечатления.

Для того чтобы компенсировать малый объем выборки, в исследование включались только больные с коморбидной аффективной патологией, поскольку именно у этой группы больных

можно было ожидать опосредованный влиянием на сниженный фон настроения эффект эсциталопрама на показатели стабилизации ремиссии при алкоголизме.

Критерии включения в исследование:

- мужчины и женщины в возрасте от 18 до 50 лет;
- отрицательный тест на алкоголь в выдыхаемом воздухе
- диагностированная согласно критериям МКБ-10 алкогольная зависимость в сочетании с аффективными расстройствами:
 - депрессивным эпизодом (F32.0),
 - умеренным депрессивным эпизодом (F32.1),
 - рекуррентным депрессивным расстройством (F33.x);
- депрессия легкой или средней степени выраженности (от 7 до 23 баллов по шкале депрессии Гамильтона);
- купированный алкогольный абстинентный синдром (7 дней трезвости);
- отсутствие текущей беременности для женщин и согласие использовать адекватные способы контрацепции в период участия в исследовании;
- наличие контактного номера телефона (для осуществления качественного катамнестического наблюдения).

Критерии невключения в исследование:

- использование других психотропных препаратов;
- выраженное органическое поражение головного мозга;
- выраженная соматическая патология (патология печени, почек, сердечно-сосудистой, нервной системы);
- психотическое состояние или тяжелое психическое заболевание в анамнезе (шизофрения, эпилепсия, биполярное расстройство и т. п.);
- наличие химической зависимости, кроме зависимости от алкоголя и табака;
- пациенты, получающие какую-либо иную фармако- или психотерапию в связи с зависимостью от алкоголя, включая так называемую «плацебо-терапию» («химзащиту»), «кодирование» и т. п.

Все включавшиеся в исследование больные подписали информированное согласие на участие в данном исследовании.

Всем больным (независимо от вида терапии — эсциталопрам или плацебо) на каждом из еженедельных визитов проводился стан-

дартизированный курс рациональной (когнитивно-поведенческой) психотерапии в соответствии с руководством по консультированию наркологических больных. Таким образом, психотерапевтическое лечение проводилось всем без исключения больным, в том числе и тем, кто получал плацебо в качестве фармакотерапии.

Критерии исключения из исследования:

- рецидив алкоголизма — возобновление массивного ежедневного (запойного) пьянства — три и более дней «тяжелого пьянства» подряд (согласно международным стандартам «тяжелое пьянство» — *heavy drinking* — более 5 стандартных порций алкоголя в день для мужчин и более 4 — для женщин);
- пропуск трех и более визитов подряд.

Характеристика групп больных приведена в табл. 4.

Таблица 4

Характеристика групп больных

Переменные		Группы больных	
		Эсциталопрам	Плацебо
Число больных		29	31
Возраст (годы)		43,9 ± 1,1	40,9 ± 1,3
Пол	Мужской	22 (75,9%)	25 (80,7%)
	Женский	7 (24,1%)	6 (19,4%)
Трудоустройство (%)	Работает	55,2 ± 0,1	72,0 ± 0,1
	Не работает	44,8 ± 0,1	29,0 ± 0,1
Давность формирования ААС (годы)		11,6 ± 1,4	9,9 ± 1,3
Давность утраты количественного контроля (годы)		11,5 ± 1,5	9,5 ± 1,4
Давность утраты ситуационного контроля (годы)		9,8 ± 1,3	10,6 ± 1,7

Примечания: 1) средние величины представлены в виде $M \pm SE$; 2) достоверные различия между группами отсутствуют; 3) ААС — алкогольный абстинентный синдром.

Статистическая обработка

Для ведения базы данных с информацией обо всех пациентах и каждом их визите использован статистический пакет SPSS. Статистический анализ данных осуществлялся также с помощью статистического пакета SPSS. В целях соблюдения конфиденциальности вся информация о пациентах в базе данных была закодирована и их имена и фамилии нигде не упоминались. Различия рассматривали как статистически значимые при $p < 0,05$.

Условно статистический анализ может быть поделен на 3 части: анализ анамнестических данных, анализ показателей, измененных в динамике, и анализ побочных эффектов.

Анализ анамнестических данных необходим для доказательства однородности групп обследуемых, поскольку выявление действия препарата может быть проведено только с использованием однородных групп. Группа анамнестических показателей состояла из 91 переменной, характеризующей пациента: пол, возраст, биографические данные, показатели, характеризующие его социальное положение, и клинические данные. Для анализа однородности по каждому показателю, в зависимости от его вида (шкала измерения, соответствие нормальному распределению), были использованы: точный критерий Фишера, тесты Колмогорова–Смирнова и Манна–Уитни, а также Т-тест. Был использован общепринятый уровень значимости 0,05. Анализ показал, что по всем измеренным показателям группы следует считать однородными.

Для анализа показателей, измененных в динамике, использовался широкий спектр методов. Для психометрических данных применялись тесты Фридмана и Вилкоксона (изменения по отношению к исходным значениям), тест Манна–Уитни (межгрупповые различия), многофакторный дисперсионный (ковариационный) анализ с тестом Бонферрони в качестве апостериорного (post-hoc) теста. При проведении дисперсионного анализа в качестве независимых переменных выступали вид терапии (эсциталопрам или плацебо) и время (неделя) с момента включения в исследование, а в качестве зависимых — показатели психометрических шкал и потребления алкоголя. Для сравнения групп по таким показателям, как причина завершения программы, количество дней пьянства, количество употребленного чистого алкоголя, наличие и количество срывов и пропусков, были построены таблицы сопряженности и использовался точный критерий Фишера. Для сравнения групп по общей продолжительности ре-

миссии в исследовании и по времени до приема алкоголя применялись тесты Манна–Уитни и Колмогорова–Смирнова. Также был проведен анализ выживаемости Каплана–Мейера (межгрупповые сравнения по методу хи-квадрат Мантеля–Кокса) по событию выбывания из исследования по различным причинам.

Для анализа побочных эффектов были построены таблицы частот по наличию побочных эффектов, их количеству, количеству дней с побочными эффектами, количеству испытуемых с побочными эффектами и затем применен точный критерий Фишера для оценки значимости межгрупповых различий.

Результаты

Показатели комплайенса

Показатели комплайенса с приемом препаратов, измеряемые по рибофлавинову в моче, в обеих группах колебались в диапазоне 65–100% и на большинстве визитов превышали 80%. Различий между группами по данным показателям не отмечалось.

Динамика психометрических показателей

Шкала депрессии Монтгомери–Ашберг (ШДМА). Исходно повышенные показатели тревоги и депрессии по шкалам Гамильтона и Монтгомери–Ашберг постепенно и значительно снижались в обеих группах больных. Достоверное снижение депрессии по шкале Монтгомери–Ашберг в основной группе больных произошло к 4-й неделе исследования, в то время как в группе сравнения (контрольной) — только к 7-й неделе. Уровень депрессии по ШДМА в основной группе оставался достоверно ниже исходных значений с 4-й по 13-ю неделю исследования, в то время как в контрольной группе — только на 7-й, 9-й, 12-й и 13-й неделях исследования. Уровень депрессии по ШДМА в основной группе (эсциталопрам) был значимо ниже, чем в группе сравнения (плацебо): достоверные различия между основной и контрольной группами отмечались на 6-й, 8-й, 11-й и 12-й неделях исследования.

Шкала депрессии Гамильтона (ШДГ). Достоверное снижение депрессии в основной группе больных по данной шкале произошло к 4-й неделе исследования, и в дальнейшем уровень депрессии оставался значимо ниже на протяжении всего периода исследования. В контрольной группе депрессия по ШДГ значимо снизилась

к 5-й неделе, но затем отличалась от исходных значений только на 8-й и 10–13-й неделях. Достоверно более низкий уровень депрессии по ШДГ в основной группе по сравнению с контрольной регистрировался на 6-й неделе исследования, а на 9-й и 10-й неделях различия между группами были близки к статистически достоверным.

Шкала тревоги Гамильтона (ШТГ). Уровень тревоги по этой шкале в основной группе статистически значимо отличался от исходных значений на 4–13-й неделях исследования, в то время как в контрольной группе — только на 12–13-й неделях. Уровень тревоги по ШТГ в основной группе больных был достоверно ниже, чем в группе сравнения, на 5–11-й неделях исследования.

Шкалы оценки патологического влечения к алкоголю (ПВА). Для квантифицированной оценки ПВА использовались три шкалы: Пенсильванская (ПШПВА), обсессивно-компульсивная (ОКШПВА) и визуальная аналоговая (ВАШПВА). По данным ПШПВА в основной группе интенсивность ПВА достоверно отличалась от исходных значений на 5–13-й неделях исследования. В контрольной группе, несмотря на постепенное снижение ПВА, изменения не были статистически значимыми. Достоверные различия в выраженности ПВА между основной и контрольной группой отмечались на 6-й неделе исследования. Весьма сходной была динамика ПВА по данным ОКШПВА — существенно более выраженными достоверными отличиями показателей в последующие недели лечения от исходных значений в основной группе, а также с незначительными межгрупповыми различиями (на 6-й неделе). Показатели ПВА по данным ВАШПВА в основной группе значимо отличались от исходных значений только на 6-й и 9-й неделях исследования. В контрольной группе значимые изменения по данным ВАШПВА отсутствовали, так же как и межгрупповые различия.

Динамика биохимических показателей

Гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП). Уровень ГГТП в крови больных основной группы был статистически достоверно ниже исходных значений на 6–8-й, 10–11-й и 13-й неделях исследования, в то время как в контрольной группе — только на 5-й неделе.

Показатели потребления алкоголя и выбывания из исследования

Выбывание из программы исследования. В основной группе больных программу лечения закончили в ремиссии 10 че-

ловек, у 10 больных наступил рецидив алкоголизма и еще 9 больных выбыли из исследования по другим (не связанным с основным заболеванием) обстоятельствам. В контрольной группе закончили исследование в ремиссии всего 5 человек, выбыло по рецидиву алкоголизма — 20 человек, и 6 больных выбыли из исследования по другим (не связанным с основным заболеванием) обстоятельствам. Различия между группами по показателям завершения программы лечения и рецидиву алкоголизма были статистически значимы ($p < 0,05$; точный критерий Фишера).

Результаты анализа выживаемости Каплана–Мейера также продемонстрировали существенно лучшее удержание в программе лечения в группе больных, получавших эсциталопрам (рис. 1). Различия между основной группой и группой сравнения были статистически достоверны (значимость различий по критерию хи-квадрат Мантеля–Кокса = 0,029).

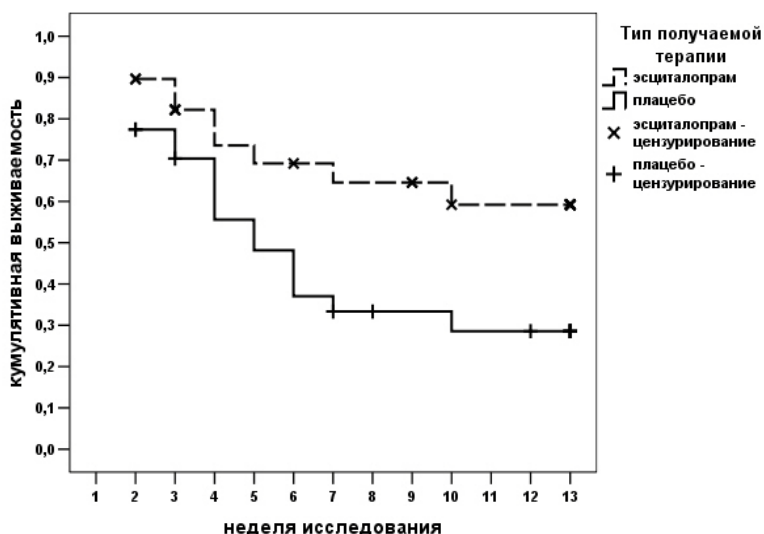


Рис. 1. Результаты анализа выживаемости Каплана–Мейера. Достоверность различий по критерию хи-квадрат Мантеля–Кокса = 0,029; анализ произведен по событию «рецидив».

Показатели ремиссии и употребления алкоголя. Количество дней употребления алкоголя, верифицированное методом ретроспективного анализа, в основной группе больных (31 день) было достоверно меньше, чем в контрольной группе (46 дней) ($p < 0,05$; точный критерий Фишера).

Показатели переносимости терапии

Побочные эффекты. В основной группе больных побочные эффекты отмечались у 15 человек из 29 (51,72%), в то время как в контрольной группе — у 7 человек из 31 (22,58%) ($p < 0,05$, точный критерий Фишера). Наиболее частыми нежелательными явлениями в основной группе были раздражительность, тошнота, вялость, сухость во рту и увеличение веса. По причине побочных эффектов в основной группе отказались от участия в исследовании 2 человека, а в контрольной — 1.

Результаты данного исследования убедительно свидетельствуют о том, что эсциталопрам является эффективным средством купирования аффективных нарушений начального периода ремиссии у больных алкоголизмом. Выраженность депрессии у больных, получавших эсциталопрам, уменьшалась значимо раньше и на протяжении нескольких недель исследования была достоверно ниже, чем в контрольной группе (плацебо). Более быстрая и существенная редукция тревоги и депрессии у этих больных сопровождалась достоверной редукцией интенсивности ПВА по всем использованным в работе шкалам его оценки. Таким образом, в данном исследовании эсциталопрам обнаружил и отчетливое антикрэйвинговое действие при алкоголизме.

Больные, получавшие эсциталопрам, значимо лучше удерживались в программе лечения, число завершивших лечение больных было достоверно выше, а число дней употребления алкоголя у них было значимо меньше. Эти результаты подтверждаются и данными о более выраженном относительно исходного уровня снижении у них активности ГГТП (маркера массивного потребления алкоголя).

Общая экспертная оценка врачом эффективности терапии и социального функционирования также убедительно продемонстрировали преимущества эсциталопрама над плацебо.

Побочные эффекты при приеме эсциталопрама были несколько более выраженными, однако не требовали какого-либо вмешательства или отмены терапии.

Заключение

Одним из основных факторов стабилизации ремиссии у страдающих алкогольной зависимостью и имеющих коморбидную аффективную патологию является своевременная диагностика и лечение депрессивных расстройств. Применение антидепрессантов у данной категории больных определяется не только собственно тимолептическим эффектом, но их опосредованным влиянием на ПВА. Адекватное использование антидепрессантов и других психотропных средств, на основе знания спектра действия препаратов позволяет улучшить результаты лечения, сократив время пребывания пациентов в стационаре и продлив терапевтическую ремиссию. Внедрение в клиническую практику антидепрессантов нового поколения, лишенных нежелательных действий, свойственных традиционным препаратам этой группы, уменьшает количество отказов больных от лечения и позволяет оптимизировать терапевтические схемы ведения больных алкогольной зависимостью с коморбидной аффективной патологией.

Литература

1. Анохина И.П. Биологические механизмы зависимости от психоактивных веществ (патогенез): Лекции по наркологии (под редакцией проф. Н.Н. Иванца) / И.П. Анохина. — М.: Медпрактика, 2001. — С. 223–232.
2. Бенинг Е. Алкоголизм и аффективные расстройства — клинические и генетические аспекты / Е. Бенинг // Алкоголизм и наследственность. — М., 1987. — С. 36–41.
3. Винникова М.А. Коаксил в терапии пожилых больных с алкогольной зависимостью / М.А. Винникова, Т.Б. Басманова // Вопросы наркологии. — 2004. — № 5. — С. 3–13.
4. Ерышев О.Ф. Алкогольная зависимость. Формирование, течение, противорецидивная терапия / О.Ф. Ерышев, Т.Г. Рыбакова, П.И. Шабанов. — СПб.: Элби-СПб, 2002. — 192 с.
5. Иванец Н.Н. Современная концепция терапии наркологических заболеваний / Н.Н. Иванец // Лекции по наркологии. — М., 2001. — С. 105–117.
6. Иванец Н.Н. Эффективность и механизмы действия леривона при алкоголизме / Н.Н. Иванец, И.П. Анохина, Б.М. Коган // Журн. невропатол. и психиат. им.С.С. Корсакова. — 1996. — Т. 96, № 5. — С. 52–58.
7. Крупицкий Е.М. Зависимость от коаксила: сообщение о случае / Е.М. Крупицкий, А.М. Бураков // Наркология. — 2007. — № 1. — С. 73–75.
8. Крупицкий Е.М. Феноменология патологического влечения к алкоголю у больных алкоголизмом в ремиссии: связь с рецидивом заболевания / Е.М. Крупицкий, А.А. Руденко, М.В. Цой и др. // Вопросы наркологии. — 2003. — № 6. — С. 15–20.
9. Крылов Е.Н. Депрессивные расстройства у больных алкогольной зависимостью / Е.Н. Крылов // Наркология. — 2004. — № 4. — С. 42–49.
10. Милопольская И.М. Феварин в терапии хронического алкоголизма / И.М. Милопольская, Е.М. Коньков, В.М. Булаев // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2006. — Т. 8, № 3. — С. 34–37.
11. Мохначев С.О. Анализ 40 случаев злоупотребления тианептином (коаксилом) / С.О. Мохначев, М.Л. Рохлина, Д.Д. Богинская // Вопросы наркологии. — 2008. — № 5. — С. 102–108.

12. Мухин А.А. Лечение алкоголизма: возможности применения новых психотропных препаратов — ципрамила и флюанксола / А.А. Мухин // Современные методы лечения депрессии и психозов: Материалы симпозиума Лундбек. — Киев, 2000.
13. Шабанов П.Д. Основы наркологии / П.Д. Шабанов / СПб.: Лань, 2002. — 560 с.
14. Энтин Г.М. Клиника и терапия алкогольных заболеваний / Г.М. Энтин, Е.Н. Крылов — М., 1994. — 172 с.
15. Anthenelli R.M. Serotonin transporter genotype and response to citalopram in alcohol dependence / R.M. Anthenelli, T.J. Blom, J.L. Heffner et al. // Alcohol Clin. Exp. Res. — 2010. — Vol. 34, № 6. — P. 1078–1086.
16. Anton R.F. The obsessive compulsive drinking scale / R.F. Anton, D.H. Moak, P.K. Latham // Arch. Gen. Psych. — 1996. — Vol. 53, № 3. — P. 225–231.
17. Cipriani A. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis / A. Cipriani, A.F. Toshiaki, G. Salanti et al. // The Lancet. — 2009. — Vol. 373. — P. 746–758.
18. Dundon W. Treatment outcomes in type A and B alcohol dependence 6 months after serotonergic pharmacotherapy / W. Dundon, K.G. Lynch, H.M. Pettinati et al. // Alcohol Clin. Exp. Res. — 2004. — Vol. 28. — P. 1065–1073.
19. Hamilton M. A rating scale for depression / M. Hamilton // J. Neur. Neurosurg. Psychiat. — 1960. — Vol. 23. — P. 56–62.
20. Hautzinger M. Combination treatment with SSRI and cognitive behavior therapy for relapse prevention of alcohol-dependent men. Results of a randomized, controlled multicenter therapeutic study / M. Hautzinger, H. Wetzler, A. Szegedi et al. // Nervenarzt. — 2005. — Vol. 76, № 3. — P. 295–307.
21. Kranzler H.R. Placebo-controlled trial of fluoxetine as an adjunct to relapse prevention in alcoholics / H.R. Kranzler, J.A. Burleson, P. Korner et al. // American Journal of Psychiatry. — 1995. — Vol. 152. — P. 391–397.
22. Moak D.H. Sertraline and cognitive behavioral therapy for depressed alcoholics: results of a placebo-controlled trial / D.H. Moak, R.F. Anton, P.K. Latham et al. // J. Clin. Psychopharmacol. — 2003. — Vol. 23, № 6. — P. 553–562.

23. Montgomery S.A. A new depression scale designed to be sensitive to change / S.A. Montgomery, M. Asberg // *Br. J. Psychiatry.* — 1979. — Vol. 134. — P. 382–389.
24. Muhonen L.H. Treatment of alcohol dependence in patients with comorbid major depressive disorder — predictors for the outcomes with memantine and escitalopram medication / L.H. Muhonen, J. Lahti, D. Sinclair // *J. Subst. Abuse Treat.* — 2008. — Vol. 3. — P. 20–22.
25. Naranjo C.A. Citalopram decreases desirability, liking, and consumption of alcohol in alcohol-dependent drinkers / C.A. Naranjo, C.X. Poulos, K.E. Bremner et al. // *Clin. Pharm. Therap.* — 1992. — Vol. 51. — P. 729–739.
26. Pettinati H.M. Gender Differences in response to sertraline pharmacotherapy in Type A alcohol dependence / H.M. Pettinati, W. Dundon, C. Lipkin // *Am. J. Addict.* — 2004. — Vol. 13. — P. 236–247.
27. Pettinati H.M. Sertraline treatment for alcohol dependence: interactive effects of medication and alcoholic subtype / H.M. Pettinati, J.R. Volpicelli, H.R. Kranzler et al. // *Alcohol Clin. Exp. Res.* — 2000. — Vol. 24. — P. 1041–1049.
28. Rossinfosse C. SSRI antidepressants and alcoholism / C. Rossinfosse, J. Wauthy, J. Bertrand // *Rev. Med. Liege.* — 2000. — Vol. 55, № 11. — P. 1003–1010.
29. Spielberger C.D. *Manual for the state-trait anxiety inventory* / C.D. Spielberger, R.L. Gorsuch, R.E. Lushene. — Palo Alto, CA: Consulting Press, 1970.
30. Stella L. An open randomized study of the treatment of escitalopram alone and combined with gamma-hydroxybutyric acid and naltrexone in alcoholic patients / L. Stella, G. Addolorato, B. Rinaldi et al. // *Pharmacol. Res.* — 2008. — Vol. 57, № 4. — P. 312–317.
31. Tiihonen J. Citalopram in the treatment of alcoholism: A double-blind placebo-controlled study / J. Tiihonen, O.P. Ryyanen, J. Kauhanen et al. // *J. Pharmacopsychiatry.* — 1996. — Vol. 29. — P. 27–29.
32. Winokur G. *Alcoholism and depression in the same family* // *Alcoholism and affective disorders.* — New York: Scientific books, 1979. — P. 49–56.
33. Zung W.W.K. A self-rating depression scale / W.W.K. Zung // *Arch. Gen. Psych.* — 1965. — Vol. 12. — P. 63–70.