

А.В. АНДРЮЩЕНКО¹, д.м.н., профессор, Ю.А. ШУЛЯК², к.м.н.

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России

² Психиатрическая клиническая больница №1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения г. Москвы

АЛКОГОЛЬНАЯ ЗАВИСИМОСТЬ И ДЕПРЕССИЯ:

ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ

Новая стратегия ведения больных с проявлениями алкогольной зависимости, основанная на многоуровневом биопсихосоциальном подходе, предполагает комплексные терапевтические программы с использованием инновационных лекарственных средств и активное участие пациентов в этом процессе. В рамках этой стратегии, направленной на сокращение употребления спиртного у лиц с диагностированной алкогольной зависимостью, тестируется инновационный препарат налмефен – модулятор опиоидной системы двойного действия, т. к. в результате сравнительных рандомизированных исследований и методов метаанализа подтверждена его безопасность и эффективность. Новая тактика адьювантной терапии с применением налмефена получает все большее распространение в России.

Ключевые слова: алкогольная зависимость, депрессия, терапия, налмефен.

A.V. ANDRYUSCHENKO¹, MD, Prof., Y.A. SHULYAK², PhD in medicine

¹ Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia

² Alexeev Psychiatric Clinical Hospital No. 1 of the Moscow Healthcare Department

ALCOHOL ADDICTION AND DEPRESSION: APPROACHES TO DIAGNOSTICS AND THERAPY

A new strategy of management of patients with signs of alcoholic dependence based on the multi-level biopsychosocial approach presupposes complex therapeutic programs with use of innovative drugs and active participation of patients in this process. Within this strategy aimed at reduction of alcohol consumption in patients with the diagnosed alcohol addiction an innovative drug Nalmefen – a modulator of the double-action opioid system is tested as a result of the comparative randomized studies and meta-analysis methods its safety and effectiveness are proved. A new tactics of the adjuvant therapy with use of Nalmefen becomes more widely used in Russia.

Keywords: alcohol addiction, depression, therapy, Nalmefen.

ВВЕДЕНИЕ

С учетом современных тенденций оптимизируется терминология, диагностика и терапевтические стратегии ведения больных с клиническими последствиями неумеренного потребления алкоголя [1, 7, 18, 19, 21, 22]. Для определения этой патологии в последние десятилетия, наряду с термином *алкоголизм*, используется понятие *алкогольная зависимость*, при этом некоторые авторы рассматривают их как синонимы, а другие применяют синдром зависимости и при отсутствии ряда элементов, обязательных для нозологического диагноза и специфического патогенетического механизма. Границы расстройства алкогольной зависимости могут не совпадать с клинически очерченными стадиями хронического психического заболевания, вызванного злоупотреблением спиртного, и, например, включать психологический/физиологический дистресс на доболезненном этапе, связанный с прекращением седативного действия алкоголя. В международных классификациях предлагаются следующие элементы для описания феномена алкогольной зависимости: 1) патологическое влечение к алкоголю (ПВА); 2) «сужение репертуара» потребления алкоголя (тенденция к употреблению в будни, несмотря на сдерживающие социальные факторы); 3) повышение толерантности к алкоголю; 4) абстинентный синдром (АС); 5) опохмеление; 6) возобновление симпто-

мов после опохмеления; 7) нарушение способности контролировать потребление алкоголя при понимании вредных последствий. При этом главная клиническая черта алкогольной зависимости и алкоголизма сходна: патологическое влечение к алкоголю (ПВА), не снижающееся, а усиливающееся после приема спиртного и ведущее к неумеренному потреблению этого вещества вопреки всем препятствиям. При этом в отличие от синдрома зависимости алкоголизм как заболевание предполагает не только обострение симптоматики и последующей ремиссии, но и прогрессивные тенденции процессуальной патологии, т. е. формирующейся с последовательной сменой стадий в сторону утяжеления [1].

Бремя расстройств алкогольной зависимости, клинических и социальных последствий алкоголизма как хронического психического заболевания, по современным расчетам, оказывается достаточно тяжелым для населения западных стран, включая Россию, т. к. страдает качество жизни многих больных и их семей, общество в целом [1, 12, 21].

Новая стратегия ведения больных с алкогольной зависимостью, основанная на многоуровневом биопсихосоциальном подходе, предполагает комплексные терапевтические программы с фармакотерапией и психокоррекционным подходом при активном участии пациентов. Применение этого подхода требует понимания ключевых

положений, касающихся многофакторности формирования алкогольной зависимости на разных стадиях алкоголизма. Изучение патофизиологических и клинических нарушений уточняет роль отдельных факторов, способствующих длительному потреблению алкоголя, формированию устойчивости к терапии и т. д. Среди основных факторов, вызывающих формирование алкогольной зависимости и неблагоприятный прогноз, выделяют психические расстройства, в первую очередь это расстройство шизофренического и аффективного спектров. По данным ECA survey, при диагностированной алкогольной зависимости (в течение жизни) удваивается вероятность ПР в течение жизни, в 7 раз увеличивается вероятность злоупотребления психоактивными веществами [21, 22]. К высокочастотной патологии многие авторы относят и повторяющуюся депрессию, как правило, эмоциональными нарушениями насыщена клиническая картина при алкоголизме, ее часто рассматривают как синергичное неблагоприятное для прогноза расстройство. Согласно результатам американского национального исследования NCS в 2 раза увеличиваются аффективные расстройства, в 4 раза – тревожные расстройства у лиц с синдромом зависимости в течение жизни [21]. Вместе с тем выводы в отношении воздействия депрессивных расстройств неоднозначны, особенно это касается аутохтонной патологии, возникающей до алкогольной зависимости или обостряющейся после установления ремиссии (снижение влечения и потребления спиртных напитков согласно современным критериям не менее чем через четыре недели после интоксикации или исчезновения синдрома отмены).

С учетом всей совокупности психопатологических и соматических нюансов данной патологии требуется персонализированный подход к выбору терапевтических методов, ориентированный на ряд мишеней, конечную цель, согласованную с пациентом, а также особенности его приверженности лечению. Среди центральных мишеней терапии в настоящее время рассматривается работа с характерными для алкогольной зависимости нарушениями мотивационной системы, взаимосвязанными с патологическим влечением к алкоголю. Идеальной долгосрочной целью является трезвеннический образ жизни. А среди краткосрочных целей клинической практики, особенно на начальном этапе заболевания (при нестойкости патологической зависимости), превалирует альтернативный подход – влияние на потребление алкоголя в сторону сокращения. Требуются средства, уменьшающие негативные эффекты алкоголя за счет способности снизить ПВА. В тех случаях, когда неэффективны психокоррекционные методы при лечении алкогольной зависимости, или в случаях ее коморбидности с другими психическими расстройствами особое значение приобретает «фармакотерапия по потребности». В рамках новой стратегии тестируется инновационный препарат налмефен – модулятор опиоидной системы двойного действия, т. к. в результате многократной оценки с помощью сравнительных рандомизированных исследований и методов мета-анализа подтверждена его безопасность и эффективность.

Таким образом, в результате появления новых научно обоснованных стратегий пациент получает право выбора, решая вопрос: сократить потребление алкоголя или полностью от него отказаться? Адекватность выбора проверяется с помощью двойной оценки врача и пациента, т. е. валидной экспертной и субъективно значимой. В качестве экспертов выступают специалист, имеющий компетенции психиатра и нарколога, либо специалисты этих профилей. Если выявляется неэффективность воздействия на алкогольную зависимость, в частности отсутствие сокращения потребления алкоголя при применении налмефена или других средств, рано или поздно следует очевидный для пациента вывод о необходимости смены тактики в сторону радикальной, т. е. полного отказа от потребления алкоголя.

СТРУКТУРА И ЗАКОНОМЕРНОСТИ ДИНАМИКИ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ

В международную классификацию психических расстройств МКБ-10 включены критерии алкогольной зависимости, но без положений о различных стадиях алкоголизма, коморбидности с другими расстройствами, типах ремиссии и границах выздоровления. Согласно отечественной традиции при диагностике и выборе терапии следует принимать во внимание три стадии и темп прогрессивности алкоголизма [1, 4, 7]. Изучение динамики алкогольной зависимости по стадиям позволяет рассмотреть клинические особенности и механизмы формирования кардинальных синдромов – ПВА и АС, определяющих в т. ч. и различную степень тяжести алкогольной патологии (табл. 1).

Среди основных факторов, вызывающих формирование алкогольной зависимости и неблагоприятный прогноз, выделяют психические расстройства, в первую очередь расстройства шизофренического и аффективного спектров

Предикторы ПВА и АС появляются на I, начальной (доболезненной) стадии – пограничной с бытовым пьянством. Формированию этих кардинальных признаков способствуют невротоподобные и эмоциональные расстройства. В динамике постепенно происходит уменьшение эйфории и увеличение раздражительности в период алкогольного опьянения. Из-за повышенной тревожности, ощущения «пустоты», эгоцентрических реакций, вспышек агрессивности/чрезмерной обидчивости и других изменений в поведении обостряются конфликты в семье/социальной сфере, нарастает внутреннее напряжение, что способствует расширению триггеров, играющих провоцирующую роль. Желание добиваться облегчающего психотропного эффекта приводит к увеличению дозы потребляемого алкоголя (различна для мужчин и женщин, зависит от культурных традиций). С темпом повышения влечения к алкоголю совпадает рост толерантности к

алкоголю – в 2–3 раза по сравнению с нормой (поэтому этот аспект влечения можно обозначить как «мотивационный»). В связи с тем, что явные признаки АС отсутствуют, уровень ПВА зависит в большей мере от влияющих провоцирующих факторов, их соотношения с защитными. Переходом к II, средней (клинически завершённой) стадии является формирование порочного круга зависимости. Значительное ослабление эйфории стимулирует дальнейший рост ПВА – в 5–6 раз по сравнению с персональной нормой, влечение к алкоголю становится еще плохо контролируемым и мало зависящим от внешних обстоятельств. Биологизация ПВА при постоянном злоупотреблении/интоксикации приводит к изменению сим-

птоматики опьянения, появлению амнезии этого периода по типу алкогольных палимпсестов с сохранением в памяти отдельных стертых фрагментов или даже в виде тотальной утраты воспоминаний о происходившем в этот период, а также абстинентным нарушениям. Происходит утяжеление эмоциональных нарушений после периода опьянения, развивающихся в структуре АС, дисфорическая или тревожно-тоскливая депрессия способствует регулярности опохмеления с целью временного облегчения состояния. Появление этих периодов в цикле алкогольной зависимости еще более провоцирует ПВА. Другим патологическим драйвером становятся патологические сдвиги, сопровождающиеся изме-

Таблица 1. Клинические стадии алкоголизма (с дифференцирующими критериями алкогольной зависимости)

Клинические проявления	I (начальная) стадия	II (развернутая) стадия	III (поздняя, финальная) стадия
Патологическое влечение к алкоголю (ПВА)	Отмечается повышенное желание потребления алкоголя, связанное с внешними триггерами	Нарастание ПВА связано с ослаблением эйфоризирующего действия алкоголя, влечение становится плохо контролируемым, чему способствует расширение дополнительных триггеров и его биологизация	Неконтролируемое, не зависящее от внешнесредовых факторов ПВА, сохраняется перманентно, в т. ч. при наличии признаков опьянения (в большей или меньшей степени)
Толерантность к алкоголю (в сравнении с персональной нормой)	Легкое увеличение – в 2–3 раза	Значительное увеличение – в 5–6 раз	Значительное снижение
Симптоматика алкогольного опьянения	Превалирует умеренная эйфория, иногда с многоречивостью, без продуктивной деятельности, что отличает ее от гипомании, может появляться дисфория	Превалирует дисфория с вербальной и физической агрессией, появляется частичная или полная амнезия периода опьянения: по типу алкогольных палимпсестов или утраты памяти на все события	Превалируют психотические признаки и полная амнезия периода опьянения, отсутствует эйфория
Абстинентный синдром (АС)	Отсутствие расстройства или единичные эпизоды опохмеления после длительного пьянства	Умеренный, тягостный характер АС: регулярное опохмеление	Тяжелый, тягостный с многообразием расстройств: постоянная потребность к опохмелению, формируется на фоне опьянения
Психические, в т. ч. аффективные, расстройства	Субсиндромальные неврозоподобные нарушения: приступы паники, социофобия, соматоформные недифференцированные расстройства, легкие эмоциональные нарушения (реактивная лабильность)	Тревожно-депрессивные реакции, генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство, дисфорические/апатические депрессии с «органическими» чертами (брутальность аффекта и пр.) или навязчивыми/сверхценными идеями	Расстройства, аналогичные тем, которые наблюдаются на II стадии, + органические психозы, вторичные депрессии, психоорганические или шизофреноподобные негативные изменения, эпилептички
Поведенческие нарушения	Заострение эгоцентризма, ригидности, склонность к драматизации и рентам установкам	Признаки морально-этического снижения, огрубление личности, сдвиг мотивационной системы/приоритетов	Психопатоподобное поведение, алкогольная деградация личности с сужением интересов и привязанностей, некритичность
Соматическая/неврологическая патология	Признаки вегетативной (автономной) дисфункции	Отдельные заболевания: болезни печени, поджелудочной железы, желудка, атрофия коры головного мозга с дисфункцией на ЭЭГ	Разнообразная патология: атрофия коры головного мозга и мозжечка с очагами на МРТ, полинейропатия, болезни сердца, ЖКТ, печени, поджелудочной железы и пр.
Ремиссия	Стойкие терапевтические и спонтанные ремиссии	Стойкие терапевтические и спонтанные ремиссии	Стойкие терапевтические и спонтанные ремиссии
Уровень мотивации отказа от потребления алкоголя при терапии	Умеренный	Умеренный	Низкий
Способность к ограничению потребления алкоголя	Высокий	Высокий или умеренный	Умеренный или низкий

нением мотивационной системы, сменой личностных доминант и приоритетов. Несмотря на формирование порочного цикла зависимости и некоторые изменения системы ценностей, сохраняется способность к существенному ограничению потребления алкоголя или полному отказу от спиртного на фоне терапии, кроме того, могут отмечаться спонтанные ремиссии. Признаком III, поздней (финальной) стадии являются существенные трудности коррекции порочного круга в силу появления не критичности, формирования негативных личностных нарушений (превалирование примитивных эмоций и мотивов над высшими, минимизация способности к формированию устойчивой мотивации к трезвости и пр.). Но точкой невозврата становится лишь переход от психорганической дисфункции к стадии деменции с элементами амнестической дезориентировки, ослаблением контроля функции тазовых органов, появлением повторяющихся эпилептиформных или выраженному шизофреноподобному дефекту с бездеятельностью, безучастностью к окружающему, игнорированием социальных и санитарных норм. Среди клинических закономерностей также можно отметить обратную зависимость между выраженностью ПВА и дефицитарных нарушений. Психическая патология и выявляющаяся разнообразная соматическая и неврологическая патология (полинейропатия, мозжечковые расстройства, болезни печени, поджелудочной железы и пр.) опосредуют изменения цикла зависимости и возможное снижение толерантности к алкоголю. Многообразные тягостные абстинентные расстройства способствуют постоянной потребности к опохмелению, которое происходит несмотря на наличие признаков алкогольного опьянения в той или иной степени. В результате границы АС, так же как и других периодов, стираются. Признаки алкогольной интоксикации и полного отнятия алкоголя приобретают сходство и напоминают психотические расстройства (страх, бессонница, иллюзорные и галлюцинаторные расстройства, идеи отношения, виновности, преследования). Симптоматика опьянения, в отличие от более легких стадий, полностью утрачивает эйфорическую окраску, и алкоголь, лишенный этого эффекта, становится лишь средством временного смягчения абстинентных расстройств. Особенно тяжелые нарушения возникают из-за использования средств, нарушающих порог устойчивости (выносливости) организма.

С позиции основной практической цели – оптимизации лечения больных с алкогольной зависимостью – важно отметить, что клинические особенности вышеописанных стадий имеют значение для персонализированного подхода к построению алгоритма преодоления ПВА, АС и других расстройств, в частности аффективных, участвующих в формировании алкогольной зависимости. Несмотря на выделенные различия, на любом этапе заболевания возможны стойкие терапевтические и спонтанные ремиссии, что опровергает представления о бесперспективности лечения больных даже на поздних стадиях и позволяет использовать для достижения ремиссии весь арсенал современных стратегий и средств. Возможность достичь в конце концов состояния трезво-

сти для многих больных не является легкодостижимой. Но если удастся добиться ограничения потребления алкоголя и стабильной мотивации с ориентиром на новые приоритеты в системе жизненных ценностей, то признаки существенного улучшения возникают в диапазоне от 3 до 12 мес., что коррелирует с другими позитивными тенденциями.

ПРОБЛЕМА КОМОРБИДНОСТИ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ И ДЕПРЕССИИ

При выборе терапевтической стратегии особое внимание специалист должен уделять коморбидной патологии. Интерес к проблеме коморбидности алкогольной зависимости и других психических расстройств повышен более трех десятилетий, но, как свидетельствуют приведенные в *таблице 2* показатели, сохраняется большой разброс данных о распространенности сопроисхождения расстройств.

Таблица 2. Распространенность психических расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью

Коморбидная патология	Распространенность, %
Депрессия (включая биполярный и рекуррентный типы)	12–79
Шизофрения	4–60
Расстройство личности	5–90
Социопатия	20
Невротические расстройства	45–60

Подтверждается связь с личностными расстройствами, которые отмечаются у большинства больных, а также факт сочетания с шизофренией: у этих больных алкогольная зависимость наблюдается в 4 раза чаще, чем в населении [1, 2, 12, 22]. Для группы лиц с психопатией характерно раннее начало и тяжелое нарушение социальных функций. У лиц с тревожной акцентуацией характера и чертами зависимости часто выявляются повторяющиеся спонтанные приступы дипсомании. При шизофрении, сочетанной с алкоголизмом, быстро развивается «негативная» симптоматика. Два обзора по коморбидности шизофрении и алкогольной зависимости показали, что такое сочетание увеличивает риск обострения шизофрении, уменьшает эффект психофармакотерапии, комплаенса, увеличивает риск агрессии и суицидальности [20, 21]. При этом нарушение исполнительских когнитивных функций, полученных в ранних исследованиях, не подтверждается.

Согласно данным, полученным в национальной программе США NESARC 2004–2005 гг., верификация алкогольной или лекарственной зависимости является предиктором последующей алкогольной интоксикации (OR = 3,4 и OR = 3,0 соответственно), а установление факта алкогольной интоксикации (абзус) и пограничного рас-

Таблица 3. Ассоциации алкогольной зависимости (критерии DSM-IV) в течение 12 мес. и коморбидные психические расстройства (отношение шансов, 99% доверительный интервал, цитируется по Dawson D.A. и соавт., 2011)

Коморбидное расстройство	Алкогольная зависимость *, ОШ	Алкогольная зависимость **, ОШ
Лекарственная зависимость	18,7 (10,74–32,51)	7,5 (4,16–13,64)
Злоупотребление лекарствами	5,8 (3,99–8,37)	4,1 (2,74–6,03)
Расстройство аффективного спектра (любое)	3,2 (2,51–4,00)	1,7 (1,23–2,29)
БАР 1	4,0 (2,71–5,96)	1,9 (1,13–3,01)
БАР 2	3,1 (1,92–5,09)	2,0 (1,22–3,41)
Большая депрессия	2,1 (1,57–2,95)	1,3 (0,92–1,93)
Тревожное расстройство (любое)	1,2 (0,93–1,46)	1,5 (1,16–1,99)
Паническое расстройство	3,5 (2,42–5,18)	1,4 (0,89–2,20)
Паническое расстройство с агорафобией	3,6 (1,74–7,41)	1,0 (0,47–2,32)
Генерализованное тревожное расстройство	3,0 (2,00–4,61)	1,0 (0,62–1,68)
Дистимия	1,0 (0,49–2,11)	0,9 (0,42–1,76)

* Скорректированная по социодемографическим показателям (пол, возраст, национальность, образование, семейный статус, географическое положение, города/село, достаток).
 ** Скорректированная по социодемографическим показателям и психическим расстройствам.

стройства личности – предиктором развития алкогольной зависимости (ОР = 3,9 и ОР = 2,4 соответственно) [21].

Частота депрессии при злоупотреблении алкоголем и алкогольной зависимости (наиболее обсуждаемая тема) также варьирует в широких пределах – от 12 до 79% [1, 2, 6, 21, 22]. В 2001–2002 гг. в США было проведено первое исследование NESARC с целью разграничения депрессии/тревоги, формирующихся в рамках алкогольной зависимости, от независимых аффективных и тревожных расстройств [21, 22]. Изучение коморбидности, скорректированное по социодемографическим показателям с психическими расстройствами или без них, показало достаточную силу связи со злоупотреблением другими психоактивными веществами, включая лекарства, в то

время как с отдельными депрессивными и тревожными расстройствами она была достаточно слабой, и лишь при биполярном расстройстве эта связь становилась более выраженной (табл. 3). Проверка данных NESARC в 2004–2005 гг. показала, что у больных с алкогольной зависимостью в последующем в два раза чаще, чем у населения без данной патологии, диагностируется биполярное расстройство 1-го типа, паническое расстройство, генерализованная тревога и социофобия, но после коррекции (по психическим расстройствам) эти данные оказались статистически не значимыми.

Изучение силы связи алкогольной зависимости и депрессии в крупной работе D.S. Hasin и соавт. (2005) показало слабую связь (отношение шансов < 2,0) [13, 21]. Крупнейшее национальное исследование в США (NCS-R), проведенное при помощи диагностического интервью CIDI под руководством R.C. Kessler (2010) среди 9 282 взрослых жителей, выявило в течение жизни у 24,0% больных с депрессией зависимость от психоактивных веществ (алкоголь, наркотики), но этот показатель в течение года был в 3 раза ниже – у 8,5% [15]. Авторы обратили внимание и на тот факт, что депрессивные расстройства чаще, чем другие психические расстройства, предшествуют злоупотреблению психоактивными веществами. С помощью корреляционного анализа была показана устойчивая связь между депрессией и злоупотреблением психоактивными веществами ($\kappa = 0,24–0,40$). В одном из крупнейших многоцентровых исследований, выполненных с учетом современных диагностических критериев и психометрических методов, отмечаются еще более высокие значения коморбидной депрессии при алкогольной зависимости, превышающие в разы популяционные данные (табл. 4). Так, J. Rehm и соавт. (2015) обобщили данные, собранные в специализированных учреждениях 8 европейских стран среди 1 767 злоупотребляющих алкоголем. Среднестатистическая частота депрессии составляет 43,2% (95% ДИ: 40,7–45,8%). Подтверждается связь между тяжестью алкогольной зависимости и риском депрессии [9, 14, 15, 17, 21, 22].

И хотя в последних исследованиях подтверждается высокая вероятность сопроживания, показатели, отражающие взаимосвязь между депрессией и алкоголизмом, остаются противоречивыми, сила связи и увеличение риска неблагоприятного прогноза дискутируются [1, 3, 9, 10, 11, 13, 14–16]. Так, одни авторы, связывая с депрессией рецидивы алкоголизма, утверждают, что данная пато-

Таблица 4. Распространенность депрессии у лиц с алкогольной зависимостью

Автор, год	Объем выборки (больных алкоголизмом, злоупотребляющих алкоголем)	Частота коморбидной депрессии в течение года	Частота коморбидной депрессии в течение жизни
Davidson K.M., 1995	82 наблюдения	13%	
Khalid A. et al., 2000	34 наблюдения	17,6%	
Kessler R.C., 2010	NCS-R, популяционные данные	8,5%	24,0%
Rehm J. et al., 2015	1 767 наблюдений	43,2%	

логия влияет на увеличение потребления алкоголя, ухудшение прогноза терапии, уменьшение вероятности ремиссии/увеличение обострения и учащение потребности в госпитализации, другие авторы не считают, что депрессия влияет на течение алкоголизма. В некоторых исследованиях показано, что ремиссия при алкогольной зависимости – предиктор ремиссии депрессии, в других исследованиях – ремиссия при алкоголизме ассоциирована и с обострениями, и с ремиссиями депрессивной патологии. Таким образом, злоупотребление алкоголем может проявляться как в период депрессии, так и вне депрессивных фаз, формироваться до и после развития аффективной патологии.

В случаях, когда неэффективны психокоррекционные методы при лечении алкогольной зависимости, или при наличии коморбидности с другими психическими расстройствами особое значение приобретает «фармакотерапия по потребности»

Хотя еще не появились надежные данные с опорой на нозологические модели, но и без привлечения этиологического подхода, стало очевидным, что коморбидность может определять клинические варианты и прогноз. Современные нейробиологические данные подтверждают многолетние клинические наблюдения, касающиеся наличия связи между алкогольной зависимостью и депрессией на молекулярно-генетическом и эпигенетическом уровнях. Изучение наследственно-генетических связей выявляет, что уровень связи (по показателю *отношение шансов*) выше при биполярном типе по сравнению с униполярным – 4,5 против 1,7 соответственно [21, 22].

Разброс эпидемиологических данных связан отчасти с тем, что выраженные депрессии в основном проявляются на второй стадии, в период сформированного цикла алкогольной зависимости и выраженности АС. На поздних стадиях тяжелые депрессии отмечаются редко, преобладают стертые дисфорические состояния. Противоречивость данных многие авторы объясняют и тем, что существуют два разных типа депрессивных состояний у больных алкоголизмом [6, 7, 9, 10, 11, 16, 21]. Как уже было отмечено, в структуре АС и других проявлений алкоголизма в большинстве случаев обнаруживаются полиморфная эмоциональная неустойчивость (со слезливостью, тревогой, истероформными реакциями, астенией, идеями малоценности) и различные варианты атипичной вторичной депрессии (ипохондрическая, дисфорическая и др.), при которых в содержании переживаний доминируют идеи нанесения вреда себе или семье в связи с пьянством. Следует подчеркнуть, что в целом аффективная составляющая ПВА и АС малоспецифична. В этих случаях, когда депрессия является составной частью ПВА либо протрагированного АС, она естественным образом приводит к злоупотреблению алкоголем и рецидиву алкогольной зависимости.

Но существует и второй тип аффективной патологии – самостоятельные депрессивные расстройства с витальными нарушениями (эндогенного типа), в т. ч. угнетением инстинктивных влечений – пищевого, полового, которое распространяется и на патологическое влечение к алкоголю. Затрудняет дифференциацию тот факт, что они нередко возникают в связи с экзогенной (алкогольной) провокацией. При этом, как правило, рецидивы алкоголизма не возникают, возобновление потребления алкоголя не приносит даже временного облегчения (за исключением анксиолитического/седативного эффекта при нетяжелых тревожно-депрессивных состояниях) и может еще больше снизить настроение, увеличивая подавленность, чувство безнадежности, вины за страдания близких, а также суицидальные тенденции. Когда такая депрессия проходит, напротив, может возобновиться злоупотребление алкоголем.

Отсутствие клинической дифференциации способствует путанице в отношении роли и месте депрессий в клинике алкоголизма. Клинический подход позволяет отличить депрессивную патологию от психологически выводимого сниженного настроения, для которого у больных алкоголизмом имеется множество причин, а также рассмотреть динамику алкоголизма и депрессии с учетом особенностей вышеописанной синдромальной коморбидности и иных характеристик. Например, тревожные депрессии чаще всего провоцируют употребление алкоголя и злоупотребление им, при этом апатические депрессии, напротив, реже всего провоцируют пьянство. При тоскливых депрессиях опьянение может усугубить психическое расстройство и связанные с ним соматические дисфункции. Клинические данные свидетельствуют о необходимости адекватной оценки депрессивных нарушений. К сожалению, в большинстве шкал, созданных для психометрического скрининга депрессии, эти аспекты не учитываются. Кроме того, при двух типах коморбидности алкогольной зависимости и депрессий различается мотивационная составляющая – важный компонент для выбора тактики.

Психическая патология и выявляющаяся разнообразная соматическая и неврологическая патология (полинейропатия, мозжечковые расстройства, болезни печени, поджелудочной железы и пр.) опосредуют изменения цикла зависимости и возможное снижение толерантности к алкоголю

Дифференциация типов ПВА (постоянное – регулярное, ежедневное, периодическое – запой/дипсомания, смешанное с периодическим усилением – псевдозапой) также помогает уточнить роль аффективных нарушений. Случаи дипсомании в ряде случаев рассматриваются как эквиваленты эпизода депрессии или гипомании, особенно если это нетипичный для данного больного запой. Отличительной особенностью дипсоманий является очень высокая толерантность к алкоголю, отсутствие АС после абзуса, затяжная субдепрессивная симптоматика после редукции острых проявлений.

ТЕРАПИЯ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ

Программа лечения алкогольной зависимости включает три основных этапа (табл. 5).

Таблица 5. Основные этапы и задачи терапии алкогольной зависимости в группах высокого риска

Основные этапы	Задачи терапии
Первый, купированный	Устранение острых проявлений алкогольной интоксикации и абстиненции, включая прерывание запоя
Второй, восстановительный	Нормализация соматических функций и перестройка сложившегося устойчивого стереотипа, который способствует рецидивам злоупотребления алкоголем, т. е. это этап терапии индивидуальных психических и соматических нарушений, целью которого является становление ремиссии. Диагностика коморбидной патологии с учетом ее типа для выбора терапии в рамках интегративного подхода. Определение стратегии, согласование ее с пациентом
Третий, стабилизирующий	Формирование устойчивости больного по отношению к негативному воздействию внешней среды, создание адекватного реагирования на психологическом и физиологическом уровнях

Структурированный диагностический подход (проведенный с помощью специализированного интервью) помогает выбрать наиболее адекватную лечебно-реабилитационную программу с учетом современного представления о задачах на каждом этапе [1, 8, 20]. Современные концепции предлагают использование на разных этапах терапии психотропные средства (включая нормотимики, атипичные антипсихотики, антидепрессанты, анксиолитики). В постабстинентном периоде предпочтительны антидепрессанты последних поколений с хорошей переносимостью, а также низкие/средние дозы антипсихотиков, способных подавлять ПВА. Следует отметить, что антидепрессанты рекомендуется назначать не ранее чем через 10 дней после последнего приема алкоголя. Антипсихотики и некоторые нормотимики (в т. ч. соли лития) предпочтительно применять при обострении первичного ПВА по миновании постабстинентного синдрома.

Изучение потребности в лечении алкогольной зависимости в популяциях разных стран и терапевтические исследования выявляют проблемы с нарушением комплаентности (стремление уклониться от лечения) и мотивацией приверженности полного воздержания от алкоголя. Особые трудности выявляются при курации больных без выраженной депрессии, но с легкими эмоциональными нарушениями, тревожно-депрессивной симптоматикой в рамках абстинентных расстройств, т. к. пациенты употребляют алкоголь не только с целью получить эйфоризирующий эффект, но и для облегчения невротического состояния (уменьшение тревоги, улучшение сна и пр.). Этот мотивирующий аспект отчасти объясняет, почему в индустриально развитых странах почти половина респон-

дентов предпочитают умеренное потребление полному воздержанию. Приобретает большое значение предупреждение и сглаживание спонтанных обострений патологического влечения к алкоголю с помощью комбинированного применения методов фармакотерапии и психосоциальной коррекции [4]. Особенно это актуально для лиц, не планирующих в ближайшем времени полный отказ от алкоголя.

В последние годы намечаются новые пути лечения алкогольной зависимости. С этой целью изучается эффективность новых средств – модуляторов опиоидной системы. Так, накоплен опыт применения антагониста опиоидной системы налтрексона, показано достоверное снижение потребления алкоголя. M. Srisurapanont и N. Jarusuraisin (2005) проанализировали эффективность налтрексона в сравнении с другими медикаментами и плацебо при комбинации с фармакотерапией или психокоррекцией или без комбинированного лечения [8]. Были получены доказательства уменьшения числа лиц с ПВА и количества дней приема алкоголя при применении налтрексона, при этом количество выбывших из исследований было сравнимо с результатами лечения плацебо, а наиболее отчетливый результат появлялся в период 3–6 мес. от начала курса. Ряд пациентов не соблюдали режим лечения, что увеличивало риск рецидива, отчасти эта проблема была решена после начала применения формы длительного действия. В ряде случаев прием налтрексона был ограничен из-за побочных эффектов (тошнота, дневная сонливость).

S. Rösner и соавт. (2010), основываясь на 50 РКИ (n = 7 793), подтвердили возможность увеличения эффективности терапии алкогольной зависимости при применении дополнительных психокоррекционных программ в сочетании с модуляторами опиоидной системы (регистр Cochrane Drugs and Alcohol Group (CDAG) Specialized Register, PubMed, EMBASE and CINAH) [8]. Натуралистические исследования показывают, что новая тактика адьювантной терапии стала альтернативным подходом полного воздержания за счет блокады опиоидных рецепторов, которые участвуют в реализации «вознаграждающего» (эйфоризирующего) действия алкоголя.

На любом этапе заболевания возможны стойкие терапевтические и спонтанные ремиссии, что опровергает представления о «бесперспективности» лечения больных даже на поздних стадиях и позволяет использовать для достижения ремиссии весь арсенал современных стратегий и средств

Цель такого лечения – уменьшение количества потребляемого алкоголя, соответственно, снижение риска последствий в виде формирования цикла алкогольной зависимости, достижение ремиссии, в рамках которой можно сформировать противоположную увеличению потребления алкоголя мотивацию – контролируемое сокращение потребления [5]. Возникает необходимость в

научно-практической оценке новых средств с учетом преимуществ и недостатков в тех комбинациях, которые используются в реальной практике, т. к. согласно рекомендациям допускается сочетание препаратов с остальными методами и средствами лечения.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ НАЛМЕФЕНА В ТЕРАПИИ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ

В 2013 г. во всех странах ЕС был зарегистрирован антиалкогольный препарат налмефен, модулятор опиоидной системы с уникальным профилем рецепторного связывания. Согласно данным Кохрановской библиотеки (2005), на доклинических моделях (на животных) было показано, что налмефен обладает превентивным действием, которое проявляется в случае вероятности повышения потребления алкоголя [8]. Определение показаний и сертификация налмефена были осуществлены с учетом результатов трех рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований на материале более чем у 2 000 пациентов с алкогольной зависимостью. Выполнен систематический обзор, обобщивший результаты 19 РКИ: полученные результаты свидетельствуют о том, что применение налмефена способствует снижению количества дней потребления алкоголя начиная с первого месяца – на 40%, через 6 мес. – на 60%. Согласно фармако-эпидемиологическим данным отмечается уменьшение заболеваний и травм, в т. ч. случаев цирроза печени.

Исследования больных с алкогольной зависимостью ESENSE 1 и 2 показали, что психотерапевтическая коррекция мотивационной системы и нарушений приверженности терапии более эффективна при сочетании с применением модулятора опиоидной системы (уменьшение числа дней потребления) по сравнению с комбинацией тех же методов психотерапии с плацебо [8]. В исследование были включены пациенты из групп высокого риска по критериям ВОЗ. Особенностью нового подхода является активное вовлечение пациента в терапевтический процесс, предполагающее мониторинг динамики совместно с врачом и т. д. В инструкциях по применению подчеркивается, что в качестве мер предосторожности следует помнить о противопоказаниях при опиоидной зависимости в анамнезе и актуальном использовании средств, содержащих опиоидные субстанции.

В целом этот подход, открывающий новые перспективы для наркологов, психиатров и психотерапевтов, в настоящее время стал использоваться в России с рекомендацией применения налмефена для сокращения потребления алкоголя. Предлагаемая стратегия и данный препарат играют важную роль при увеличении уровня потребления алкоголя (свыше 60 г чистого алкоголя в день) у пациентов из группы высокого риска по алкогольной зависимости. Принципиальным положением является применение фармакотерапии «по потребности»: одна таблетка налмефена принимается пациентом в те дни, когда существует риск приема алкоголя. Терапевтическая мишень налмефена – редукция желаний потребления

алкоголя в результате уменьшения его подкрепляющих эффектов, соответственно, воздействие на первичное ПВА, включая продромальные признаки (ухудшение сна, снижение настроения и активности, раздражительность, утомляемость), а также укрепление мотивационной системы на разных стадиях алкогольной зависимости. Для повышения эффективности психокоррекции предлагается использование специальной анкеты, ориентированной на самооценку мотивации.

Подтверждается связь алкогольной зависимости с личностными расстройствами, которые отмечаются у большинства больных, а также с шизофренией: у этих больных алкогольная зависимость наблюдается в 4 раза чаще, чем среди населения в целом

Примеры из практики показывают важность учета группы риска, анамнеза в отношении потребления алкоголя и коморбидной психической патологии, провоцирующей и поддерживающей роли депрессий при алкогольной зависимости. Случай больного Н., 42 года, – пример выбора лечебной тактики, ориентированной на прием налмефена, для респондента с обострениями на фоне установившейся ремиссии после длительного периода злоупотребления алкоголем в анамнезе. Пациент по характеру из группы эмоционально-неустойчивых конституций, всегда любил быть в компаниях, в центре внимания. Биография поначалу складывалась вполне заурядно: закончил техникум, отслужил в армии. Но, вернувшись домой, стал выпивать с приятелями в течение 3 мес. так, что меры не знал, после чего с жалобами на ухудшение физического и психического состояния впервые обратился в наркологический диспансер. Лечился стационарно, после выписки в течение 6 мес. отмечалась ремиссия. Впоследствии вновь запил, и затем в течение многих лет отмечалось ПВА с периодическими обострениями алкогольной зависимости, которые становились все более длительными, что провоцировало конфликты на работе и в семье. Отмечался АС. Считает, что отношение к проблеме алкогольной зависимости изменилось 12 лет назад, когда – после рождения первого ребенка – прослушал курс по избавлению от вредных привычек, который вел бывший алкоголик (сейчас в семье 4 ребенка, последнему 1 год). С тех пор при поддержке жены старается уменьшать потребление алкоголя, постепенно изменил образ жизни – стал более активен на работе, с инициативой относится к своему делу, увлечен домашними делами, оказалось, что у него «золотые руки», в свободное время помогает другим людям бросить пить. Несколько раз проходил психотерапевтическое лечение. В течение 3 лет принимал нормотимик ламотриджин 150 мг/сут, в периоды усиления ПВА – бета-адреноблокатор атенолол с бензодиазепином клоназепамом 1 мг/сут. Дважды в весенний сезон принимал антидепрессант сертралин 50 мг/сут по поводу умеренных депрессивных состояний (с отменой пре-

парата после полной редукции депрессии). После выхода из депрессии дважды повторялось обострение ПАВ, из-за чего прибегал к помощи нарколога, фармако- и психотерапевтической коррекции. Объективные данные подтверждают установление ремиссии в последние 5 лет, но периодически на фоне каскада стрессогенных ситуаций, учащения семейных конфликтов отмечаются периоды обострения ПАВ и кратковременные, 1–3 дня, эпизоды потребления (без абзуса). В течение последнего года появилась тревога из-за возможного увольнения (постоянно думал, что происходит оптимизация штатов

Клинические данные свидетельствуют о необходимости адекватной оценки депрессивных нарушений, однако в большинстве шкал, созданных для психометрического скрининга депрессии, эти аспекты не учитываются

на многих предприятиях, не сможет найти работу, получить новую профессию, прокормить семью). Состояние усугубилось с февраля 2015 г.: несколько раз ходил с приятелями в ресторан с целью «выпить, расслабиться, получить удовольствие», за вечер выпивал более 1 бутылки вина. После повторных аналогичных эпизодов обратился к врачу с жалобами на повышенное влечение к алкоголю, усиление эмоциональной лабильности и опасения неблагоприятной динамики – неконтролируемости потребления алкоголя. После повторной консультации с учетом сохраняющихся жалоб ему был рекомендован психотерапевтический курс (7 сессий) и налмефен (1 таблетка в соответствии с инструкцией по при-

менению). После проведенной терапии состояние стабилизировалось, субдепрессивные проявления редуцировались.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема алкогольной зависимости является широко распространенной. Трудности формирования терапевтической стратегии связаны с тем, что пациенты обращаются за помощью к различным специалистам, опасаются стигматизации, часто не имеют мотивации полного воздержания. Форма, в которой будут предложены пациенту меры по лечению и разрешению возникших проблем, во многом определяет успех терапевтического процесса. Применение модулятора опиоидной системы налмефена является частью новой концепции лечения, которая направлена на сокращение потребления алкоголя и повышение приверженности к лечению за счет комбинации медикаментозной и психосоциальной коррекции в направлении стратегии перезагрузки мотивационной системы. С помощью поддерживающей биологической терапии, комбинации фармако- и психотерапии, использования мотивирующего интервью маленькими шагами можно приближаться к формированию мотивации ограничения потребления алкоголя для лиц из групп высокого риска, уязвимых к алкогольной зависимости, и хронически больных алкоголизмом. Кардинальной целью является создание и повышение мотивации пациента к достижению позитивных перемен и новых форм поведения. Если конечная цель – отказаться от алкоголя, это требует в дальнейшем применения альтернативного радикального подхода.



ЛИТЕРАТУРА

1. Альтшулер В.Б. Алкоголизм. М., 2010. 260 с.
2. Альтшулер В.Б., Иванец Н.Н., Кравченко С.Л. Женский алкоголизм: клинические аспекты. М., 2006. 216 с.
3. Гофман А.Г. Клиническая наркология. М., 2003. 215 с.
4. Дудко Т.Н. Реабилитация наркологических больных. Руководство по наркологии. Под ред. Н.Н. Иванца. М., 2008: 663-740.
5. Евстигнеев Р.А. Психиатрия в общей медицинской практике. М., 2010: 250-69.
6. Краснов В.Н. Расстройства аффективного спектра. М., 2011: 316-21.
7. Наркология. Национальное руководство. Под ред. Иванца Н.Н., Анохиной И.П., Винниковой М.А., 2008. 720 с.
8. Cochrane Database Syst Rev. Opioid antagonists for alcohol dependence. Srisurapanont M1, Jarusuraisin N. (2005), Rösner S1, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Vecchi S, Srisurapanont M, Soyka (2010).
9. Davidson KM. Diagnosis of depression in alcohol dependence: changes in prevalence with drinking status. *Br J Psychiatry*, 1995 Feb, 166(2): 199-204.
10. Dawson DA et al. Recovery from DSM-IV alcohol dependence: United States, 2001–2002. *Addiction*, 2005, 100: 281-92.
11. Dawson DA et al. Rates and correlates of relapse among individuals in remission from DSM-IV alcohol dependence: A 3-year follow-up. *Alcohol Clin Exp Res*, 2007, 31: 2036-45.
12. Grant BF, Goldstein RB, Chou SP. Wave 2 National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Mol. Psychiatry*, 2009, 14: 1051-66.
13. Hasin DS, Goodwin RD, Stinson FS et al. Epidemiology of major depressive disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcoholism and Related Conditions. *Arch. Gen. Psychiatry*, 2005, 62(10): 1097-1106.
14. Kessler RC et al. The Epidemiology of Major Depressive Disorder. *JAMA*, 2003 June 18, 289(23).
15. Kessler RC et al. Anxious and non-anxious major depressive disorder in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, 2015.
16. Muller TI et al. Prognostic effect of the variable course of alcoholism on the 10-year course of depression. *Am J Psychiatry*, 1994, 151: 701-6.
17. Rehm J et al. People with Alcohol Use Disorders in Specialized Care in Eight Different European Countries. *Alcohol and Alcoholism*, 2015, 1-9.
18. Saha TD et al. Toward an alcohol use disorder continuum using item response theory: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Psycho Med*, 2006, 36: 931-41.
19. Saha TD et al. The role of alcohol consumption in future classifications of alcohol use disorders. *Drug Alcohol Depend*, 2007, 89: 82-92.
20. Smelsen DA et al. Pharmacological treatment of schizophrenia and co-occurring substance use disorders. *CNS Drugs*, 2008, 22: 903-16.
21. Tsuang MT, Tohen M, Jones PB. Psychiatric epidemiology. Third edition., Wiley-Black Well, 2011: 361-381.
22. US Alcohol Epidemiologic Data Reference Manual, 2006, 8.