

## **Патогенез и биологическое лечение алкоголизма (Пособие для врачей).**

**Сыропятов О.Г., Дзеружинская Н.А. К.:УВМА,2000.-46с.**

### **Авторы:**

О.Г. Сыропятов - доктор медицинских наук, профессор психиатрии кафедры военной терапии Украинской военно-медицинской академии МО Украины;

Н.А. Дзеружинская - кандидат медицинских наук, докторант Украинского НИИ социальной и судебной психиатрии и наркологии МЗ Украины.

**© Сыропятов О.Г., Дзеружинская Н.А., 2000 © Украинская военно-медицинская академия МО Украины, 2000**

### **ПАТОГЕНЕЗ АЛКОГОЛИЗМА**

Выделяют две причины для употребления психоактивных веществ. Первая - это поиск удовольствия, эйфории, вторая -терапевтическая, попытка избавиться от гнетущего состояния или депрессии. Психоактивные вещества (алкоголь и наркотики) оказывают токсическое действие на весь организм:во-первых, на все органы и системы, особенно на паренхиматозные ткани, мозг, печень, сердце, почки; во-вторых, на специфические структуры мозга, чем собственно и вызван психотропный эффект; в-третьих, на потомство, вызывая предрасположенность к алкоголизму или наркомании.

Нейрофизиологическими механизмами формирования зависимости от психоактивных веществ считаются эмоционально-позитивные реакции, возникающие в ответ на химическое действие наркотика на стволовой отдел мозга, называющийся «системой подкрепления» (Анохина И. П., Коган Б.М. с соавт., 1990). Эта система функционирует при участии нейромедиаторов из группы катехоламинов и в первую очередь дофамина.

Теоретические построения относительно значения медиации нервного импульса имеют конкретное практическое значение, прежде всего в области создания лекарственных средств. Развивается новое направление фармакологии - фармакология веществ, действующих в области синаптических окончаний («синаптотропные вещества»). Однако с развитием учения о нейромедиации стало очевидным, что селективность действия синаптотропных веществ условна, поскольку в реализации механизма действия того или иного препарата, как правило, участвует не только один тип рецепторов. В организме сосуществуют механизмы, усиливающие, дублирующие или ослабляющие какие-либо физиологические эффекты. Это обеспечивает надежность и защищенность организма.

Медиация, или химический механизм передачи нервного импульса от нервного окончания на другую клетку, к настоящему времени достаточно хорошо исследована. Сформировались устойчивые представления о медиаторах как об эндогенных субстанциях, выполняющих функцию химического посредника в процессе передачи нервного импульса от нейрона к другой клетке. Такую функцию выполняют ацетилхолин, норадреналин, адреналин, дофамин, серотонин, гистамин, ГАМК, глутаминовая кислота, аспарагиновая кислота, глицин, субстанция Р и некоторые другие вещества, в том числе пептиды. Сам процесс медиации сложен и включает следующие звенья: 1) выделение медиатора из пресинаптического депо в синаптическую щель; 2) прохождение его по синаптической щели; 3) взаимодействие с рецептором постсинаптической мембраны. Кроме того, важны такие механизмы, как обратное поглощение медиатора из синаптической щели, взаимодействие его с ферментами, катаболизирующими транмиттер, механизмы синтеза, аксонального транспорта, депонирования и лабильзация в пресинаптическом депо.

Классическими медиаторами являются две группы веществ:одна из них относится к аминам (адреналин, норадреналин, дофамин, серотонин, гистамин), другая - к аминокислотам (ГАМК, глутаминовая и аспарагиновая кислоты, глицин). Третью группу составляют пуриновые нуклеотиды. Нейропептиды составляют четвертую группу

медиаторов, или скорее, нейромодуляторов, поскольку они регулируют действие других медиаторов.

По современным представлениям в индивидуальном нейроне синтезируется более одного медиатора, при этом каждое пресинаптическое окончание способно высвобождать несколько медиаторов, сочетание которых может быть неодинаковым для разных синапсов одного и того же нейрона.

В последние годы расширились представления и о химической медиации сигналов в нервной системе. В системах с «химическим» адресом специфичность передачи сигнала обусловлена не локальной анатомической связью пре- и постсинаптической структуры, а наличием специализированных рецепторов к данному медиатору только на клетках-мишенях, причем такой тип передачи сигнала может быть медленным, диффузным. Именно в передаче такого типа участвуют многие нейропептиды с некоторыми классическими нейромедиаторами, в частности моноаминами, которые тоже могут высвободиться дистантно по отношению к клетке-мишени.

Таким образом, медиаторные вещества условно можно разделить на две большие группы: нейромедиаторы, которые осуществляют передачу сигнала в синапсе, и нейромодуляторы, которые регулируют передачу сигнала (Шабанов П.Д., Штакельберг О.Ю., 2000).

*По предложенному определению, нейромедиатор - это вещество, которое синтезируется в нейроне, содержится в пресинаптических окончаниях, высвобождается в синаптическую щель в ответ на нервный импульс и действует на специализированные рецепторные участки постсинаптической клетки, вызывая изменения мембранного потенциала и/или метаболизма клетки.*

Отличительными характеристиками нейромодуляторов, согласно исследованию М.А. Каменской (1996), являются следующие: 1) не обладая самостоятельным физиологическим действием, нейромодуляторы модифицируют эффект нейромедиаторов; 2) действие нейромодуляторов имеет медленное развитие и большую продолжительность; 3) нейромодуляторы могут освобождаться не только из синапсов, но, например, из глии; 4) действие нейромодуляторов не сопряжено во времени с эффектом нейромедиатора и не обязательно инициируется нервными импульсами; 5) мишенью нейромодуляторов может быть не только постсинаптическая мембрана и не только мембранные рецепторы; 6) нейромодулятор действует на разные участки нейронов, причем его действие может быть и внутриклеточным.

В отличие от нейромедиаторов, вызывающих кратковременные изменения синаптических процессов, модулирующее воздействие пептидных регуляторов проявляется как длительно текущее детерминирование уровней нейрональной возбудимости. За счет своего экstrasинаптического высвобождения пептидные регуляторы могут осуществлять более широкие связи и, помимо регуляции собственно синаптических процессов, модулировать поступление сенсорной информации на разных уровнях афферентных систем, изменять уровень бодрствования, эффективность подкрепляющих систем, регулировать аффективные состояния и процессы обучения и консолидации памяти (Шабанов П.Д., 1999).

Этанол  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$  - небольшая амфифильная органическая молекула без изомерных атомов углерода. Отсутствие изомерии и малые размеры молекулы снижают вероятность того, что этанол активирует специфические молекулярные мишени. Амфифильность этанола позволяет ему растворяться в воде и жирах и, таким образом, взаимодействовать с липидами мембран нервных клеток. Специфические белки - рецепторы, ионные каналы, ферменты неодинаково чувствительны к этанолу. Нарушение этих белковых систем является причиной интоксикации этанолом.

Наиболее изученным рецептивным элементом является рецептор  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (ГАМК) - хлорный канал. ГАМК является основным тормозным нейромедиатором в ЦНС, который вызывает аллостерическое изменение ГАМК-рецептора после связывания. Это изменение индуцирует повышенное выделение хлорида, который гиперполяризует

клетки. Эффективность бензодиазепинов и барбитуратов при лечении синдрома отмены алкоголизма предполагает, что алкоголь может перекрестно реагировать с ГАМК-чувствительными рецепторами.

Согласно *психогенетической теории алкоголизма К. Blum и V. Trachtenberg (1988)*, выделяется три типа алкогольного поведения: 1) с преобладанием факторов генетической предрасположенности; 2) провоцируемое стрессовыми ситуациями; 3) связанное с токсическим действием алкоголя. Д. Мак-Дональд и соавт. (2000) приводит следующие генетические нарушения, связанные с алкоголизмом. 1). Алкоген - ген, ответственный за развитие алкоголизма.

Выявлена тесная связь между A1-аллелью дофамина 2-рецепторного (D2DP) гена и тяжелым алкоголизмом. A1-аллель связана с общим уменьшением количества D2-рецепторов. Низкое количество D2-рецепторов коррелирует с числом поступков, связанных с получением удовольствия. В1-аллель также связана с развитием тяжелого алкоголизма. 2). Дефицит серотонина. Более низкое соотношение в крови триптофана (предшественник серотонина) к другим аминокислотам чаще встречается в случаях семейного, рано начинающегося алкоголизма, чем в случаях ненаследственного, поздно начинающегося алкоголизма. Серотониновой теорией объясняется также двухфазный эффект алкоголя, связанный с первоначальным увеличением, а затем подавлением серотонинергической активности. Ингибиторы обратного захвата серотонина, эффективные при лечении алкоголизма также свидетельствуют в пользу серотониновой теории алкоголизма. 3). Недостаточная способность мозга алкоголиков окислять альдегиды объясняет больший токсикоз у них, нежели у тех, кто не склонен к злоупотреблению спиртным.

И.П. Анохина (2000), предлагает следующий патогенез развития алкоголизма: 1) Длительный прием алкоголя (наркотика) вызывает истощение запасов нейромедиатора (дофамина) - употребление алкоголя компенсирует дефицит - возникает клиническая картина психической зависимости. 2) Происходит срыв компенсации нейромедиаторов на фоне усиленного синтеза (усиленный синтез - усиленный распад) - возникает клиническая картина физической зависимости. Повышение уровня дофамина в значительной степени обуславливает основные симптомы абстинентного синдрома - беспокойство, бессонница, возбуждение, вегетативные расстройства, подъем артериального давления. Уровень дофамина определяет тяжесть абстинентного синдрома. При уровне дофамина в крови до 300% развивается алкогольный психоз (делирий). При ремиссии в течение нескольких месяцев происходит нормализация уровня дофамина.

Согласно теории эндогенные опиоиды модулируют активность нейронных ансамблей, обеспечивающих механизмы подкрепления, и действуют как анальгетики. При употреблении алкоголя в организме происходит конденсация некоторых продуктов метаболизма алкоголя и дофамина, в результате чего образуются морфиноподобные вещества тетрагидроизохинолины (ТГИХ). Интимные механизмы участия пептидов в обеспечении психической деятельности неясны.

П.Д. Шабанов и О.Ю. Штакельберг (2000) предлагают следующий патогенез алкоголизма. При нормальном физиологическом состоянии, характеризующемся состоянием «опиоидной достаточности», отмечается баланс между синтезом, высвобождением, связыванием с рецептором и обратным захватом нейромедиатора, результатом которого является чувство внутреннего комфорта. При состоянии опиоидного дефицита, вызывающего влечение к алкоголю, и дистресса уменьшается синтез энкефалинов и других нейромедиаторов, прежде всего моноаминов, вследствие генетических различий, вторичного изменения уровня опиоидных пептидов в головном мозгу или токсических эффектов алкоголя. Следовательно, в синаптическую щель высвобождается уменьшенное количество нейромедиаторов, и часть постсинаптических рецепторов остаются незанятыми. Это состояние сопровождается чувством влечения к алкоголю, депрессией, страхом, дисфорией.

При ремиссии происходит изменение эффективности синтеза опиоидов, однако, длительно сохраняется повышенная чувствительность постсинаптических рецепторов к действию ТГИХ. Синтез энкефалинов восстанавливается значительно медленнее. Однако использование энкефалиназ ускоряет выздоровление.

Алкоголь метаболизируется на 90-98% в печени, превращаясь в диоксид углерода и воду. Два основных фермента катализируют процесс окисления алкоголя: алкогольдегидрогеназа (АДГ), присутствующая главным образом в печени и желудке, и альдегиддегидрогеназа (АлДГ), относительно равномерно распределенная в организме. Микросомальная система оксидаз (НАДФН-цитохром Р-450-редуктаза) смешанной функции гепатоцитов превращает алкоголь в ацетальдегид. У людей с нормальной функцией печени алкоголь метаболизируется со скоростью около 120 мг/кг/час.

Алкогольдегидрогеназа ответственна за метаболизм малых и средних доз алкоголя, превращает его в токсичное соединение ацетальдегид. Отмечен более низкий уровень АДГ в желудке у женщин, по сравнению с мужчинами. В результате пониженного окисления алкоголя в желудке у женщин повышается его биодоступность.

Альдегиддегидрогеназа способствует расщеплению токсичного ацетальдегида. Люди азиатской расы имеют в более половине случаев дефицит митохондриальной АлДГ2. В исследованиях И.П. Ашмарина и соавт. (1996) установлено, что ацетальдегид, взаимодействуя с дофамином, может образовывать в организме сальсолинол, а взаимодействуя с серотонином - метил-тетрагидро-в-карболин, имеющих определенное структурное сходство с морфином.

### **ТЕРАПИЯ АЛКОГОЛЬНОГО СИНДРОМА ОТМЕНЫ**

При лечении наркоманий и алкоголизма, как правило, проводятся различия между а) мотивацией к лечению, б) детоксикацией и в) профилактикой рецидива (Герлингс П.И., с соавт., 1999).

Проведение мотивирующих бесед не является лечением в узком смысле слова, так как речь идет о подготовке к возможной терапии и о мотивировании к ней. Детоксикация предшествует любой терапии, направленной на достижение полного воздержания. Детоксикация представляет собой прекращение потребления алкоголя под наблюдением, при этом принимаются необходимые меры для предупреждения и лечения синдрома отмены (абстинентного синдрома). По современным представлениям важную роль в хроникотоксикозе отводится жировой ткани. На Международной научной конференции «Детоксикация человека», которая состоялась в сентябре 1997г. в Стокгольме, Швеция были представлены новые экспертно-диагностические подходы к определению степени интоксикации организма по анализу нативного жирового пунктата и разработке эффективных фармакологических и немедикаментозных методов детоксикации, включающей селективную элиминацию наркотических веществ из жировых тканей. Это новые перспективные программы эфферентной терапии, новое научное направление по изысканию средств и методов выведения из организма заблокированных липидов, вступивших в необратимые биохимические реакции с токсическими веществами или высвобождение и выведение их из жировой ткани. Современные программы комплексной детоксикации включают физическую гипертермию, повышенные дозы никотиновой кислоты, а также другие витамины, диету, прием по специальным схемам масел растительного происхождения. Наряду с новыми методами не отрицается возможность применения кратковременных викарных терапевтических интервенций с использованием фармакопейной номенклатуры наркотиков и транквилизаторов. А) *Лечение алкогольного абстинентного синдрома*

Синдром отмены, или алкогольный абстинентный синдром, формируется у больных после многолетнего злоупотребления алкоголем и возникает при прекращении проблемного употребления алкоголя. Синдром отмены сопровождается различными симптомами психического и физического характера, такими как тревога, возбуждение, бессонница, тремор и нарушения со стороны вегетативной нервной системы, которые

выражаются в артериальной гипертензии, тахикардии, учащенном дыхании, головокружении, субфебрильной температуре и потливости. В тяжелых случаях (1-3%) может возникнуть дезориентировка, обманы восприятия и эпилептические припадки. Кроме того, часто встречаются диспепсические нарушения, такие как тошнота и рвота.

Симптомы отмены проявляются в основном в течение первых 48 часов после снижения уровня алкоголя в крови. Поскольку абстинентный синдром имеет различную степень выраженности, D. H. Barlow (1993) предложил следующие рекомендации по принятию решения о месте оказания детоксикации:

*1. Амбулаторно*

- Хорошее соматическое состояние
- Легкая или умеренная форма синдрома отмены
- Отсутствие осложняющих факторов
- Желание пациента
- Наличие домашней поддержки

*2. Отделение дезинтоксикации в больнице общего профиля*

- Неудовлетворительное соматическое состояние
- Чрезмерное потребление алкоголя (тяжелое пьянство)
- Комбинированная зависимость
- Тяжелая форма синдрома отмены
- Перенесенный в прошлом алкогольный делирий
- Судорожные припадки в анамнезе
- Психические расстройства
- Неудачные попытки отвыкания в прошлом
- Отсутствие надлежащих домашних условий
- Желание пациента

*3. Психиатрический (наркологический) стационар*

- Серьезные проблемы со здоровьем
- Многократные судорожные припадки
- Алкогольный делирий
- Суицидальные тенденции.

Предполагаемым патогенетическим механизмом синдрома отмены является гипервозбудимость ЦНС - активация симпатической нервной системы, повышение концентрации катехоламинов в моче и плазме (Мак Дональд Д., и соавт, 2000 и др.) Результаты изучения нейромедиаторов, полученные в 80-е годы, подтверждают нарушения баланса норадренергической, дофаминергической и ГАМК-ергической систем в клинике алкогольного абстинентного синдрома (Morgner J., корпоративная информация ASTA MEDICA). В исследовании Н.Н. Теребилиной (1986) показано, что алкогольный абстинентный синдром характеризуется выраженными нарушениями функционирования опиоидных и нейроэндокринных систем, при этом нарушения в-эндорфина и мет-энкефалина могут иметь патогенетическое значение. В работе А.Г. Селезнева (1998) убедительно доказано, что хроническая алкоголизация, меняя белково-липидные ассоциации в плазматической мембране, нарушает гормонокомпетентность клеток, что влечет за собой дезорганизацию во взаимосвязи нейромедиаторной и эндокринной систем на уровне тканей-мишеней, в балансе процессов синтеза-метаболизма гормонов, в гормональной регуляции обменных процессов всего организма. В работе А.Р. Панас (1999) показано, что изменение скорости Na, K, С1-котранспорта в эритроцитах больных алкоголизмом является различным. При наличии алкогольных заболеваний печени

скорость Na, K, Cl-котранспорта достоверно выше, чем в эритроцитах контрольной группы. Однако, практически у всех больных, у которых алкогольные заболевания печени сочетаются с гипертонической болезнью, скорость указанной транслокации является аномально низкой. Выявлен корригирующий эффект фуразолидона на контраспорт электролитов. Имеются также сведения об участии иммунной системы в патогенезе синдрома отмены. Однако, как отмечают А.Г. Гофман с соавт. (1995), имеющиеся сведения о патогенезе синдрома отмены фрагментарны, но в соответствии с доказанными звеньями патогенеза алкоголизма строится вся терапевтическая стратегия.

**Детоксикация** Одним из компонентов купирования алкогольного абстинентного синдрома является проведение детоксикационной терапии. Однако назначение большого количества жидкости может ускорить падение концентрации алкоголя в крови и усугубить тяжесть состояния (Гофман А.Г. с соавт., 1995). Следует помнить, что при алкогольном абстинентном синдроме дегидратация развивается не всегда, напротив, возможна гидратация, требующая введения диуретиков. Поэтому важное значение приобретает *оценка потери воды*. Д.Сироло с соавт. (1998) предлагает использовать следующие оценочные критерии с учетом алкогольной патологии:

А) К исследованию *тургора кожи* следует относиться осторожно, поскольку при алкоголизме из-за нарушений питания подкожная клетчатка нередко истончена, что может создавать видимость дегидратации.

Б) *Вес тела* является информативным показателем, при условии, что имеются результаты предыдущих взвешиваний. Однако похудание может быть признаком, как дегидратации, так и истощения. Приняв вес при поступлении за исходный, с помощью ежедневного взвешивания можно оценивать изменение количества воды в организме. Поэтому взвешивание при алкогольном абстинентном синдроме обязательно. Прибавка в весе не должна превышать 0,5-1,0 кг/сут.

В) *Уровень АМК* может быть обманчив. Он повышается при почечной недостаточности и при желудочно-кишечном кровотечении. Необычно низкий АМК наблюдается при белковом голодании, а также при печеночной недостаточности, когда нарушен синтез мочевины в печени.

Г) *Жажда и сухость слизистых* при абстинентном синдроме могут быть следствием учащенного дыхания, а не дегидратации.

Д) Если ранее у больного была анемия, то при дегидратации *гематокрит* будет нормальным из-за гемоконцентрации.

Е) *Анализ мочи* информативен только в отсутствие почечной недостаточности. Признаки дегидратации: удельный вес мочи выше 1,025, концентрация Na ниже 10 мэкв/л.

Если дегидратация не очень выражена, то больному просто разрешают пить и есть по его желанию. Пациентам, которые не могут есть и пить, жидкость вводят внутривенно. Если данные обследования свидетельствуют о дегидратации, то количество вводимой жидкости должно не только покрывать естественные потери воды, но и восполнять ее дефицит. Инфузионную терапию следует проводить очень осторожно, особенно при циррозе печени и нарушении обмена натрия.

Для детоксикации при алкоголизме успешно применяются методы эфферентной терапии (Сосин И.К., Мысько Г.Н., Гуревич Я.Л., 1986). Выделяются следующие основные модификации сорбционной терапии: аппликационная сорбционная детоксикация; гастроэнтеросорбционная детоксикация; сорбционная экстракорпоральная детоксикация гуморальных внутренних сред организма (гемосорбция, плазмасорбция, лимфосорбция, ликворосорбция).

Общими для всех этих модификаций является использование в качестве детоксикатора нефармакологических веществ - активированных углей или ионообменных смол, обладающих избирательными, по отношению к токсическим веществам, поглощательными, сорбционными свойствами. Основное различие между ними заключается в месте приложения детоксикатора. Существенное значение придается экономической целесообразности применения того или иного метода детоксикации. Гемосорбция является наиболее дорогостоящим методом лечения. И.К. Сосин (1982) указывает на целесообразность применения метода гемосорбции в наркологической практике при следующих состояниях: тяжелые формы алкогольного абстинентного синдрома при угрозе прохода его в алкогольный делирий; выраженный алкогольный делирий; выраженные стадии алкоголизма, «алкогольный патоморфоз личности» с соматическими последствиями алкогольной интоксикации - значительное нарушение детоксикационной функции печени, цирроз, панкреатит и др.

И.К. Сосин и соавт. (1986) разработан и применяется модифицированный вариант гемосорбции, названный «малой гемосорбцией». Техника «малой гемосорбции» следующая: пунктируются две кубитальные вены. В одну из них вводится 400 мл изотонического раствора хлорида натрия, из другой в то же время забирают 400 мл крови во флакон с 1,0 мл гепарина, 20,0-50,0 мл изотонического раствора хлорида натрия. По окончании забора крови флакон от системы однократного переливания крови отсоединяют и подключают к предварительно гепаринизированной колонке-детоксикатору (2,0 мл гепарина с 40,0 мл изотонического раствора хлорида натрия), а выходное колено колонки подключают к вене, в которую был введен изотонический раствор хлорида натрия. Скорость перфузии регулируется устройством, имеющимся в системе переливания крови (от 30 до 125 капель /20,0-50,0 мл в мин). Интравенозное вливание крови, прошедшей через колонку-детоксикатор, сопровождается параллельным повторным забором крови во второй флакон из другой вены и т.д. При повышенном артериальном давлении предварительного введения изотонического раствора хлорида натрия не проводят.

В Украинском НИИ социальной и судебной психиатрии и наркологии успешно разрабатываются эти методы. В.Я. Пишель и соавт. (1995-2000) применяют методику дискретного плазмофереза с эксфузией крови в пластиковые контейнеры или флаконы. Извлекали 600-800 мл плазмы с последующим замещением ее коллоидными и кристаллоидными растворами. Процедуру осуществляли, как правило, трижды. После 3-го сеанса плазмофереза наблюдалась отчетливая редукция соматовегетативных проявлений абстинентного синдрома, сопровождающаяся коррекцией основных биохимических показателей, нормализацией состояния свертывающей системы крови, восстановлением водно-электролитного баланса. Применение плазмофереза способствовало снижению резистентности к психотропным препаратам, что позволяло использовать их в меньших дозах, а также повышало эффективность лечения в целом.

Энтеросорбция с использованием активированного угля предложена еще И.В. Стрельчуком (1966). В последующем методики лечения модифицировались. В.Г. Николаев (1984) и др. предложил следующую методику лечения: активированный уголь назначают для приема внутрь в дозе 20-30 г три раза в сутки за три часа до/ или после еды. И.К. Сосин с соавт. предложил следующую схему лечения алкогольного абстинентного синдрома: очищение тонкого и толстого кишечника с помощью клизмы - назначение 40,0 мл крупнопористого активированного угля, предварительно уравновешенного с 40% этиловым спиртом - внутривенное введение диазепама - продолжение энтеросорбции по 30,0 мл три раза в сутки в течение трех суток. Наши исследования, проведенные совместно с Т.Н. Пушкаревой (1995), и практический опыт

свидетельствуют об эффективности энтеросорбции с помощью кремнеорганического селективного сорбента *энтеросгель* в условиях комплексного лечения синдрома отмены. Выявлено благотворное влияние энтеросорбции с помощью сорбента *энтеросгель* на систему биогенных аминов - адреналина, норадреналина, серотонина и дофамина, имеющих важное значение в патогенезе синдрома отмены. Кроме того, *энтеросгель* благотворно влияет на функциональное состояние печени и ее ферментного спектра.

У больных алкоголизмом, даже при отсутствии поражения печени, отмечается *дефицит калия*, признаками которого являются депрессия, мышечная слабость, нарушение ритма сердца и утомляемость. Алкогольный абстинентный синдром часто сопровождается гипервентиляцией и респираторным алкалозом, что приводит к входу калия в клетку без изменений его общего содержания в организме. В норме в организме содержится 3000-3500 мэкв калия, из них в сыворотке находится лишь 1%. При нормокалиемии восполнения дефицита калия можно производить постепенно с пищей. Гипокалиемия в отсутствие алкалоза - это почти всегда признак общего дефицита калия. Максимальная скорость введения калия - 30-40 мэкв/ч, средняя суточная доза - 100-140 мэкв. По возможности препараты калия дают внутрь.

Обмен *магния* сходен с обменом калия. У большинства больных алкоголизмом имеется дефицит магния, независимо от уровня этого катиона в сыворотке. Симптомы дефицита магния - сонливость, общая слабость, снижение порога судорожной готовности и нарушение ритма сердца. Предпочтителен прием магния внутрь.

Для алкогольного абстинентного синдрома характерна *гипофосфатемия*. Дефицит фосфатов лучше восполнять с помощью пищевых продуктов. А.Г. Гофман и соавт., (1995) предлагает следующие терапевтические рекомендации: внутривенно капельно вводятся полиионные растворы и 4% раствор гидрокарбоната натрия (до 500 мл). Используются 5% раствор глюкозы и 0,9% раствор натрия хлорида, которые вводятся внутривенно капельно (до 500 мл). Из гипертонических растворов используется 40% раствор глюкозы по 10-20 мл внутривенно, 30% раствор мочевины, который вводится внутривенно капельно на 10 % растворе глюкозы. Мочевина повышает осмотическое давление крови, в результате чего жидкость поступает в сосуды из тканей. С этой же целью используется маннитол, вызывающий выделение воды и натрия и практически не влияющий на выведение калия. Маннитол вводится в виде 20% раствора внутривенно, капельно. Также в качестве гипертонического раствора применяется сульфат магния (катион магния обладает легким седативным, противосудорожным и гипотензивным эффектом). Выявлена прямая корреляция гипомагниемии и тяжести синдрома отмены. Магnezия вводится внутримышечно по 5-10 мл 25% раствора. Из плазмозаменяющих растворов используется гемодез, содержащий ионы калия, кальция, магния, натрия, хлора. Вводится капельно до 50 капель в мин - 500,0 мл в сутки. Реополиглюкин вводится капельно внутривенно в дозе 400,0-1000,0 мл.

В многочисленных работах упоминается о применении тиоловых препаратов, действие которых основано на активности сульфгидрильных групп, связывающих токсические продукты. Тиосульфат натрия, способствующий восстановлению активности ферментных систем, вводится внутривенно по 10 мл 30% раствора. Унитиол вводится внутримышечно по 5-10 мл 5% раствора.

### **Витаминотерапия**

При алкоголизме всегда имеется явный или бессимптомный гиповитаминоз. Неврологические симптомы - нистагм, мозжечковая атаксия, когнитивные расстройства указывают на недостаток тиамина (вит.В1). Имеется прямая зависимость между тяжестью алкогольного абстинентного синдрома и степенью недостаточности тиамина. При введении тиамин редуцируются психосоматические и неврологические расстройства. Тиамин вводят сразу после поступления на лечение в дозе 100 - 300 мг/сут. Мегалобластная анемия, похудание, ломкость ногтей, полиневритические нарушения характерны для дефицита фолиевой кислоты. Фолиевая кислота назначается в дозе 0,005 г/сут до нормализации эритроцитарных индексов и уровня фолата в сыворотке. Витамин В6

(пиридоксин) улучшает функцию печени и желудочно-кишечного тракта и, таким образом, устраняет последствия алкогольной интоксикации. Пиридоксин вводится парентерально в дозе 20-100 мг/сут. Витамин В12 (цианкобаламин) участвует в гемопоэзе, синтезе аминокислот. Назначается внутримышечно в дозах 200-500 мкг. При синдроме отмены содержание аскорбиновой кислоты в крови и ликворе снижено в два раза, и лишь через две недели возвращается к норме. Витамин С (аскорбиновая кислота) вводится внутривенно в дозах 50-400 мг/сут. Удлинение протромбинового времени указывает на дефицит витамина К. Гиповитаминоз при алкоголизме диктует необходимость применения почти всех витаминов, которые лучше назначать в виде поливитаминных комплексов.

Из общеукрепляющих средств, применяются аминокислоты для восстановления нарушенного алкоголем белкового обмена. Глутаминовая кислота, выводящая аммиак, назначается по 2-3 г/сут. Глицин, обладающий транквилизирующим действием, назначается в дозах 0,2 - 0,4 г/сут. Метионин, обладающий липотропным и антитоксическим действием, назначается в дозах 1,5 - 4,5 г/сут.

**Апоморфин**, будучи антагонистом дофамина, применяется в качестве патогенетической терапии алкогольной абстиненции по предложению О. Martersen-Larsen (1976) и нашедший свое дальнейшее развитие в клинике алкоголизма ГНЦСиСП РФ им. В.П. Сербского (Морозов Г.В., 1980; Анохина И.П., 2000). Апоморфин применяется в желатиновых капсулах по 10, 20, 40, и 60 мг. В капсулу добавляют аскорбиновую кислоту, которая облегчает абсорбцию апоморфина. Пациенты применяют препарат через каждые 2 ч. (7-8 раз в сутки). Длительность курса лечения 5-7 сут. В начале лечения подбирается оптимальная терапевтическая доза. В первый раз дают 10мг Апоморфина, затем каждые 2 ч дозу увеличивают на 10 мг, пока у пациента не появляется ощущение тошноты. После этого количество препарата уменьшают на 10 мг, и в такой «субрвотной» дозе Апоморфин назначают на весь курс лечения. Оптимальная терапевтическая доза составляет от 20 до 160 мг. Апоморфин в капсулах переносится больными достаточно хорошо. Изредка наблюдается тяжесть в голове, головная боль, сонливость, аллергия. Лечение Апоморфином противопоказано при язвенной болезни и сердечно-сосудистой декомпенсации. После назначения Апоморфина заметно редуцируются вегетативные и аффективные расстройства в структуре абстиненции, а также патологическое влечение к алкоголю.

### **Нейропептиды**

Изучение применения *нейропептидов* для лечения синдрома отмены является наиболее перспективным. Эти вещества нормализуют патологический дисбаланс катехоламиновой нейромедиации, возникающий при злоупотреблении психоактивными веществами.

*Холецистокинин (панкреозимин)* является классическим представителем этого класса веществ. По своему фармакологическому действию холецистокинин регулирует некоторые моторные и секреторные функции желудочно-кишечного тракта.

Терапию холецистокинином начинают при наличии ранних проявлений абстинентного синдрома. Используется внутривенный медленный путь введения препарата. Количество препарата рассчитывается на кг массы тела пациента. Используется ампулированная лекарственная форма препарата. Через 20 мин после введения холецистокинина большинство пациентов отмечает выраженное улучшение состояния: исчезает чувство общего дискомфорта, разбитости, тяжести в голове. Эффект от однократного введения препарата длится от 5 до 10 часов. Обычно в сутки требуется 2-3 инъекции холецистокинина. Длительность лечения составляет от 2 до 6 дней в зависимости от тяжести синдрома отмены. Наиболее быстро и эффективно купируются вегетативные нарушения и соматические нарушения, медленнее психические и неврологические проявления. Целесообразно применять нейропептиды вместе с психотропными веществами.

**Перспективные методы детоксикации (Воронин К.Э., 2000).** ПВДС - пептид, вызывающий дельта-сон.

ПВДС вводится внутривенно в дозе 25 нМ/кг 4-6 раз в день на протяжении недели. В 97% случаев отмечается исчезновение клинических проявлений синдрома отмены за исключением тревоги.

#### Динорфин

Динорфин применяется в дозе 60 мг/кг и 125 мг/кг двумя последовательными инъекциями. Симптомы абстинентного синдрома достоверно купировались.

#### **Медикаментозная терапия синдрома отмены**

В настоящее время для лечения синдрома отмены предпочтение отдается следующим препаратам: бензодиазепины, антидепрессанты, нейролептики, антиконвульсанты, бета-блокаторы, клонидин, нейролептики, ноотропы и некоторые другие препараты.

С учетом патогенеза алкогольного абстинентного синдрома основными симптомами-мишенями являются сниженный судорожный порог и повышенная возбудимость центральной нервной системы. Достоверно изучено, что норадренергически-дофаминергическая симпатико-тоническая и ГАМК-литическая реактивность клинически выражается в виде психопатологической составляющей синдрома отмены.

М.А. Schuckit & V. Hesselbrock (1994) в обзоре литературы, посвященном связи между алкоголизмом и тревожными расстройствами отмечают наличие сложного соотношения между потреблением алкоголя и анксиотическими нарушениями. Риск злоупотребления алкоголем у тревожных больных может быть особенно высок, поскольку: 1) больные с тревожными расстройствами часто лечат себя алкоголем; 2) рекуррентная тревога весьма распространена среди лиц, злоупотребляющих лекарственными средствами и алкоголем; 3) для алкогольной абстиненции характерна тревожная симптоматика. Острый синдром отмены включает сильное чувство беспокойства, приступы паники и фобическое поведение. Применение бензодиазепинов ограничено из-за угрозы развития толерантности, перекрестной толерантности и зависимости. В отечественной практике, с учетом эффективности и экономических затрат, хорошо зарекомендовал себя бензодиазепиновый препарат - *феназепам*. Отрицательными свойствами препарата являются продолжительный (до 60 часов) период полувыведения препарата из крови и отсутствие активности в отношении нарушенного дельта-сна (3-4 стадии медленного сна). Кумулируется в организме и обладает отчетливым эффектом последействия.

*Транксен®* - *дикалий клоразепат*, бензодиазепин длительного действия с выраженным анксиолитическим эффектом. Оказывает также седативное, снотворное, противосудорожное и центральное миорелаксирующее действие. Период полувыведения препарата составляет 30-35 часов. Назначается при алкогольном абстинентном синдроме с тревогой и беспокойством для профилактики делирия. Капсула содержит 5 или 10 мг дикалия клоразепата.

Учитывая высокую частоту сочетания тревоги и депрессии в клинике алкогольного абстинентного синдрома из бензодиазепиновых препаратов лучше использовать *Альпразолам* (*Ксанакс®*, *Кассадан®*), который оказывает умеренное тимоаналептическое действие и дает оптимальный эффект при тревожно-фобических состояниях, особенно панических атаках и кардиофобиях, нередких в клинической картине алкогольного синдрома отмены. Вместе с тем, в ряде исследований предостерегаю о возможном влиянии эйфорического эффекта и усилении влечения к алкоголю (Shader R.I., 1994). Кассадан выпускается в таблетках по 0,25, 0,5 или 1 мг альпразолама германской фирмой "ASTA MEDICA".

Другим препаратом, применяемым для купирования тревожных расстройств при алкогольном абстинентном синдроме является *Бупиرون* (*буспар*). *Бупиرون* - производное азаспиродеканедиона, селективно блокирует пресинаптические С-1-серотониновые рецепторы типа А, которые преимущественно расположены в гипоталамусе. В спектре психотропной активности доминируют анксиолитические свойства без седативного компонента. Симптомом-мишенью препарата является

недифференцированная тревога, как психическая, так и соматическая. Препарат обладает также слабым антидепрессивным действием. Средние терапевтические дозы составляют 20-30 мг/сут (до 60 мг/сут.). Период полувыведения от 2 до 11 часов. Буспирон не взаимодействует с алкоголем и не вызывает явлений привыкания. *Нитразепам (Радедорм®)*, как ГАМК-миметическое средство, усиливает через специфические бензодиазепиновые рецепторы ГАМК-ергическую трансмиссию, что влечет за собой снижение уровня норадреналина и дофамина. Обладает выраженным снотворным действием, влияя, в основном, на глубину и длительность сна. Снотворное действие наступает через 30-60 мин после приема препарата и продолжается в среднем 8 часов.

Многочисленные исследования и наблюдения свидетельствуют об участии «эпилептических механизмов» в клинических проявлениях алкоголизма. Это касается не только абстинентных состояний, но и обострений патологического влечения к алкоголю в период ремиссий (Альтшуллер В.Б., 1995).

В 1978 - 1984 годах J. Ballenger & R. Post предложили модель *киндлинга*, суть которой заключается в том, что во время повторных абстинентных состояний систематически повторяется стимуляция лимбических структур, в результате которой происходит процесс *киндлинга* - усиливается реакция этих структур, утяжеляется и усложняется симптоматика абстинентного синдрома, возникает и постепенно стабилизируется эпилептиформная активность с фокусом в гиппокампе и миндалине, распространяющаяся на другие отделы мозга и сохраняющаяся вне абстинентных состояний. С учетом экспериментальных и клинических наблюдений об эпилептической природе абстинентного синдрома, а также патологического влечения к алкоголю, проявляющегося импульсивностью, применение противосудорожных препаратов патогенетически обосновано. В работе Н.Д. Пензева (2000) показано, что эпилептиформные и эпилептические расстройства при хронической алкогольной интоксикации представляет собой алкогольную эпилептиформную реакцию или алкогольный эпилептиформный синдром. Среди разновидностей пароксизмов выявляются тонико-клонические, тонические, клонические, атонические, простые парциальные с психическими эмоциональными аффективными расстройствами (дисфории), простые парциальные с психическими иллюзорными расстройствами (психосенсорные) и сложные парциальные с автоматизмами (сумеречные расстройства сознания). Характерными их чертами являются ритмичность проявления стереотипных форм с непосредственной связью с алкогольными эксцессами, преобладание генерализованных судорожных припадков с вегетативно-висцеральным компонентом, тенденция к серийности и отсутствие в периоды ремиссии алкоголизма. Распространенность полиморфных эпилептиформных расстройств при алкоголизме составляла 12,4%. С учетом указаний на локализацию очага алкогольной эпилептиформной активности в области лимбических структур мозга предпочтительными являются те противосудорожные препараты, которые воздействуют преимущественно на данные структуры. К таким препаратам относится, в первую очередь, *карбамазепин (Финлепсин®)*. Эффективность карбамазепина при алкогольной эпилепсии убедительно представлена в работе Н.Д. Пензева (2000). Следует заметить, что карбамазепин обладает комплексным эффектом действия ГАМК-ергического агониста, в том числе и на аминергические трансмиссионные процессы, то есть, оказывает угнетающее действие на дофаминергическую систему, подавляя, в том числе и феномен *киндлинга*.

Опыт применения карбамазепина в клинической практике позволяет рекомендовать его в качестве эффективного средства купирования, как абстинентных расстройств, так и обострений патологического влечения к алкоголю. Особенно эффективен карбамазепин при лечении алкоголизма с выраженными аффективными расстройствами, являющимися фасадом патологического влечения к алкоголю, вегетативных расстройств в клинике синдрома отмены и поведенческих (психопатоподобных) проявлений.

В корпоративной информации J. Morgner показано, что во время абстинентного синдрома на норадрено-дофамино-симпатикотоническую ГАМК-ергическую реактивность можно эффективно воздействовать карбамазепином как ГАМК-ергическим

агонистом и нитразепамом как ГАМК-миметическим средством. Сочетанная терапия нитразепамом и карбамазепином представляет собой надежную альтернативу существовавшим до сих пор способам лечения абстинентного алкогольного синдрома. Побочные явления при лечении Финлепсином® и Радедормом® рекомендуемыми (маленькими) дозами незначительны. Финлепсин назначается при легком (2x1 табл. 400 мг 3 дня) и среднем (4 x 1 табл. 800 мг 5 дней) абстинентном синдроме. Финлепсин (3x2 табл. 1200 мг 7 дней) в сочетании Радедормом (3x1 табл. 15 мг начиная с 4-го дня постепенно) при тяжелом алкогольном абстинентном синдроме. Предделирий требует больших дозировок - Финлепсин (до 4x2 табл. 1600 мг 7 дней), Радедорм (4x2 табл. 40 мг начиная с 4-го дня постепенно). Финлепсин и Радедорм выпускается германской фирмой "ASTA MEDICA".

*Конвулекс (вальпроат натрия, депакин®)* является одним из наиболее эффективным средством для лечения судорожных и бессудорожных форм эпилепсии. Показан также при тревоге, дисфории, треморе, аффективных расстройствах, что указывает на его способность устранять киндлинг - феномен. При применении Депакина уменьшается выраженность дисфорий и состояний расстроенного сознания, нивелируется продуктивная психотическая симптоматика, улучшаются когнитивные функции, улучшается настроение и коммуникабельность больных. Рекомендуемые дозы для взрослых 2—30 мг/кг, 1200-1800 (до 2000) мг/кг в день. Для пожилых больных - 15-30 мг/кг. Депакин пролонгированного действия - Депакин-Хроно-500 и Депакин-Хроно-500 делимый имеет ряд преимуществ: это лекарственная форма с управляемым выделением действующего вещества; лучше переносится пациентами при двукратном приеме и при комбинированном лечении; отмечается меньшая частота побочных эффектов; возможен однократный суточный прием препарата. Показания к применению при синдроме отмены такие же, как и у Финлепсина. Возможно сочетанное применение Финлепсина и Депакина. *Клофелин (Гемитон®)* - агонист  $\alpha_2$  - адренорецепторов ЦНС, активирующий их постсинаптическую активность в области «голубоватого пятна». Выявлено, что клофелин эффективен в отношении соматовегетативных расстройств при синдроме отмены. Препарат назначается в дозах 0,2 внутрь 3 раза в день в течение 3-5 дней. Противопоказан при артериальной гипотонии.

*Анаприлин (Обзидан®)* -  $\beta$ -адреноблокатор купирует вегетативные проявления алкогольного абстинентного синдрома. Вводится внутривенно капельно (10 мг анаприлина на 500 мл физиологического раствора). *Бромкриптин (Парлодел®)* является алколоидом спорыньи, антагонист дофаминовых рецепторов. Бромкриптин снижает повышенный уровень дофамина, подавляет влечение к алкоголю, обладает седативным эффектом. Назначается в дозе 1,25 мг один раз в день.

*Пирроксан* - периферический адреноблокатор. Устраняет гиперемия кожных покровов, сосудистую гипертензию, нистагм, мидриаз. Обладает седативным действием. Уменьшает поведенческие признаки алкоголизма. Применяется в дозах 1-2 мл 1% раствора внутримышечно или внутрь по 0,03г 3 раза в день.

*Бутироксан* -  $\alpha$ -адреноблокатор. Назначается по 2 мл 1% раствора внутримышечно в течение 2-3 суток, или внутрь по 0,02г 3 раза в день.

Для смягчения признаков алкогольной энцефалопатии и улучшения когнитивных процессов при алкоголизме применяются следующие ноотропные препараты. Механизм ноотропного действия связан с активацией синтеза фосфолипидов, стабилизацией клеточной мембраны, взаимодействием с различными нейромедиаторными системами, главным образом с ГАМК.

Можно выделить следующие радикалы фармакологического действия ноотропов:

1) психостимулирующий; 2) антиастенический; 3) транквилизирующий; 4) антидепрессивный; 5) повышающий уровень бодрствования; 6) антипароксизмальный; 7) ноотропный; 8) ноотропный; 8) мнемотропный; 9) адаптогенный; 10) вазовегетативный; 11) антипаркинсонический; 12) антидискенический.

*Фенибут* - дериват ГАМК. Фенибут увеличивает продолжительность фаз «медленного» и «быстрого» сна, а в структуре «медленного» сна проявляет активность и в отношении «Δ-сна». Препарат обладает легким транквилизирующим и анксиолитическим эффектом и потенцирует действие других анксиолитиков. Назначается в дозе от 0,5 до 1,75 в три приема в зависимости от тяжести абстинентного синдрома.

*Ноотропил (Пирацетам®)* является циклическим производным ГАМК. При алкогольном абстинентном синдроме снижает выраженность головокружения, головных болей, астенических проявлений, истощаемости, сосудистых проявлений. Назначается в первой половине дня в дозах от 0,8 до 3,2 г или внутримышечно по 5,0 мл 20% раствора. *Пиридитол (Энцефабол®)* активизирует метаболические процессы в ЦНС. Применяется в дозах 0,4 - 0,6 г/сут.

*Пикамилон* - препарат ГАМК, показан при купировании синдрома отмены у пациентов с выраженными алкогольными изменениями личности. Назначается в дозах 100 - 150 мг/сут.

*Пантогам* - имеет сходство с ГАМК и пантотеновой кислотой. Препарат улучшает обменные процессы, повышает устойчивость к гипоксии, оказывает противосудорожное действие. Противосудорожное действие Пантогама делает его препаратом выбора среди других ноотропов при эпилептиформных проявлениях алкогольного абстинентного синдрома. Назначается внутрь по 0,5-1,0г 3 раза в день. *(Стугерон®)* - применяется у пожилых больных с алкогольным абстинентным синдромом для улучшения мозгового кровообращения и купирования церебрастенических явлений.

*Хлорметиазол (Геминеврин®)* - действует опосредованно через ГАМК-ергическую систему на дофаминовую передачу, нормализуя баланс катехоламинов. Препарат обладает кардиоваскулярным, седативным, гипотоническим и противосудорожным эффектами. Выраженный анксиолитический эффект препарата сопровождается слабым действием на физические проявления абстинентного синдрома. Геминеврин назначается в капсулах по 300 мг внутрь 4 раза в сутки на протяжении 3-6 дней. Суточная доза от 1800 до 3900 мг.

Аффективные расстройства нередки при алкогольном абстинентном синдроме. Было отмечено, что 70% больных хроническим алкоголизмом соответствуют критериям одного из психиатрических синдромов и что у 50% больных имеются клинические признаки депрессии или аффективных расстройств (Weissmann M.M. et al., 1980). Большая депрессия отмечается у 44% больных алкоголизмом, малые формы депрессии у 15%, депрессивные личностные черты у 18%, депрессивные фазы в рамках биполярного течения аффективного психоза у 6% пациентов. Детальное изучение соотношения алкоголизма и эндогенных депрессий было предпринято И.А. Ойфе (1990). Это исследование показало, что структура депрессии является наиболее существенным фактором, определяющим основные черты алкоголизации (выраженность влечения к спиртному, возрастание толерантности, длительность и тяжесть запойных периодов и т.п.). Для тоскливой депрессии характерны массивность злоупотребления алкоголем, усиление влечения к нему, преобладание запойных форм пьянства, быстрое повышение толерантности к алкоголю, а для тревожной депрессии более характерно снижение толерантности к алкоголю и прием спиртного в одиночестве или отказ от его употребления. В постинтоксикационном периоде возможно усиление тревожных или тоскливых переживаний и повышение суицидального риска. При апатико-адинамической депрессии нередко происходит уменьшение тяжести и длительности запоев, чаще наблюдается эпизодическое употребление или отказ от потребления спиртного, снижение толерантности и умеренная выраженность влечения к алкоголю, при этом больные в большей степени подвержены влиянию со стороны злоупотребляющих алкоголем окружающих. Потребление спиртного увеличивает тяжесть любой депрессии, что проявляется в углублении гипотимного аффекта, усилении суицидальных тенденций, затягивании депрессивных фаз и формировании терапевтической резистентности (Leger J.M., с соавт. 1987 и др.).

Первичный выбор антидепрессанта при лечении депрессий у больных алкоголизмом осуществляется в соответствии с феноменологическим подходом, т.е. при тоскливых, адинамических и астенических депрессиях назначают препараты со стимулирующим или сбалансированным действием (имипрамин, пиразидол, виллоксазин, дезипрамин), а при тревожных депрессиях - препараты с седативными свойствами (амитриптилин, тримипрамин, доксепин, фторацетин, миансерин, азафен и др.) При преобладании тревоги, как это уже описывалось, дополнительно назначаются транквилизаторы и  $\alpha$ -адреноблокаторы. В собственной многолетней клинической практике мы при алкогольном синдроме отмены с депрессивной симптоматикой назначаем Азафен в дозе 0,15-0,2 г/сут, и, с соблюдением известных предосторожностей, Amitriptilin - 0,05-0,1 г/сут. В последние годы в качестве средств патогенетической терапии все чаще используются антидепрессанты нового поколения, имеющую большую направленность терапевтического действия и менее выраженные побочные эффекты (Иванец Н.Н., 2000). При выборе антидепрессанта для лечения алкогольного синдрома отмены следует учитывать высокую частоту нарушений сна и соматическое состояние пациента (безопасность лечения). Поэтому выбор может быть ограничен немногими препаратами.

Гептрал - современный и безопасный препарат, применяемый для лечения внутрипеченочного холестаза при прецирротическом и цирротическом состоянии и в психиатрии для лечения различных депрессивных состояний, включая вторичные формы депрессии. Гептрал назначается при сочетании депрессивных расстройств и болезней печени (алкоголизм). Активным компонентом Гептрала является S-аденозил-L-метионин (адеметионин), физиологический субстрат многих биологических реакций. Его молекула включена в большинство биологических реакций и как донор метиловой группы (трансметилирование), и как предшественник физиологических тиоловых соединений (цистеин, таурин, глутатион, CoA и т.д.) (транссulfурирование). Адеметионин эндогенно синтезируется из метионина и аденозина. Препарат показан при депрессиях невротического уровня, протекающих с явлениями соматизации (Смулевич А.Б., 1995). З.И. Кекелидзе (1995) и Н.Н. Иванец с соав. (1995), применявшие Гептрал при алкогольных психозах и алкогольном абстинентном синдроме отметили его эффективность. При назначении Гептрала парентерально в дозе 800 мг в течение 2-х недель выявлено, что терапевтический эффект развивается постепенно: на 2-3 день лечения устранялись тревога, страх, соматовегетативные проявления, на 3-4 день исчезали тремор и гипергидроз, на 7-ой день уменьшалась выраженность депрессивных расстройств. Анализ динамики биохимических изменений позволяет положительно оценить гепатотропный эффект препарата как умеренный (отмечается тенденция к положительной динамике биохимических проб печени и уменьшение ее размеров). При лечении алкогольных психозов выявлено, что действие Гептрала протекает в два этапа: первый - стимулирующий, который длится 2-3 дня, а затем транквилизирующий. Поэтому Гептрал рекомендуется к применению для лечения больных алкогольными психозами в постпсихотический период. "Мишенью" терапии является астенический синдром. Гептрал производится германской фирмой "Knoll".

Тианептин (Коаксил®) - препарат с недостаточно известным механизмом действия. Предполагается, что он, в отличие от других антисеротонинергических препаратов, облегчает обратный захват серотонина пресинаптической мембраной и практически не оказывает влияния на норадренергическую и дофаминергическую системы. Коаксил является единственным антидепрессантом, который повышает обратный захват серотонина. Коаксил способен повышать уровень возбуждения пирамидальных клеток CA1 гипокампа и подавлять связанную со стрессом гиперактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, защищая гипокамп от прямого и кумулятивного влияния стрессового воздействия.

По спектру психотропной активности Коаксил обладает

специфическим анксиолитическим свойством без седации и эффективно воздействует на все проявления депрессии, включая астению, тревогу и широкий круг соматических симптомов, без ущерба для других сфер жизнедеятельности. Эффективен при алкогольной депрессии и тревоге. Снижает алкогольную мотивацию. В отличие от большинства антидепрессантов Коаксил не оказывает влияния на внимание, память, когнитивные функции. Эффективность и переносимость Коаксила позволяет рекомендовать его для лечения алкогольного абстинентного синдрома и противорецидивного лечения алкоголизма. Препарат может назначаться пожилым и соматически ослабленным больным. Выпускается Коаксил в дозировке по 12,5 мг тианептина в 1 таблетке. Препарат принимает по 1 таблетке 3 раза в день перед едой. Производится французской фирмой (лабораторией) "Servier".

С введением в клиническую практику селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) появились новые возможности лечения алкоголизма, поскольку эти препараты позитивно влияют на сферу влечений и агрессивность. Их применение у больных алкоголизмом показало, что, помимо редукции депрессивной и тревожно-фобической симптоматики, эти препараты уменьшают тягу к алкоголю и вызывают некоторое снижение (на 1/3) потребления спиртных напитков. Обнаружено также их положительное влияние на когнитивные функции больных алкоголизмом и на расстройства, связанные с синдромом отмены. СИОЗС при алкоголизме назначаются в стандартных дозировках как средства для стабилизации ремиссии и профилактики рецидива заболевания. Однако, медленное развитие терапевтического эффекта ограничивает их применение при алкогольном абстинентном синдроме.

*Миансерин (Леривон®) - препарат обладает выраженной способностью блокировать  $\alpha$ -2-адренорецепторы и при длительном применении вторично увеличивать высвобождение норадреналина (НА).* Профиль психотропной активности препарата состоит из тимоаналептического, вегетостабилизирующего и седативного эффектов. По силе своего действия относится к «малым» антидепрессантам, что определяет его применение преимущественно в амбулаторной практике. Под влиянием препарата редуцируются такие симптомы, как тревога, чувство внутреннего напряжения, нарушения сна. По своей способности купировать нарушения сна и тревогу миансерин может конкурировать с транквилизаторами, но в отличие от последних, не вызывает привыкания и зависимости. Терапевтическое действие миансерина имеет 4 составляющих, которые развиваются постепенно. В первый день терапии проявляется седативное действие и положительное влияние на сон. В течение первой недели развивается противотревожное действие. Затем в первые две недели терапии проявляется антидепрессивное и антиагрессивное (антисуицидальное) действие. В отличие от трициклических антидепрессантов, миансерин не обладает кардиотоксичностью и холинолитическим действием. В сравнительном исследовании Амитриптилина и Леривона, проведенного Н.Н. Иванцом (2000), показано, что Леривон, при сравнимом антидепрессивном эффекте, оказывает более выраженное, чем Амитриптилин, купирующее действие на влечение к алкоголю, снижая его интенсивность уже на 3-й день лечения и более чем в 4 раза на 7 день. Более эффективен Леривон и при воздействии на клинические проявления тревоги и раздражительности, которые нивелировались уже к 3 дню лечения. Нормализация сна у больных, принимавших Леривон, происходила значительно быстрее по сравнению с больными, лечившимися Амитриптилином. Анализ терапевтической динамики соматовегетативных нарушений в состоянии абстинентного синдрома показал более высокую эффективность Леривона, по сравнению с Амитриптилином. Такие симптомы, как тахикардия, тремор, гипергидроз, отсутствие аппетита, к 3 дню лечения Леривоном или полностью купировались, или их интенсивность снижалась более чем в 2 раза. В постабстинентном периоде Леривон также более эффективен для устранения таких симптомов, как патологическое влечение к алкоголю, раздражительность, нарушения сна, аффективные расстройства. Леривон назначается, начиная с 15 мг. Среднеэффективная доза составляет 30-60 мг/сут. Вся суточная доза принимается один раз вечером или на ночь. Леривон (миансерин) выпускается голландской компанией "Organon" в таблетках по 30 мг.

Хорошая переносимость и незначительная выраженность побочных действий делает Леривон препаратом (из числа антидепрессантов) выбора при лечении алкогольного абстинентного синдрома. Его эффективность и спектр терапевтической активности имеет значительные преимущества перед такими препаратами, как Флувоксамин, Коаксил (тианептин). Гептрал, Амитриптилин. Не менее важным фактором является и его меньшая стоимость по сравнению с Флувоксамином, Коаксилом и Гептралом (Иванец Н.Н., 2000). Вместе с тем, гептрал имеет преимущество безопасности и универсальности участия в метаболических процессах.

*Миртазапин (Ремерон®) - препарат последнего поколения антидепрессантов. Относится к новому классу NaCCA (норадренергический и специфический серотонинергический антидепрессант), улучшающий нейротрансмиссию как в норадренергической, так и в серотонинергической системах. Специфическое серотонинергическое действие выражается в активации только 5-HT<sub>1</sub> рецепторов (антидепрессивный и анксиолитический эффект) и блокировании 5-HT<sub>2</sub> и 5-HT<sub>3</sub> серотониновых рецепторов (противотревожный эффект и улучшение сна, наряду с предотвращением ажитации, беспокойства, сексуальных дисфункций, тошноты, диареи, головной боли). По сведениям, имеющимся в литературе, Ремерон, благодаря своему действию на две системы нейротрансмиссии, не уступает в эффективности трициклическим антидепрессантам и превосходит в эффективности СИОЗС. При использовании препарата антидепрессивный эффект начинает проявляться уже к концу первой недели терапии. Спектр психотропной активности Ремерона определяется выраженным тимоаналептическим эффектом и седативным компонентом, поэтому он показан при тревожных депрессиях различного генеза и степени выраженности. Сильный, быстрый и продолжительный эффект Ремерона относит его к препаратам **первого выбора** для лечения депрессий. Благодаря своему умеренному седативному действию, препарат не актуализирует суицидальные мысли в процессе терапии.*

Для лечения алкогольного абстинентного синдрома Ремерон назначается в дозе 15-30 мг один раз в сутки, желательно на ночь. Возможна сонливость в начале терапии, сухость слизистых и увеличение массы тела. Ремерон (миртазапин) выпускается голландской компанией "Organon" в таблетках по 30 и 45 мг.

Для купирования алкогольного синдрома отмены у соматически ослабленных и пожилых больных в комплекс терапии должны быть включены симптоматические средства для поддержания деятельности сердечно-сосудистой системы.

Из аналептических средств назначается Кордиамин п/к по 1,0-2,0 мл, при необходимости в сочетании с Кофеин-бензоатом натрия 10% р-р п/к по 1,0-2,0 мл.

Для поддержания сердечной деятельности назначаются сердечные гликозиды - Коргликон, Строфантин, а также спазмолитические средства (Папаверин, Дибазол). При угрозе отека мозга, легочной недостаточности (угроза застойной пневмонии) назначается Эуфиллин - в/м по 1,0-2,0 мл 24% р-ра или в/в капельно в течение 2-х часов по 5,0-10,0 мл 2,4% р-ра в 500,0 мл 5% раствора глюкозы. Рекомендуются и другие сердечные средства - АТФ, Кокарбоксилаза, Панангин.

Применение нейролептиков нежелательно из-за возможности осложнений. При необходимости их введения предпочтение отдается таким «мягким нейролептикам», как Терален, Мелерил (Сонапакс®), Хлорпротиксен.

*Метилпромазин (Терален®) наименее токсичный и лучше переносимый препарат из группы нейролептиков. Обладает спазмолитическим, антигистаминным и противосудорожным эффектом. Седативный эффект препарата сопровождается ощущением довольства и благополучия. Обладает легким антидепрессивным эффектом. Терален показан при алкогольном абстинентном синдроме с тревожно-депрессивной симптоматикой и бессонницей. Выпускается в таблетках по 0,005 и каплях (4% р-р) - в 1 капле - 1 мг. Рекомендуемая доза Тералена составляет 0,005-0,001 г/сут.*

Таким образом, учитывая сложный патогенез и клинику алкогольного синдрома отмены, его лечение должно включать нормализацию водно-солевого и витаминного

обмена, соматические последствия алкогольной интоксикации, купирование соматовегетативных, неврологических и психических проявлений. Психические проявления синдрома отмены, представленные диссомническими, тревожно-фобическими, аффективными, пароксизмальными и элементарными делириозными расстройствами, требует индивидуального выбора препаратов, и построения индивидуальной стратегии терапии у постели больного. Объем необходимой терапии определяется амбулаторным, стационарным или реанимационным вариантами оказания помощи.

### **ПРОТИВОРЕЦИДИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ АЛКОГОЛИЗМА**

Трудности лечения алкоголизма заключаются в том, что специфический, стержневой синдром алкоголизма - первичное патологическое влечение к алкоголю плохо поддается терапии (Энтин Г.М., 1990). Как отмечает Вим ван ден Бринк (1999), в последние годы стало очевидным, что предлагаемая дорогостоящая стационарная медицинская помощь недостаточно эффективна, в то время как амбулаторное и более дешевое вмешательство применяется достаточно редко.

Терапия больного алкоголизмом строится на основе многомерной диагностики. При такой диагностике следует рассмотреть следующие аспекты: продолжительность и тяжесть зависимости, предыдущее лечение, особенности мотивации, социальное окружение, соматическое состояние пациента и психические расстройства. После диагностики В.Бринк рекомендует определить цель вмешательства. При этом различаются:

- вмешательства, цель которых - осознать болезнь и сформировать мотивацию к лечению;
- вмешательства, направленные исключительно или в первую очередь на уменьшение либо на полное прекращение потребления алкоголя;
- применить формы комплексной терапии, направленные на то, чтобы наряду с изменением привычки к потреблению алкоголя достичь перемен в других сферах жизни (отношения с партнером, улучшение положения на работе, повышение чувства самоуважения или лечение соматических и психических нарушений).

При лечении наркомании и алкоголизма проводится различия между 1) мотивацией к лечению; 2) детоксикацией и 3) профилактикой рецидива. Хорошая мотивация предопределяет успех лечения. Трансформация личности и создание мотивации на терапию является целью и задачами психотерапии. Биологическая терапия направлена на снижение или купирование болезненного влечения к алкоголю. Г.М. Энтин (1990) сформулировал четыре основных требования к средствам и методам активной противоалкогольной терапии: 1) купировать или по крайней мере смягчать первичное патологическое влечение к алкоголю; 2) давать выраженный и также достаточно стойкий эффект отвращения (аверсии) к спиртным напиткам, причем отвращение как психологического, так и физического (тошнотно-рвотная, вегетативная, оборонительная реакция); 3) обеспечивать достаточно стойкую, пролонгированную сенсibilизацию к алкоголю (непереносимость, делающая невозможность употребление спиртных напитков); 4) обуславливать в связи с этим стойкую дезактуализацию влечения к алкоголю.

Ведущей мишенью терапии алкоголизма является купирование **первичного патологического влечения к алкоголю**. Благодаря киндлинг-модели алкоголизма J. Ballenger & R. Post (1978-1984) наиболее эффективными современными препаратами для лечения первичного патологического влечения к алкоголю являются антиконвульсанты, среди которых ведущее место занимает *Карбамазепин (Финлепсин®)*. Патологическое первичное влечение к алкоголю состоит из аффективных «фасадных» тревожно-депрессивных нарушений, вегетативных стигм («алкогольные» сновидения, нарушения сна, мимические, вазомоторные и секреторные реакции); поведенческого компонента (стремление прервать лечение, уклонение от лечения, просьбы о дополнительном лечении, недовольство режимом лечебного учреждения, конфликтность, враждебность к тем, кто предлагает придерживаться трезвого образа жизни).

смакование алкогольных сюжетов, попытки выпить спиртное. возбужденность, суетливость); идеаторной составляющей патологического влечения к алкоголю (суждения в пользу потребления спиртного, игнорирование очевидных фактов и последствий пьянства, мнение о ненужности и вреде лечения. сомнения в будущей трезвости). В работе С.Л. Кравченко, Н.В. Чередниченко (1995) показано убедительное снижение всех составляющих патологического влечения к алкоголю в результате лечения Финлепсином. Финлепсин лучше действует на аффективную, вегетативную и идеаторную составляющие патологического влечения к алкоголю, и, в меньшей степени, на тяжелые поведенческие нарушения, связанные с более глубокими личностными расстройствами. Резистентность к терапии Финлепсином, требующая присоединения других психотропных препаратов (нейролептиков и антидепрессантов), указывает на латентно текущие пограничные или аффективные психические расстройства, как это показано А.И. Майским и др. (1982,1995) в исследованиях с применением HLA-антигенов в качестве генетических маркеров.

Назначение *Конвулекса (Вальпраат натрия, Депакин®, Вальпроат кальция, Конвульсофин®)*. Конвулекс является одним из наиболее эффективных средств лечения эпилепсии, включая как судорожные, так и бессудорожные ее формы. Препарат устраняет также тревогу, дисфорию, тремор, аффективные расстройства. Это является основанием для использования его в качестве средства подавления первичного патологического влечения к алкоголю.

Назначение Конвулекса, как и Финлепсина, показано при признаках обострения патологического влечения к алкоголю после проведения детоксикации. Положительный эффект наблюдается чаще всего при преобладании в структуре влечения подавленности, тревоги, неустойчивого настроения, психического дискомфорта, раздражительности и демонстративности. Депакин-хроно® по 300 мг назначается дважды в день, начиная с 150 мг/сут и постепенно увеличивая

дозу препарата. Лечебный эффект развивается, как правило, ко 2-3 дню приема препарата. После редукции основных проявлений патологического влечения к алкоголю, нормализации сна, аппетита и других витальных функций, доза Депакина-хроно постепенно снижается до 300 мг в сутки за два приема.

Таким образом, некоторые из антиконвульсантов могут эффективно использоваться при лечении больных алкоголизмом. Для достижения устойчивых положительных результатов необходимо систематическое наблюдение за пациентом с динамической коррекцией дозы и состава применяющихся препаратов. Современная стратегия терапии алкоголизма психофармакологическими средствами строится на приоритете безопасности.

Согласно нейробиологическим моделям, описывающим механизмы формирования зависимости и неконтролируемого потребления алкоголя, а также экспериментальные и клинические испытания показали, что некоторые трициклические антидепрессанты и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) дают определенный положительный эффект. Однако применение антидепрессантов при алкоголизме также чревато развитием осложнений. Это особенно касается применения трициклических антидепрессантов при алкогольной депрессии на фоне алкогольной миокардиодистрофии. Поэтому рекомендуется применение низких и средних доз психотропных средств, не вызывающих токсический эффект. Однако применение низких и средних доз может быть недостаточно для устранения психопатологических расстройств при алкоголизме. Поэтому заслуживает внимание применение адъювантных средств, обладающих адаптогенным действием. Таким средством является упомянутый выше Карбамазепин (Финлепсин®), обладающий сочетанием различных психотропных и соматотропных свойств. В работе В.Н. Краснова (1995) показано, что Финлепсин можно рассматривать в качестве эффективного адъювантного средства. Полученные в исследовании результаты позволяют говорить о вегетостабилизирующем и вегеторегулирующем действии Финлепсина, что обеспечивает переносимость основного терапевтического средства. Присоединение Финлепсина к основной терапии

положительно сказывается на частоте и выраженности вегетативных пароксизмов, нарушений терморегуляции и потоотделения, субъективной тяжести алгий и парестезий, позволяет уменьшить дозы анксиолитических и гипнотических средств, избежать явлений гиперстимуляции при применении ноотропов. Финлепсин стабилизирует и потенцирует терапевтический эффект таких средств как антидепрессанты, транквилизаторы и церебропротекторы. Чем длительнее применение Финлепсина, тем легче и надежнее оказывается как редукция перманентных вегетативных нарушений, так и предупреждение и купирование вегетативных кризов и компульсивных расстройств в клинике алкоголизма.

### **Сенсибилизирующая терапия**

- **«Скрытая сенсибилизация»** - это эффективная форма аверсионной терапии, которая не сопровождается серьезными побочными эффектами. Ее цель - выработать у пациента условную реакцию, когда уже сама мысль об употреблении алкогольных напитков вызывает отвращение.

В отечественной психиатрии, благодаря идеям И.П. Павлова и В.М. Бехтерева, широкое распространение для лечения алкоголизма получили условно-рефлекторные методы. В качестве безусловных раздражителей, вызывающих тошноту и рвоту, сочетаемые с приемом алкоголя, используются, кроме апоморфина, эметин, соли тяжелых металлов, термописис, баранец, чабрец и др. Подробное описание методов содержится в старых руководствах по лечению алкоголизма (см. ЭнтинГ.М., 1990).

- **Назначение дисульфирама с контролируемым приемом. Цисульфирам** (Тетурам, Антабус, Эспераль®) выпускается в таблетках по 0,15 и 0,25 г и в порошке. Таблетку Тетурама перед употреблением необходимо растереть или раздавливать в небольшом количестве воды и принимать в растертом виде, запивая минеральной водой. Принятый внутрь Тетурам всасывается из тонкого кишечника, 0,5 г препарата задерживается в организме до 72 ч, частично метаболизируясь в N,N-диэтилдитиокарбаминовою кислоту. Реальная сенсибилизация наступает после нескольких дней приема препарата.

*Циркулирующий в организме Тетурам и его метаболиты снижают и даже полностью блокируют ферментные системы, участвующие в биотрансформации не только самого алкоголя, но и катехоламинов и серотонина. В результате ингибции ферментных систем тетурамом и его метаболитами в организме повышается содержание ацетальдегида, дофамина, ДОФА и серотонина, одновременно снижается содержание норадреналина, адреналина и 5-ОИУК. Наиболее существенно торможение тетурамом и его метаболитами активности ацетальдегидоксидазы, в результате чего окисление алкоголя задерживается на стадии ацетальдегида и ведет к накоплению в организме этого токсичного вещества.*

Некоторые исследования свидетельствуют о том, что применение Тетурама без алкогольно-тетурамовых провокаций усиливает первичное патологическое влечение к алкоголю (Ромась Р.С. и соавт, 1985). Поэтому рекомендуется проведение алкогольно-тетурамовых проб: на пятый день после начала терапии пациент получает 15,0 мл напитка, который содержит 40% алкоголя, разведенного в стакане воды. При правильной дозировке Дисульфирама (125-500 мг) чувство отвращения возникает не позже получаса после того, как пациент выпил. Если этого не произойдет, дозировка увеличивается наполовину, а через пять дней снова проводится алкогольно-тетурамовая провокация. Перед проведением алкогольно-тетурамовых провокаций необходимо обеспечить безопасность и усилить мотивацию пациента. Пациент подписывает согласие на проведение процедуры и его предупреждают о возможной опасности употребления алкоголя во время лечения Дисульфирамом. Родственники контролируют прием препарата. При активном противорецидивном лечении в стационаре Дисульфирам при отсутствии противопоказаний назначают в течение трех-четырех недель по 0,15-0,25 г 1-2 раза в день. Следует учитывать возможность развития побочных эффектов и осложнений в процессе терапии: астении, диспепсических расстройств, аллергических реакций,

гепатита, обострение невритов и полиневритов, тромбоза мозговых сосудов при церебральном атеросклерозе.

Серьёзным осложнением при лечении высокими дозами Дисульфирама является «тетурамовый психоз». Клиническая картина тетурамовых психозов полиморфна. Как правило, психоз начинается с нарушения сознания, возбуждения, дезориентировки. Отмечаются выраженные эмоциональные расстройства в виде тревоги, тоски, страха, реже маниакального возбуждения и эйфории. Периодически появляются расстройства восприятия, несистематизированные бредовые идеи преследования и воздействия. Длительность психоза от нескольких дней до нескольких недель. Лечение включает детоксикацию, витаминотерапию, «мягкие» нейролептики. Существуют данные, что классические нейролептики, действующие главным образом на дофаминовые рецепторы, усиливают тягу к алкоголю, в отличие от новых нейролептических средств, которые такого действия не оказывают (например, *Тиаприд®*).

Соматические противопоказания к лечению дисульфирамом: атеросклероз церебральных или коронарных сосудов, ИБС, гипертоническая болезнь, бронхиальная астма, туберкулез легких, легочная недостаточность, гепатит, цирроз печени, панкреатит, язвенная болезнь, заболевания почек, глаукома, беременность, невриты и полиневриты. Лечение дисульфирамом противопоказано также при эндогенных психических заболеваниях, эпилепсии, органических заболеваниях ЦНС.

*Эспираль® (Радотер®)* представляет собой стерильный дисульфирам для имплантации в мышечные ткани. Эспираль применяется при резистентности больных алкоголизмом к другим методам лечения. Препарат выпускается в запаянных ампулах, содержащих 10 таблеток по 0,1 дисульфирама. Имплантацию следует проводить больным 1-11 стадиями алкоголизма с достаточной мотивацией к лечению после проведения детоксикации. Пациент и его родственники предупреждаются о возможных осложнениях и опасности при употреблении спиртных напитков и у них берется письменное согласие на лечение.

Техника имплантации Эсперала следующая. После обработки операционного поля в области верхненаружного квадранта ягодицы, подреберья или подвздошной области проводят инфильтрационную послойную анестезию 0,5% раствором Новокаина. Делают линейный разрез кожи и подкожной клетчатки длиной 2,0 см. В глубине раны ножницами рассекают мышечную фасцию, мышцы раздвигают тупо. В образовавшийся карман укладывают 8-10 таблеток препарата. Производят гемостаз. Линию шва обрабатывают раствором йода после операции, а затем каждые 2-3 дня антисептическим раствором. Накладывают асептическую повязку. Швы снимают через 7-8 дней. Возможно асептическое воспаление. В этом случае место имплантации смазывают 10% раствором перманганата калия.

По мнению Н.Н. Иванца (2000) эффект Эсперала психотерапевтический - «эффект терапевтической новизны», однако допускается его применение у определенного контингента больных при должном качестве процедуры терапии.

*Метронидазол (Трихопол®, Флагил®)* вызывает менее выраженную реакцию на алкоголь, чем дисульфирам. При активном противоалкогольном лечении препарат применяется по 1,0-2,0 г в день в течение 15-25 дней из расчета 30-40 г на курс лечения. Препарат противопоказан больным с нарушениями функции кроветворения, особенно склонным к лейкопении.

*Фуразолидон* назначают по 0,1-0,2 г х 3 раза в день в течение 10 дней.

*Никотиновая кислота* назначается по 0,1-0,2 г в день в течение 20-30 дней.

*Карбимид кальция* тоже вызывает реакцию на алкоголь, но более мягкую, кратковременную и быстрее развивающуюся, чем дисульфирам. Карбимид кальция реже вызывает побочные эффекты и не влияет на метаболизм других препаратов.

***Перспективные препараты для лечения алкоголизма***

Высокая частота соматических осложнений при алкоголизме и нередкое взаимодействие с лекарственными препаратами стимулировали поиск методов и способов лечения алкоголизма в нетрадиционной медицине.

### **Фитотерапия**

Сенсибилизирующим свойством к алкоголю обладают некоторые грибы, например. *Серый навозник (Копринус), относящийся к съедобным грибам.* У человека, съевшего определенное количество этих грибов, возникает непереносимость алкоголя - через некоторое время после употребления спиртных напитков появляются тошнота, рвота, сердцебиение.

Средством для подавления влечения к спиртному является *Лимон*, плоды которого содержат значительное количество лимонной кислоты, сахара, а также витаминов А, В, С, D и микроэлементов. Г.М. Энтин (1979) опубликовал метод польского врача Яна, который рекомендовал выпивать ежедневно сок 4-5 лимонов, смешанный с сахаром и разбавленный водой. Б.Ф. Шило (1961) предложил курс лечения, продолжающийся 29 дней и начинающийся с употребления сока 1 лимона с ежедневным увеличением дозы на 1 лимон в день до 15 лимонов. Всего на курс 231 лимон средних размеров.

Ф.С. Ромась (1967) в качестве средства, способствующего выработке аверсии на спиртные напитки, предлагает использовать настойку *Китайского лимонника*. Для этого ее назначают по 20-25 капель 3 раза в день в период проведения условно-рефлекторной терапии.

Могалова Е.И (Изобретение RU 2142289, A61R3 5/78,99 34) предложила тонизирующее средство *Наркотон*, для лечения алкогольной зависимости при следующих соотношениях компонентов (вес в граммах):

Трава чебреца 0,03 - 0,06

Трава и соцветия лютика желтого 0,03-0,06

Корневище левзеи сафроловидной 0,01-0,04

Трава толочнянки 0,01-0,04

Трава золототысячника 0,01-0,04

Соцветия пижмы 0,01-0,04

Трава копытника европейского 0,01-0,04

Трава полыни 0,01-0,04

Трава зверобоя 0,92-1,24

Лист сенны 0,01-0,04

### **Гомеопатия**

Для лечения алкогольной зависимости активно предлагаются и гомеопатические средства:

Изобретение: Гомеопатическое средство для лечения алкогольной зависимости (2151610, A61 K 35/78, Из,ПЖ 20, №18,30) при следующем соотношении компонентов:

Acidum sulfuricum C6 Strychnos gaultheriana C6 Nux Vomica C6 Asarum europeum C3 Artemisia absinthium C6 Cinchona officinalis C3 Passiflora incarnata C6

Комплексные гомеопатические препараты, составленные по показаниям, удобны для применения практичными врачами, которые не имеют глубоких знаний гомеопатических патогенезов. К таким препаратам относятся следующие:

*EDAS-121 (для лечения алкогольной зависимости)*

Nux vomica C6

Moschus C6

Arsenicum album C6

Lachesis C 12

Quecus C3

Принимается внутрь за час до или после еды по 5-6 капель 3-4 раза в день. Перед употреблением взбалтывать не менее 10 раз.

При неврозоподобных психических расстройствах у больных алкоголизмом можно назначить комплексный гомеопатический препарат *EDAS-111*:

Coffea C6 Ignatia C6 Passiflora C3

Принимать внутрь за час до или после еды по 8-10 капель 3-4 раза в день. Перед употреблением взбалтывать не менее 10 раз.

Более сбалансированным и эффективным средством для лечения психических расстройств при алкоголизме является препарат германской фирмы HEEL *Nervoheel®*. Спектр психотропной активности этого препарата, описанный в соответствии с патогенезами входящих в его состав гомеопатических средств, описан в нашей работе (Сыропятов О.Г., Дзеружинская Н.А., 1999).

Показано также применение комплексного гомеопатического препарата фирмы HEEL *Cerebrum compositum®*. В диссертации С.Е. Фурсова (1999) показана эффективность *Cerebrum compositum* и *Placenta compositum* в клинике пограничной психиатрии. Выявлено, что эти препараты обеспечивают активацию катехоламинергических систем и холинергическую нейромедиацию, а также улучшают мозговой кровоток.

Поскольку целью биологической терапии в понимании Г.-Г. Реккевега является регрессивная викариация, характеризующаяся восстановлением блокированных ферментных функций, К. Кюстерман (1996) предлагает применять для лечения нейродегенеративных заболеваний, кроме *Cerebrum compositum*, такие препараты, как *Coenzyme compositum®* и *Ubichinon compositum®*.

Анализ препарата *Coenzym compositum* позволяет считать его средством выбора для стимуляции и оптимизации комплекса биохимических механизмов, облегчающих клеточный метаболизм. Этот препарат рассматривается как *антигомотороксический витамин*, восстанавливающий функции клеток через их дезинтоксикацию, то есть процесс, который необходим тканям при любых нарушениях.

*Ubichinon compositum* - является полезным препаратом в фазе дегенерации и особенно в фазу новообразований. Он состоит из следующих компонентов: витаминов С и группы В, которые катализируют антиоксидантную защиту и клеточную регенерацию; группы гомеопатических агентов, действующих на гуморальные составляющие заболевания и стимулирующие ткани кишечника, почек, слизистых оболочек и в целом соединительную ткань; группы детоксических средств, которые устраняют возможность прогрессирования клеточной импрегнации; минеральных элементов, которые катализируют различные ферментные функции, обычно блокированные в случаях неопластической дегенерации (*Manganum phosphoricum*, *Magnesium gluconicum*); элементы цикла Кребса (*Natrium oxalaceticum* и др.), восстанавливающих цикл лимонной кислоты вместо анаэробного гликолиза; относительно гетерогенной группы веществ, которые нейтрализуют эффекты повреждений, характерные для неопластической клетки (ATP, NAD, *Coenzyme A*, Histamine, Acetylsalicylic acid); группы хинонов, которые стимулируют метаболизм большинства канцерогенов, накапливающихся в клетках по различным причинам.

### **Нейротрофические факторы**

Нейротоксическое действие алкоголя известно. Многие применяемые препараты для лечения алкоголизма направлены на исправление медиаторного обмена, тогда как страдает вся метаболическая система в организме и особенно нервная система. Из препаратов с нейротрофическим действием следует отметить *Церебролизин®*), который назначается по 30 мл ежедневно в/в в 100.0 мл физиологического раствора. Исследования

показали, что после четырехнедельной терапии статистически значимое улучшение наблюдается у 60% больных с нейродегенеративными заболеваниями. Однако отмечено, что нейротрофическая стимуляция является зависимой от дозы. В работе B. Knusel & F. Hefti (1994) показано, что нейротрофины действуют через специфические рецепторы нервных клеток. Это комплексный триггерный внутриклеточный механизм.

### **Аминокислоты**

Современная фармакология уделяет большое внимание нейроактивным (медиаторным) аминокислотам, как структурной основе для создания новых психотропных средств, оказывающих влияние на когнитивные функции головного мозга. Одним из представителей этого класса соединений является таурин, способный в эксперименте воздействовать на различные медиаторные системы мозга, подавлять гипервозбуждение в ЦНС, регулировать осмотический и ионный баланс в нервной ткани, в целом оказывать положительное влияние на процессы обучения и памяти. *Акампрозат (Campral)*- Кальций-ацетилгомотаурин в 1996 г. зарегистрирован в Нидерландах как средство для лечения хронического алкоголизма (Герлингс П.И с соавт., 1999). Выделение аминокислоты Таурина в головном мозге выступает как компенсаторный механизм для подавления болезненного раздражения нейронов лимбической системы, которое, вероятнее всего, является ведущей причиной возникновения рецидивов при алкоголизме. Препарат назначается по две таблетки по 333 мг x 3 раза в день при массе тела свыше 60 кг и четыре таблетки в день при массе тела не более 60 кг. Побочные эффекты - диарея, запор, зуд. Противопоказан при нарушениях функции почек. Акампрозат может сочетаться в сочетании с бензодиазепинами, антидепрессантами или дисульфирамом. Эффект развивается медленно, через несколько недель приема препарата.

Дегенеративные изменения при алкоголизме часто сочетаются с сосудистыми нарушениями. Л.М. Асанов и И.П. Мамонова (1998) предлагают использовать семакс (пептид, аналог АКТГ, 4 - 10, не обладающий гормональным эффектом) для лечения астенических и церебрастенических расстройств у лиц с органической патологией. Он обладает сосудисто-стабилизирующим действием, что объясняет его антигипоксический эффект. Реографический тест на разовую дозу семакса (разовое интраназальное введение семакса в дозе 0,2 мг с контролем РЭГ через час после введения препарата) является критерием оценки эффективности назначения препарата, и позволяет индивидуализировать терапию.

Таким образом, биологическая терапия алкоголизма тесно связана с представлениями о его патогенезе. Дальнейшие исследования патогенеза алкоголизма позволяют разработать стратегию его патогенетической терапии.