

К. А. Артемчук, А. И. Минко, д-р мед. наук, рук. отд. профилактики и лечения алкоголизма, И. В. Линский, д-р мед. наук, рук. отд. профилактики и лечения наркоманий, В. Н. Кузьминов, канд. мед. наук, вед. науч. сотрудн. отд-я неотложной психиатрии и наркологии ГУ «ИНПН АМН Украины», Е. С. Самойлова, В. В. Голощапов ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины» (г. Харьков)

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ТРЕХМЕСЯЧНОЙ СЕНСИБИЛИЗИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ДИСУЛЬФИРАМОМ И ЦИАНАМИДОМ (КОЛМЕ)

В статье представлен сравнительный анализ результатов комплексной терапии пациентов, зависимых от алкоголя, с применением цианамидом (Колме) и дисульфирамом. Установлено, что применение цианамидом на 38,25 % ($p < 0,05$) ускоряет редукцию патологического влечения к алкоголю за счет подавления его вегетативного компонента. Показано, что при лечении цианамидом равный с дисульфирамом аверсивный эффект наступает при употреблении больших (в 1,35—1,73 раза) доз алкоголя, что обеспечивает большую терапевтическую широту препарата и в 2,6 раза ($p < 0,05$) лучший, чем у дисульфирама, комплаенс. Установлено, что аверсивная эффективность цианамидом (по критерию суммарного количества «пьяных дней» и «дней вне терапевтической программы») в 1,50 раза выше ($p < 0,05$), чем у дисульфирама. При этом у пациентов, получавших Колме, были достоверно ($p < 0,05$) выше, чем у пациентов, получавших дисульфирам, показатели самооценки: физического благополучия (на 17,77 %), трудоспособности (на 18,46 %), возможности самореализации (на 17,68 %) и качества жизни в целом (на 5,69 %). Сделан вывод о том, что цианамид (Колме) — эффективное и безопасное средство противорецидивной терапии пациентов, зависимых от алкоголя.

Ключевые слова: *алкоголизм, противорецидивная терапия, цианамид (Колме), дисульфирам, эффективность, безопасность.*

Алкогольная зависимость остается одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем многих стран современного мира. Весьма актуальна эта проблема и для Украины. Достаточно сказать, что только на диспансерном наркологическом учете в нашей стране на 1.01.2007 г. состояло 628 379 человек, что составляет 1344,1 пациентов на 100 тыс. населения [1] и это при том, что к врачам, согласно данным ВОЗ, обращается не более ¼ от общего числа тех, кто действительно нуждается в специализированной наркологической помощи [2].

Оптимальным подходом к ведению зависимых от алкоголя больных, по мнению ВОЗ, является непрерывное амбулаторное наблюдение, способное обеспечить соблюдение больным режима поддерживающего лечения и таким образом минимизировать риски рецидивов и связанных с ними неблагоприятных последствий [3, 4]. Фармакотерапевтическим выражением этого подхода чаще других становятся препараты сенсibiliзирующего действия, которые специфически нарушают процесс биотрансформации алкоголя в организме, такие как дисульфирам и карбимид кальция [5].

Обычно алкоголь подвергается окислительным превращениям, проходя через фазы ацетальдегида и уксусной кислоты. При участии алкогольдегидроксидазы (АДГ) этанол окисляется до ацетальдегида, а тот, в свою очередь, при участии ацетальдегидоксидазы (АЛДГ), быстро окисляется до ацетата. Нарушая

ферментную биотрансформацию алкоголя на этапе «ацетальдегид-ацетат» (за счет инактивации АЛДГ), сенсibiliзирующие средства приводят к увеличению после приема алкоголя концентрации ацетальдегида в крови. Ацетальдегид вызывает в организме ряд токсических эффектов, связанных, в основном, с нарушением кровообращения и дыхания: тахикардию, учащение или ослабление дыхания, рвоту, гиперемию кожных покровов верхней части туловища. Кроме того часто возникает головная боль, ощущения разбитости, общей слабости, тревога и страх. Именно эти субъективно неприятные эффекты и обеспечивают аверсивное действие сенсibiliзирующих средств, в случае употребления алкоголя.

Карбимид кальция, о котором шла речь выше, по сути, является пролекарством фармакологически активного цианамидом, который, собственно, и обеспечивает блокаду АЛДГ. Попадая в желудок, карбимид кальция взаимодействуя с соляной кислотой желудочного сока, образует хлорид кальция и активный цианамид. Необходимость существования такого пролекарства была обусловлена нестабильностью цианамидом в нормальных условиях. Тем не менее, проблема нестабильности была успешно решена фирмой «Ипсен Фарма С.А.» (Испания) путем создания оригинальной жидкой лекарственной формы цианамидом (препарат Колме) для перорального приема с сорбиновой, ледяной уксусной кислотами и ацетатом натрия в качестве стабилизаторов.

Считается, что главное преимущество цианамидом (Колме) перед дисульфирамом состоит в его более низкой собственной токсичности и в большей специфичности действия: в отличие от дисульфирама, он тормозит только альдегиддегидрогеназу и не влияет на другие энзимы, в частности, на дофамин-бета-гидроксилазу. Важным является отсутствие резкого падения артериального давления при реакциях с алкоголем. Кроме того, если дисульфирам достигает пика своей концентрации в крови через 12 ч после приема и сохраняется там в течение нескольких дней [6], то пиковая концентрация данного препарата создается уже спустя 1 ч, а продолжительность его присутствия в крови — 1 сут. Все это делает цианамидом (Колме) предпочтительным для срочной профилактики «срывов» в рискованных ситуациях — в качестве средства «скорой помощи», при участии и под контролем лиц из ближайшего окружения больного.

Согласно публикациям японских исследователей, цианамидом создает предпосылки для «контролируемой алкоголизации» у зависимых от этанола лиц [7—9], однако это положение вызывает споры в мировом психиатрическом сообществе.

Все сказанное выше определило цель настоящего исследования, а именно оценку эффективности и безо-

Артемчук К. А., Минко О. И., Линский И. В., Кузьминов В. Н., Самойлова О. С., Голощапов В. В., 2010

пасности препарата Колме при противорецидивной терапии больных, зависимых от алкоголя, в сравнении с дисульфирамом.

Работа имела дизайн открытого сравнительного клинического исследования в параллельных группах без плацебо-контроля. Общая продолжительность исследования в обеих группах сравнения составила 90 дней. На протяжении этого периода имели место 11 встреч каждого пациента со своим исследователем (визитов), при этом: визит № 1 был посвящен скринингу (предварительному исследованию с назначением даты госпитализации); ежедневные визиты №№2—6 (1-й — 5-й дни лечения, соответственно) — охватывали период купирования синдрома отмены алкоголя и острых постинтоксикационных расстройств (визитами считаются условно, т. к. в это время пациент, как правило, находился в стационаре); визиты №№7, 8, 9, 10 и 11 (10-й, 15-й, 30-й, 60-й и 90-й дни лечения, соответственно) — охватывали период противорецидивного лечения на этапе формирования терапевтической ремиссии.

В исследование были включены 60 пациентов, которым, в соответствии с критериями МКБ-10, был

поставлен диагноз «синдром отмены алкоголя» (F 10.3). Все больные на начальном этапе лечения (купирование синдрома отмены алкоголя) планово (после скринингового визита накануне) госпитализировались в отделения Харьковской городской клинической наркологической больницы № 9 (клинической базы ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины»). При госпитализации пациенты случайным образом включались в одну из двух исследовательских групп (30 пациентов — основная группа и 30 пациентов — контрольная группа). Средние значения возраста, массы тела и некоторых показателей алкогольного анамнеза у больных основной и контрольной групп на момент начала исследования представлены в таблице 1. Эти данные указывают на то, что выделенные группы сравнения являются вполне сопоставимыми по основным указанным параметрам и, следовательно, пригодными для компаративного анализа результатов стандартного и исследуемого видов лечения.

Терапия пациентов, зависимых от алкоголя, носила комплексный характер и подчинялась принципу этапности (табл. 2).

Таблица 1

Средние значения возраста, массы тела и некоторых показателей алкогольного анамнеза у больных основной и контрольной групп на момент начала исследования

Показатель, единица измерения	Средние величины ($M \pm m$)	
	Основная группа ($n = 30$)	Контрольная группа ($n = 30$)
Возраст, лет	40,60 ± 1,680	41,73 ± 1,793
Масса тела, кг	74,93 ± 1,246	75,80 ± 1,282
Общий стаж алкоголизации (эпизодической + систематической), лет	13,63 ± 0,653	13,87 ± 0,645
Стаж систематической алкоголизации, лет	11,47 ± 0,753	11,60 ± 0,556
Попыток прекратить алкоголизацию, всего	4,10 ± 0,337	4,37 ± 0,364
Попыток прекратить алкоголизацию, с ремиссией	1,67 ± 0,154	2,10 ± 0,251
Суммарная длительность всех ремиссий, лет	2,58 ± 0,289	2,73 ± 0,353
Соотношение суммарной длительности всех ремиссий к стажу систематической алкоголизации	0,23 ± 0,026	0,22 ± 0,023
Длительность периода с момента окончания последней ремиссии до момента госпитализации, мес.	14,23 ± 1,576	11,46 ± 0,976
Суточная доза алкоголя, г абс. этанола	218,6 ± 17,726	215,0 ± 16,718
Кратность употребления алкоголя (в течение суток)	2,27 ± 0,214	2,39 ± 0,240

Примечание: * — различия между основной и контрольной группами достоверны ($p < 0,05$)

Таблица 2

Схемы комплексной терапии в группах сравнения на этапах лечения

Этап	Тип терапии (препараты, дозы, режим введения)	Основная группа	Контроль-группа
Купирование СОА (1—10 сут.)	Стандартная (фоновая) терапия: 1. Внутривенно капельно: NaCl 0,9 % до 1200 ml + MgSO4 25 % до 30 ml + Vit B1/B6 до 10 ml + KCl 10 % до 10 ml; 2. Внутримышечно: пирогенал 25—100 мкг и унитиол 5 % — 5,0 мл; 3. перорально: пирроксан по 0,03 (2 таб.) 4 раза в день; нейровитан по 1 таб. 3 раза в день, гидазепам по 0,05 утром и по 0,1 днем и вечером, карбамазепин по 200 мг 2 раза в день); 4. рациональная психотерапия (по 20 минут ежедневно).	+	+
	Стандартная (фоновая) терапия: 1. перорально: карбамазепин по 200 мг 2 раза в день; амитриптилин по 25 мг 2 раза в день; 2. рациональная психотерапия (по 20 минут при каждом визите).	+	+
Противорецидивное лечение (11—90 сут.)	Стандартная терапия (сравнения): перорально: дисульфирам по 250 мг 2 раза в день также на срок с 11-х до 30-х сут. и затем по 250 мг 1 раз в день на срок с 31-х до 90-х сут.	-	+
	Исследуемая терапия: перорально: <i>Колме</i> по 20 капель (60 мг) на полстакана воды 2 раза в день на срок с 11-х до 30-х сут. и затем по 20 капель (60 мг) на полстакана воды 1 раз в день на срок с 31-х до 90-х сут.	+	-

Условные обозначения: «+» данный вид терапии применяется в данной группе; «-» данный вид терапии НЕ применяется в данной группе

В ходе исследования, для оценки текущего состояния пациентов и, соответственно, эффективности и переносимости применявшегося лечения применялся комплекс клинических, психометрических и лабораторных методов исследования.

Клинико-психопатологический метод был основным в оценке состояния больных на протяжении исследования. Интерпретация данных, полученных с помощью любых других методов, осуществлялась в процессе сопоставления с результатами клинико-психопатологического исследования, которое проводилось в соответствии с критериями Международной классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-10) [10].

Для оценки тяжести синдрома отмены алкоголя и динамики его обратного развития на протяжении лечения использовалась шкала «CIWA-Ar» [11].

Для оценки интенсивности и структуры патологического влечения к алкоголю, а также динамики его обратного развития на протяжении лечения использовался глоссарий Н. В. Чередиенко — В. Б. Альтшулера [12].

Для оценки уровня тревожности использовался тест — опросник Ч. Д. Спилберга — Ю. Л. Ханина [13], со шкалами ситуативной (реактивной) и личностной тревожности.

Для оценки уровня депрессии использовалась шкала Гамильтон-21 (Hamilton depression rating scale — HDRS) [14].

Методика оценки качества жизни по J. E. Mezzich et al. [15] применялась с целью определения наиболее общих изменений в состоянии пациентов на протяжении лечения.

Оценка переносимости использовавшихся сенситизирующих к алкоголю средств осуществлялась путем мониторинга нежелательных явлений. На протяжении лечения отслеживались динамика результатов анализов крови клинических (эритроциты, гемоглобин, лейкоциты, лимфоциты, тромбоциты, СОЭ); анализов крови биохимических (общий белок, АЛТ, АСТ, ГГТ, креатинин, глюкоза, билирубин, мочевины); общих анализов мочи (белок, глюкоза, эпителиальные клетки, лейкоциты, эритроциты, цилиндры, удельный вес, рН) [16].

Приверженность пациентов проводимому лечению оценивалась по динамике выбытия пациентов из терапевтической программы на протяжении лечения методом Каплана — Мейера [17].

Обработка данных велась методами математической статистики (дисперсионный, корреляционный, регрессионный анализ) [18, 19] на ПЭВМ с помощью программ «SPSS 15.0» и «Excel» (из пакета «Microsoft Office 2003»).

Важнейшим интегральным параметром любой проводимой терапии является ее привлекательность для пациента. Если лечение на каком-либо этапе отказывается неприемлемым для пациента, то ни о каких иных свойствах данного лечения в дальнейшем речь уже не идет. Поэтому рассмотрение результатов настоящего исследования целесообразно начать с анализа динамики выбытия пациентов из терапевтической программы (рис. 1).

Из представленных данных следует, что существенные и все нарастающие различия между группами сравнения по признаку приверженности пациентов

проводимой терапии наблюдались на этапе противорецидивного лечения. При этом, начиная с 9 визита (30 день терапевтической программы) убыль пациентов, получавших Колме, была достоверно ($p < 0,05$) меньше, чем убыль пациентов, получавших дисульфирам).

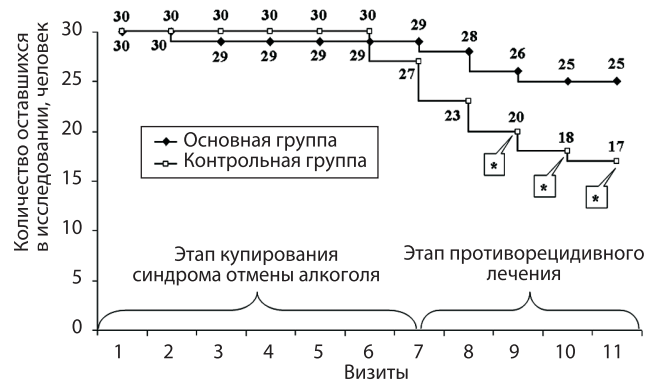


Рис. 1. Динамика выбытия пациентов из терапевтической программы на протяжении лечения

Примечание: * — различия между основной и контрольной группами достоверны ($p < 0,05$)

Патологическое влечение к алкоголю (ПВА) является стержневым симптомом синдрома зависимости от этого психоактивного вещества. Именно ПВА становится основной причиной алкогольных эксцессов во время лечения и рецидивов алкоголизации в посттерапевтическом периоде. Динамика усредненной выраженности ПВА, его компонентов и их составляющих представлена в таблице 3. Хорошо заметно, что на протяжении наблюдения интенсивность ПВА неуклонно снижается. Особенно быстрое его снижение в обеих группах сравнения происходит в первые дни лечения, что легко объяснить купированием тягостных явлений синдрома отмены алкоголя. К визиту № 9 (30-й день терапии) величина ПВА уже относительно мала, и дальнейшее ее снижение происходит со значительно меньшей скоростью, чем на этапе купирования синдрома отмены.

Наряду с общими чертами в характере редукции ПВА были обнаружены достоверные различия между группами сравнения. Они проявились во время визитов №№10 и 11 (60 и 90 день терапии). В это время интенсивность ПВА в основной группе становится достоверно ($p < 0,05$) меньше, чем в контрольной группе — в 1,33 (60-й день) и 1,62 (90-й день) раза соответственно. При покомпонентном сравнительном анализе было установлено, что Колме обеспечивает преимущество (при сравнении с дисульфирамом) по части уменьшения интенсивности ПВА за счет снижения степени выраженности его вегетативного компонента, а именно — расстройств аппетита.

Известно, что аффективные расстройства непосредственно участвуют в формировании алкогольной зависимости; отягощают ее течение и облигатно присутствуют среди вызванных ею последствий. Именно аффективные расстройства, становятся частой причиной рецидивов алкоголизации. Вот почему важно знать, как влияют применяемые для лечения алкогольной зависимости препараты на аффективный статус пациентов (табл. 4).

Таблиця 3

Динамика усередненої вираженості патологічного влечення к алкоголю (ПВА), його компонентів і їх складових у обстежених із основної (А) і контрольної (Б) груп на протязі лікування

Компоненти ПВА і їх складові		Величини компонентів ПВА, балли (M±m)				
		Визит № 1	Визит № 7	Визит № 9	Визит № 10	Визит № 11
Основна група						
Афективний	Субдепресія	1,43 ± 0,10	1,34 ± 0,10	0,65 ± 0,10	0,64 ± 0,10	0,44 ± 0,10
	Тревога	1,80 ± 0,15	1,31 ± 0,13	0,50 ± 0,10	0,52 ± 0,10	0,20 ± 0,08
	Емоц. лабільн.	0,80 ± 0,10	0,79 ± 0,10	0,31 ± 0,09	0,28 ± 0,09	0,28 ± 0,09
	Дисфорія	0,87 ± 0,13	0,62 ± 0,09	0,04 ± 0,04	0,04 ± 0,04	0,04 ± 0,04
	В цілому	4,90 ± 0,28	4,07 ± 0,24	1,50 ± 0,19	1,48 ± 0,19	0,96 ± 0,16
Вегетатив.	Сновидення	1,10 ± 0,19	0,48 ± 0,09	0,65 ± 0,12	0,40 ± 0,10	0,36 ± 0,10
	Мимич. реакції	0,90 ± 0,06	0,48 ± 0,09	0,23 ± 0,08	0,12 ± 0,07	0,08 ± 0,06
	Измен. апетита	1,00 ± 0,14	0,34 ± 0,09	0,38 ± 0,10	0,40 ± 0,10	0,44 ± 0,10
	В цілому	3,00 ± 0,22	1,31 ± 0,15	1,27 ± 0,20	0,92 ± 0,17	0,88 ± 0,16
Ідеатор.	Отн. к алкоголю	1,73 ± 0,11	1,34 ± 0,09	0,54 ± 0,14	0,52 ± 0,13	0,48 ± 0,14
	Отн. к ліченню	1,00 ± 0,14	0,90 ± 0,11	0,35 ± 0,10	0,28 ± 0,09	0,24 ± 0,09
	В цілому	2,73 ± 0,21	2,24 ± 0,16	0,88 ± 0,16	0,80 ± 0,16	0,72 ± 0,19
Поведенчеський		0,90 ± 0,13	0,86 ± 0,10	0,31 ± 0,09	0,24 ± 0,09	0,20 ± 0,08
ПВА в цілому		11,53 ± 0,48	8,48 ± 0,35	3,96 ± 0,30	3,44 ± 0,28	2,76 ± 0,27
Контрольна група						
Афективний	Субдепресія	1,37 ± 0,11	1,19 ± 0,11	0,70 ± 0,11	0,72 ± 0,11	0,59 ± 0,12
	Тревога	1,87 ± 0,16	1,37 ± 0,12	0,45 ± 0,11	0,39 ± 0,12	0,41 ± 0,12
	Емоц. лабільн.	0,90 ± 0,12	0,85 ± 0,13	0,35 ± 0,11	0,33 ± 0,11	0,35 ± 0,12
	Дисфорія	0,93 ± 0,14	0,74 ± 0,10	0,05 ± 0,05	0,06 ± 0,06	0,06 ± 0,06
	В цілому	5,07 ± 0,28	4,15 ± 0,22	1,55 ± 0,22	1,50 ± 0,26	1,41 ± 0,27
Вегетатив.	Сновидення	1,13 ± 0,18	0,81 ± 0,08*	0,55 ± 0,11	0,56 ± 0,12	0,65 ± 0,12
	Мимич. реакції	0,93 ± 0,05	0,81 ± 0,08*	0,25 ± 0,10	0,22 ± 0,10	0,12 ± 0,08
	Измен. апетита	1,17 ± 0,14	0,78 ± 0,12*	0,80 ± 0,12*	1,06 ± 0,15**	1,24 ± 0,16**
	В цілому	3,23 ± 0,24	2,41 ± 0,17**	1,60 ± 0,18	1,83 ± 0,20**	2,00 ± 0,19**
Ідеатор.	Отн. к алкоголю	1,70 ± 0,10	1,41 ± 0,10	0,75 ± 0,19	0,67 ± 0,18	0,53 ± 0,15
	Отн. к ліченню	0,93 ± 0,14	0,67 ± 0,09	0,25 ± 0,10	0,28 ± 0,11	0,29 ± 0,11
	В цілому	2,63 ± 0,20	2,07 ± 0,13	1,00 ± 0,24	0,94 ± 0,21	0,82 ± 0,20
Поведенчеський		0,83 ± 0,12	0,78 ± 0,10	0,25 ± 0,10	0,28 ± 0,11	0,24 ± 0,11
ПВА в цілому		11,77 ± 0,46	9,41 ± 0,31	4,40 ± 0,28	4,56 ± 0,31*	4,47 ± 0,26*

Примечание: * — различия с основной группой достоверны (p < 0,05); ** — различия с основной группой достоверны (p < 0,01)

Таблиця 4

Динамика усереднених показателів депресії по Гамільтону, а також реактивної і личностної тривожності по Ч. Д. Спилбергеру — Ю. Л. Ханину у обстежених основної і контрольної груп на протязі лікування

Група	Усереднені рівні тривожності, балли (M ± m)			
	Визит № 1	Визит № 9	Визит № 10	Визит № 11
Уровень депресии по Гамильтону				
Основная группа	9,13 ± 0,81	7,12 ± 0,79	5,96 ± 0,68	3,76 ± 0,49
Контрольная группа	8,50 ± 0,81	7,60 ± 0,90	5,94 ± 0,93	4,24 ± 0,66
Реактивная тревожность по Ч. Д. Спилбергеру — Ю. Л. Ханину				
Основная группа	63,40 ± 2,04	50,42 ± 2,35	44,84 ± 2,27	37,59 ± 1,98
Контрольная группа	63,23 ± 1,90	55,85 ± 2,21	49,72 ± 2,43	43,35 ± 2,35
Личностная тревожность по Ч. Д. Спилбергеру — Ю. Л. Ханину				
Основная группа	47,40 ± 2,11	44,81 ± 2,18	42,12 ± 2,17	39,60 ± 2,01
Контрольная группа	47,97 ± 2,14	45,95 ± 2,07	44,00 ± 2,08	40,65 ± 2,06

Примечание: * — различия между основной и контрольной группами достоверны (p < 0,05)

Представленные данные ясно показывают, что уровень депрессии, а также реактивной и личностной тревожности в обеих группах сравнения на протяжении лечения неуклонно снижался, при этом достоверных различий между группами сравнения по данным показателям не наблюдалось. Приведенные наблюдения свидетельствуют о том, что Колме не оказывает существенного влияния на аффективный статус пациентов (в сравнении с дисульфирамом).

Считается, что применение сенсibiliзирующих к алкоголю средств, через ряд вызванных ими аверсивных реакций, должно закономерно приводить к отказу пациента от употребления алкогольных напитков. Однако важно знать: будет ли этот отказ полным, насколько быстро он наступит, сколько аверсивных реакций для этого потребуется и насколько приемлемым для пациента будет процесс формирования терапевтической ремиссии. Вот почему динамике потребления алкоголя на протяжении лечения в этом исследовании уделялось особое внимание (рис. 2).

Представленные данные свидетельствуют о том, что на протяжении первого триместра формирования терапевтической ремиссии при помощи сенсibiliзирующих к алкоголю средств есть два особо «опасных периода» с повышенной частотой алкогольных эксцесов: с 5-го по 40-й день и с 55-го по 90-й день. Следует отметить, что продолжительность «опасных периодов»,

и частота «пьяных дней» в них не зависели от вида сенсibiliзирующего средства.

Распределение обследованных по частоте «пьяных дней» на протяжении лечения, а также по средней суточной дозе алкоголя в типичный «пьяный день» представлены на рисунке 3.

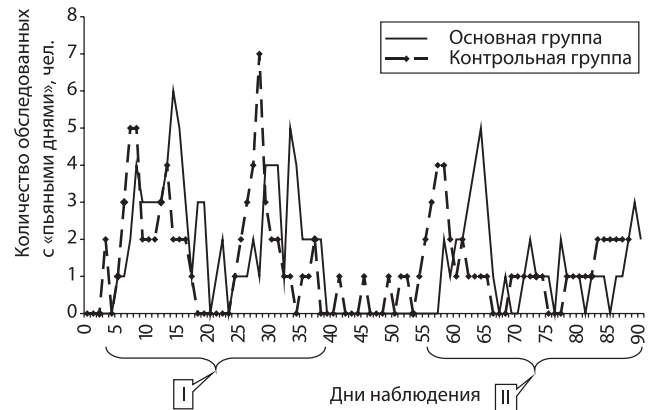


Рис. 2. Динамика количества пациентов с «пьяными днями» в группах сравнения на протяжении лечения по данным ретроспективного анамнестического анализа (римскими цифрами помечены особо «опасные периоды» с повышенной частотой «пьяных» дней)

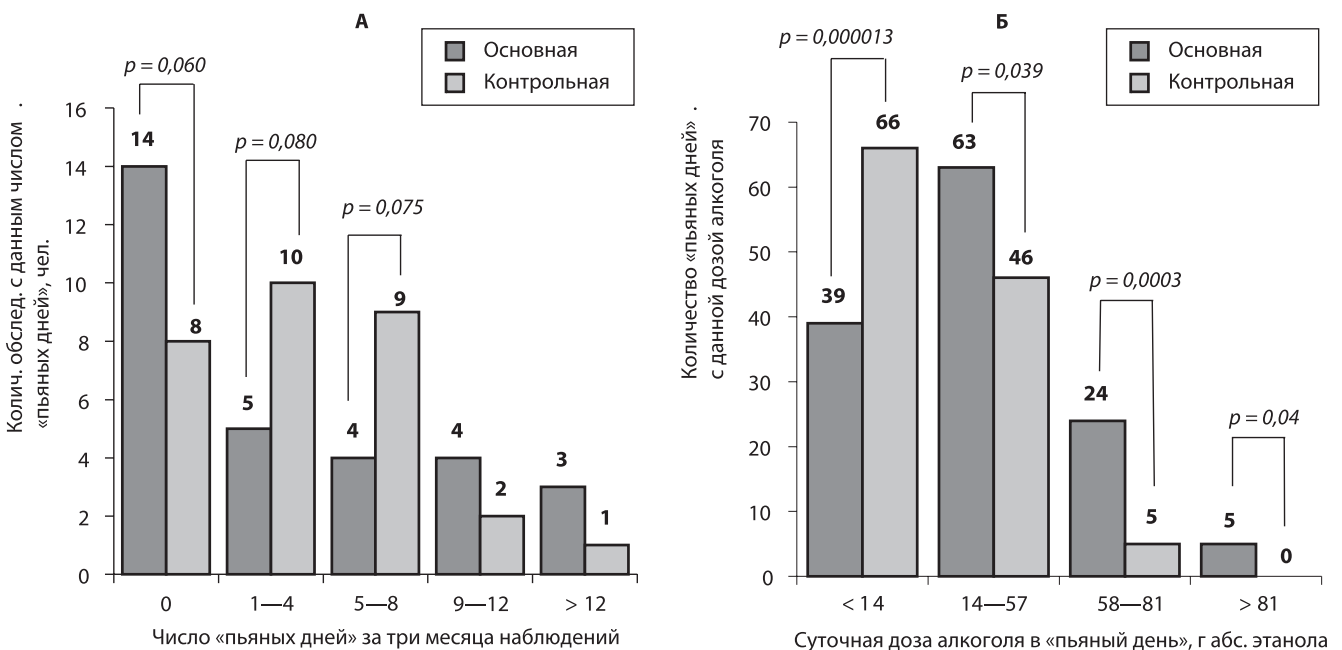


Рис. 3. Распределение обследованных больных по числу «пьяных» дней (А) и по суточной дозе алкоголя в «пьяный» день (Б) на протяжении лечения

Как видно, среди пациентов, получавших Колме (основная группа), количество лиц, ни разу не употреблявших алкоголь на протяжении лечения, было несколько выше, чем среди пациентов, получавших дисульфирам (рис. 3А). Достоверность указанных различий вплотную приблизилась к порогу статистической значимости ($p = 0,06$) и, при условии дальнейшего увеличения, вероятно, достигла бы его. Если различия в частоте «пьяных дней» между группами сравнения были недостаточно убедительны, то различия в средних суточных дозах,

принимавшихся в течение типичного «пьяного» дня, были вполне достоверны (рис. 3Б). Так, было установлено, что в основной группе относительно малые суточные дозы (менее 14 г абсолютного этанола) принимались достоверно ($p < 0,0001$) реже, чем в контрольной группе, а относительно большие (≥ 14 г абсолютного этанола) — достоверно чаще.

Алкогольные эксцессы у наблюдавшихся пациентов случались и как единичные эпизоды, отделенные друг от друга днями полного воздержания от употребления

алкоголя, и в виде серий «пьяных дней», своеобразных «минизапоев». Превращению этих серий «пьяных дней» в настоящие запои препятствовал продолжающийся прием сенсibiliзирующих к алкоголю средств. Поэтому для определения этих коротких последовательностей алкогольных эксцессов нами был введен термин «алкогольная сессия» — серия «пьяных дней», отделенная от другой подобной серии периодом свободным от употребления алкоголя. В среднем, за весь трехмесячный период лечения, в основной группе «пьяные сессии» наблюдались достоверно ($p < 0,05$) чаще, чем в контрольной ($2,81 \pm 0,42$ и $1,77 \pm 0,24$ на одного пациента, соответственно). При этом максимальное число сессий за первый триместр формирования терапевтической ремиссии достигало семи.

В ходе исследования обнаружилась зависимость продолжительности «пьяной сессии» от порядкового номера в ряду ей подобных на протяжении лечения. Если не принимать во внимание единичные «пьяные сессии» с порядковыми номерами более пяти, то можно сказать, что каждая последующая «пьяная сессия» была короче предыдущей, при этом достоверных различий в средней продолжительности «пьяных сессий» между группами сравнения не наблюдалось ($2,82 \pm 0,31$ сут. в основной и $3,00 \pm 0,33$ сут. в контрольной группе). Что касается средних суточных доз алкоголя во время «пьяных сессий», то их величина практически не зависела от их порядкового номера в ряду им подобных. Однако в целом суточная доза

спиртного, употреблявшаяся на протяжении типичной «пьяной сессии» пациентами основной группы ($53,51 \pm 4,60$ г абсолютного этанола), была достоверно ($p < 0,01$) выше, чем у пациентов контрольной группы ($31,96 \pm 2,77$ г абсолютного этанола). Суммарная доза спиртного, употреблявшаяся на протяжении типичной «пьяной сессии» пациентами основной группы ($169,37 \pm 22,33$ г абсолютного этанола), также была достоверно ($p < 0,05$) выше, чем у пациентов контрольной группы ($105,74 \pm 16,78$ г абсолютного этанола).

Выше уже было сказано о том, что серия «пьяных дней» на фоне применения сенсibiliзирующих к алкоголю средств не тождественна запою, поскольку сенсibiliзирующие средства, в случае их продолжающегося регулярного приема, не дают возможности бесконтрольного употребления этанола, как это бывает при истинном запое. Чтобы разобраться в том, как именно развивается «останавливающее» действие сенсibiliзирующих средств, нами была изучена динамика усредненных доз, в которых употреблялся алкоголь на протяжении «алкогольных сессий» (см. рис. 4А) в совокупности с динамикой вызываемых упомянутыми дозами психотропных эффектов (см. рис. 4Б). При этом, для формальной оценки психотропного эффекта алкоголя на фоне действия сенсibiliзирующих средств, все многообразие реакций пациентов на употребленный этанол свели к трем градациям: эйфорическая реакция (+1 балл), авersiveная реакция (-1 балл) и нейтральная реакция (0 баллов).

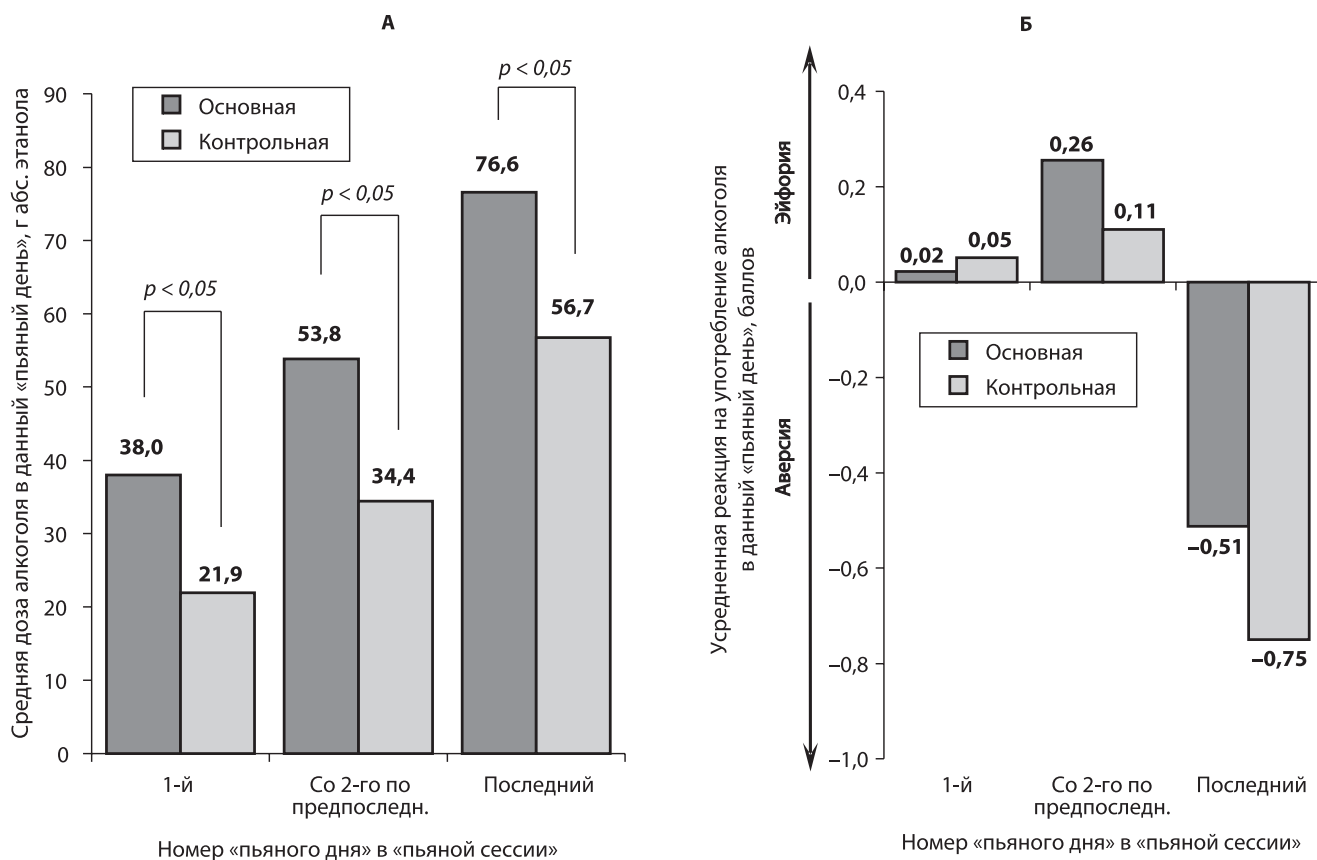


Рис. 4. Динамика средних суточных доз (А) и реакций обследованных на употребленный алкоголь (Б) на протяжении «пьяных» сессий в основной и контрольной группах

При анализе полученных данных (см. рис. 4А) ясно видно, что по мере развития «пьяной сессии» суточная доза алкоголя, потреблявшаяся пациентами обеих групп сравнения, неуклонно возрастала, достигая своего пика в последний «пьяный день». Очевидно, пациенты, пробуя употреблять алкоголь на фоне действия сенсibiliзирующего препарата, испытывали страх перед возможными тяжкими последствиями такого употребления, о которых они были предупреждены лечащим врачом. Поэтому потребление алкоголя начиналось с минимальных доз.

Эти минимальные дозы не вызывали заметной аверсивной реакции. Однако они не вызывали и заметной эйфории (ей, видимо, препятствовал также и страх перед неблагоприятными последствиями). В результате аффективная реакция на употребление алкоголя в первый день «пьяной сессии» в целом оставалась нейтральной (см. рис. 4Б). В последующие дни «пьяных сессий» пациенты наращивали дозу алкоголя, при этом, в известном диапазоне доз этанола, эйфорический эффект усиливался. Возможно, это следствие не только прямого психотропного действия этанола, но и психотропного действия относительно малых доз ацетальдегида, которое может реализовываться через пептидэргические механизмы, за счет соединений, возникающих вследствие реакций альдольной конденсации, индуцируемых ацетальдегидом.

Однако, рано или поздно, в течение «пьяной сессии» наступал момент, когда употреблялась «критическая доза» алкоголя, в результате чего развивалось ощутимое отравление уксусным альдегидом. При этом реакция на алкоголь приобретала выраженную аверсивную окраску. Как правило, день приема «критической дозы» становился последним днем данной «пьяной сессии» (см. рис. 4Б). Интересно, что при последующих попытках алкоголизации в ходе лечения, невзирая на приобретенный опыт, стереотип развития «пьяной сессии» оставался тем же, что и в первый раз: постепенное увеличение доз алкоголя с прекращением алкоголизации после отравления альдегидом вследствие употребления «критической» дозы.

Следует отметить, что на всем протяжении «пьяных сессий» пациенты, принимавшие Колме, употребляли достоверно ($p < 0,05$) более высокие дозы алкоголя, чем пациенты, принимавшие дисульфирам, при этом достоверных различий между пациентами из разных групп сравнения в интенсивности аверсивной реакции на алкоголь выявлено не было. Данное наблюдение указывает на то, что для достижения равной с пациентами, принимавшими дисульфирам, аверсивной реакции, пациентам, принимавшим Колме, требовалось употребить большее количество алкоголя (в среднем в 1,35—1,73 раза). Детальная информация о характере зависимости реакции пациентов от принятой дозы алкоголя представлена в таблице 5.

Таблица 5

Распределение больных основной и контрольной групп по характеру реакций на прием алкоголя в зависимости от его дозы

Употребленная доза алкоголя, г абс. этанола	Количество обследованных с данной реакцией на алкоголь							
	Абсолютные величины, чел.				Относительные величины, %%			
	Аверсивная	Нейтральная	Эйфорическая	Все	Аверсивная	Нейтральная	Эйфорическая	Все
Основная группа								
< 14	0	37	2	39	0,00	94,87	5,13	100,00
14—57	8	13	42	63	12,70	20,63	66,67	100,00
58—81	20	1	4	25	80,00	4,00	16,00	100,00
> 81	4	0	0	4	100,00	0,00	0,00	100,00
Контрольная группа								
< 14	4*	29	33**	66**	6,06	43,94	50,00	100,00
14—57	18*	7	21**	46*	39,13	15,22	45,65	100,00
58—81	5**	0	0	5**	100,00	0,00	0,00	100,00
> 81	0	0	0	0	—	—	—	—

Примечание: * — различия между основной и контрольной группами достоверны ($p < 0,05$); ** — различия между основной и контрольной группами достоверны ($p < 0,01$)

Хорошо заметно, что малые дозы спиртного (менее 14 граммов абсолютного этанола) практически не вызывали аверсивной реакции ни у пациентов, принимавших Колме, ни у пациентов, принимавших дисульфирам. У пациентов основной группы малые дозы алкоголя воспринимались, в целом, нейтрально, а примерно у половины пациентов контрольной группы они даже вызывали эйфорию (что, конечно, крайне нежелательно для препарата противорецидивного действия).

При увеличении доз спиртного до 14—57 граммов абсолютного этанола, доля лиц с аверсивной реакцией несколько увеличивается в обеих группах. Однако при данной дозировке алкоголя среди пациентов, принимавших Колме, значительно возрастала доля лиц испытывавших эйфорические ощущения, в то время как среди пациентов принимавших дисульфирам она оставалась практически такой же, как

и при дозе менее 14 граммов абсолютного этанола. Увеличение дозы спиртного до 58—81 грамма абсолютного этанола в контрольной группе приводило к полному доминированию аверсивных реакций, в то время как в основной группе сохранялась небольшая доля лиц с нейтральной и даже эйфорической реакцией на алкоголь.

Описание динамики потребления алкоголя на фоне действия препаратов Колме и дисульфирам завершим обобщающими показателями, а именно средним количеством «пьяных дней» и «пьяных дней» в сумме с «днями вне исследования» на одного пациента за все время наблюдения и лечения (табл. 6). Совершенно очевидно, что среднее количество «пьяных дней» на одного пациента, принимавшего Колме (основная группа), формально больше, чем на одного пациента, принимавшего дисульфирам (контрольная группа).

Таблиця 6

Среднее количество «пьяных дней» и «пьяных дней» в сумме с «днями вне исследования» на одного пациента на протяжении лечения у больных основной и контрольной групп

Показатель	Средние величины ($M \pm m$)	
	Основная группа	Контрольная группа
Количество «пьяных» дней	8,19 ± 1,23	5,32 ± 0,89*
Количество «пьяных» дней + «дней вне исследования»	28,33 ± 7,57	42,68 ± 7,20*

Примечание: * — различия между основной и контрольной группами достоверны ($p < 0,05$); ** — различия между основной и контрольной группами достоверны ($p < 0,01$)

Величина суммы «количество пьяных дней + количество дней вне исследования» на протяжении трехмесячного наблюдения явно не в пользу дисульфирама (см. табл. 6) — слишком много пациентов, принимавших этот препарат, досрочно прервали свое пребывание в терапевтической программе (см. рис. 2).

Как известно, одним из важнейших принципов доказательной медицины является ее ориентация на конечный результат. В качестве конечного результата признается выживаемость (для заболеваний с высоким непосредственным риском смерти) и качество жизни (для всех остальных заболеваний). Вот почему в рамках настоящего исследования большое внимание уделялось отслеживанию динамики качества жизни на протяжении первого триместра становления терапевтической ремиссии (табл. 7).

Таблиця 7

Динамика показателей качества жизни (по J. E. Mezzich) больных на протяжении лечения в основной и контрольной группах

Показатели качества жизни	Величины показателей качества жизни, баллы ($M \pm m$)			
	Визит № 1	Визит № 9	Визит № 10	Визит № 11
Основная группа				
I. Физическое благополучие	3,67 ± 0,19	5,45 ± 0,20	7,86 ± 0,31	9,08 ± 0,38
II. Психол. и эмоц. благополучие	4,00 ± 0,24	5,64 ± 0,21	7,86 ± 0,26	9,00 ± 0,32
III. Самообслуживание	3,67 ± 0,30	5,62 ± 0,23	8,13 ± 0,17	9,36 ± 0,20
IV. Трудоспособность	4,63 ± 0,29	6,06 ± 0,26	7,98 ± 0,32	8,92 ± 0,39
V. Межличностное взаимодействие	4,80 ± 0,29	6,22 ± 0,21	8,24 ± 0,12	9,24 ± 0,16
VI. Социоэмоциональная поддержка	7,13 ± 0,40	7,63 ± 0,29	8,44 ± 0,17	8,88 ± 0,17
VII. Обществ. и служебная поддержка	7,17 ± 0,25	7,54 ± 0,21	8,11 ± 0,21	8,40 ± 0,23
VIII. Самореализация	6,19 ± 0,30	6,95 ± 0,25	7,99 ± 0,27	8,52 ± 0,31
IX. Духовная реализация	5,05 ± 0,28	6,25 ± 0,22	7,93 ± 0,16	8,78 ± 0,17
X. Общ. восприятие качества жизни	5,14 ± 0,14	6,37 ± 0,12	8,06 ± 0,12	8,91 ± 0,15
Контрольная группа				
I. Физическое благополучие	3,60 ± 0,19	4,80 ± 0,16*	6,57 ± 0,36*	7,71 ± 0,39*
II. Психол. и эмоц. благополучие	3,83 ± 0,21	5,40 ± 0,17	7,18 ± 0,37	8,35 ± 0,36
III. Самообслуживание	3,53 ± 0,27	5,50 ± 0,23	7,80 ± 0,40	9,53 ± 0,21
IV. Трудоспособность	4,43 ± 0,28	5,42 ± 0,27	6,66 ± 0,39*	7,53 ± 0,39*
V. Межличностное взаимодействие	4,63 ± 0,27	6,23 ± 0,20	7,94 ± 0,37	9,29 ± 0,21
VI. Социоэмоциональная поддержка	7,20 ± 0,41	8,05 ± 0,33	8,35 ± 0,38	9,00 ± 0,21
VII. Обществ. и служебная поддержка	7,40 ± 0,27	8,03 ± 0,25	8,06 ± 0,43	8,53 ± 0,31
VIII. Самореализация	6,07 ± 0,31	6,52 ± 0,25	6,81 ± 0,39*	7,24 ± 0,37*
IX. Духовная реализация	5,07 ± 0,29	6,43 ± 0,27	7,61 ± 0,36	8,71 ± 0,24
X. Общ. восприятие качества жизни	5,09 ± 0,13	6,26 ± 0,12	7,44 ± 0,34	8,43 ± 0,16*

Примечание: * — различия между основной и контрольной группами достоверны ($p < 0,05$); ** — различия между основной и контрольной группами достоверны ($p < 0,01$)

Было установлено, что на момент начала лечения практически все показатели качества жизни (за исключением социоэмоциональной, общественной и служебной поддержки) были существенно снижены. Однако, по мере формирования терапевтической ремиссии показатели качества жизни стали закономерно возрастать, при этом наибольший рост испытали те из них, что в момент начала лечения имели особенно низкий уровень.

В результате, к концу третьего месяца лечения (визит № 11), показатели качества жизни пациентов обеих групп сравнения достигли уровня, свойственного практически здоровым людям. Тем не менее, некоторые различия между пациентами, принадлежащими к разным группам сравнения, остались. Так, у пациентов, получавших ди-

сультулам, такие показатели качества жизни как физическое благополучие, трудоспособность и возможность самореализации были достоверно ($p < 0,05$) ниже, чем у пациентов, получавших Колме.

Характер показателей качества жизни, по которым наблюдались указанные различия, как представляется, указывает на худшую переносимость дисульфирама по сравнению с Колме. Физическое благополучие отражает самочувствие пациента, которое может быть несколько ухудшено вследствие приема сенситизирующего средства. Понятно также, что плохое самочувствие сопровождается снижением трудоспособности и, как следствие, ограничением возможностей самореализации. Некоторые дополнительные

свидетельства того, что более низкие показатели качества жизни у больных, принимавших дисульфирам, по сравнению с больными, принимавшими Колме, связаны именно с худшей переносимостью первого, представлены ниже.

Усредненные показатели клинических и биохимических анализов крови, а также клинических анализов мочи у больных основной и контрольной групп в момент, непосредственно предшествующий лечению

(визит № 1), и через 90 дней лечения (визит № 11) представлены в табл. 8. Как видно, перед лечением у пациентов обеих групп сравнения наблюдались лейкоцитоз с увеличением удельного веса палочкоядерных лейкоцитов, а также увеличенная СОЭ. Спустя три месяца наблюдения и лечения (визит № 11) содержание лейкоцитов, доли палочкоядерных лейкоцитов в лейкоцитарной формуле крови, СОЭ у больных обеих групп сравнения нормализовались.

Таблица 8

Динамика усредненных показателей клинических и биохимических анализов крови, а также клинических анализов мочи у больных основной и контрольной групп на протяжении лечения

Показатель, единица измерения	Средние величины ($M \pm m$)			
	Основная группа		Контрольная группа	
	Визит № 1	Визит № 11	Визит № 1	Визит № 11
Клинический анализ крови				
Эритроциты, 1012/л	4,31 ± 0,04	4,33 ± 0,04	4,36 ± 0,04	4,32 ± 0,06
Гемоглобин, г/л	141,00 ± 1,04	143,20 ± 1,36	143,50 ± 1,43	142,88 ± 1,74
Тромбоциты, 109/л	251,31 ± 5,12	249,65 ± 6,01	247,73 ± 4,79	253,28 ± 5,56
Лейкоциты, 109/л	12,93 ± 0,33	6,18 ± 0,18*	13,23 ± 0,36	6,09 ± 0,30*
Палочкоядерные, %	8,07 ± 0,42	1,47 ± 0,01*	8,33 ± 0,42	1,48 ± 0,01*
Сегментоядерные, %	55,04 ± 1,86	62,71 ± 1,15	53,51 ± 1,77	63,11 ± 1,42
Эозинофилы, %	2,43 ± 0,22	2,62 ± 0,20	2,68 ± 0,22	2,71 ± 0,27
Базофилы, %	0,04 ± 0,01	0,07 ± 0,01	0,05 ± 0,01	0,05 ± 0,01
Лимфоциты, %	28,25 ± 0,82	26,84 ± 0,68	28,95 ± 0,76	26,18 ± 0,85
Моноциты, %	6,17 ± 0,48	6,28 ± 0,41	6,47 ± 0,45	6,47 ± 0,49
СОЭ, мм/час	25,37 ± 1,87	6,32 ± 0,42*	27,95 ± 1,86	6,12 ± 0,62*
Биохимический анализ крови				
Глюкоза, ммоль/л	4,80 ± 1,90	4,90 ± 1,40	4,60 ± 1,30	4,80 ± 1,30
Остат. азот, ммоль/л	15,82 ± 3,52	14,54 ± 3,44	14,26 ± 3,48	13,98 ± 3,62
Мочевина, ммоль/л	4,23 ± 0,82	4,26 ± 0,79	4,34 ± 0,98	4,30 ± 0,86
Креатинин, ммоль/л	0,08 ± 0,02	0,08 ± 0,02	0,08 ± 0,06	0,08 ± 0,02
Общ. билирубин, ммоль/л	13,18 ± 3,04	12,75 ± 2,94	12,68 ± 2,53	12,55 ± 2,83
АЛТ, ммоль/ч-мл	0,96 ± 0,02	0,43 ± 0,03*	1,01 ± 0,03	0,42 ± 0,03*
АСТ, ммоль/ч-мл	1,20 ± 0,07	0,37 ± 0,02*	1,34 ± 0,08	0,35 ± 0,02*
ГГТ, мкат/л	2,92 ± 0,13	0,86 ± 0,05*	3,33 ± 0,18	0,92 ± 0,07*
Клинический анализ мочи				
Удельный вес, кг/л	1,022 ± 0,0008	1,017 ± 0,0004	1,021 ± 0,0007	1,022 ± 0,0012
pH	6,0 ± 0,06	6,1 ± 0,04	5,9 ± 0,08	6,1 ± 0,06
Глюкоза, ммоль/л	0,0 ± 0,00	0,0 ± 0,00	0,0 ± 0,00	0,0 ± 0,00
Белок, г/л	0,0 ± 0,00	0,0 ± 0,00	0,0 ± 0,00	0,0 ± 0,00
Эритроциты, ед	1,2 ± 0,04	1,7 ± 0,06	1,4 ± 0,05	1,8 ± 0,07
Лейкоциты, ед	3,7 ± 0,08	4,1 ± 0,07	4,5 ± 0,08	4,9 ± 0,06
Цилиндры, ед	0,0 ± 0,00	0,0 ± 0,00	0,0 ± 0,00	0,0 ± 0,00
Эпител. клетки, ед	1,4 ± 0,03	2,0 ± 0,02	1,1 ± 0,03	1,9 ± 0,05

Примечания: * — различия с визитом № 1 (в соответствующих группах) достоверны ($p < 0,05$); ** — различия с контрольной группой достоверны ($p < 0,05$)

При этом достоверных различий в исследуемых параметрах между пациентами основной и контрольной групп не было ни на одном из этапов лечения. В результате биохимического исследования крови при первом визите была выявлена повышенная активность АЛТ и АСТ, что указывает на цитолитиз. Кроме того, при первом визите у больных обеих групп была повышена активность ГГТ — важного маркера употребления ксенобиотиков, и в частности алкоголя (см. табл. 8).

Спустя три месяца наблюдения и лечения (визит № 11) активность АЛТ, АСТ и ГГТ нормализовались у больных обеих групп сравнения. Достоверных различий в исследуемых параметрах между пациентами основной и контрольной групп не было ни на одном из этапов лечения. Что касается результатов клинических анализов мочи, то они на протяжении трехмесячного наблюдения и лечения не претерпели существенных изменений (см. табл. 8). Достоверных различий между

групами сравнения по указанным параметрам также выявлено не было.

Обнаруженные перед началом лечения, лейкоцитоз с повышенным удельным весом палочкоядерных лейкоцитов и увеличенная СОЭ являются маркерами воспалительного процесса. Эти данные в сочетании: с алкогольным анамнезом обследуемых, с признаками цитолиза (повышенная активность АЛТ и АСТ), и с повышенной активностью ГГТ (маркером употребления ксенобиотиков), в свете хорошо известной гепатотоксичности этанола, позволяют утверждать, что у обследованных пациентов на момент начала исследования имели место воспалительные изменения в печени, вызванные хроническим воздействием алкоголя. В связи с этим описанное выше обратное развитие лабораторных признаков воспаления и цитолиза у обследованных пациентов, при отсутствии достоверных различий между группами сравнения, следует рассматривать, с одной стороны, как следствие естественного восстановления печени после систематического воздействия гепатотропного яда (этанола), а с другой — как свидетельство примерно равной безопасности дисульфирама и Колме (в плане их воздействия на печень), поскольку ни тот, ни другой препарат заметно не препятствовали упомянутому восстановлению. Отсутствие существенных изменений в результатах клинических анализов мочи на протяжении трехмесячного наблюдения и лечения, а также отсутствие достоверных различий между группами сравнения по указанным параметрам свидетельствуют о том, что препарат Колме (равно как и дисульфирам) в применявшихся терапевтических дозах не оказывают заметного нефротоксического действия.

Результаты проведенных исследований позволяют сделать следующие выводы.

1. Редукция патологического влечения к алкоголю при лечении Колме происходит быстрее, чем при лечении дисульфирамом (на 38,25 % при $p < 0,05$), за счет ускоренного восстановления аппетита (на 64,52 % при $p < 0,01$), что учитывается при оценке вегетативного компонента указанного влечения (по Н. В. Чередниченко — В. Б. Альтшулеру).

2. По сравнению с дисульфирамом Колме оказывает более «щадящее» сенсibiliзирующее действие. Равный с дисульфирамом аверсивный эффект наступает при употреблении больших (в 1,35—1,73 раза) доз алкоголя, — что обеспечивает большую терапевтическую широту препарата и позволяет избежать характерных нежелательных явлений (в частности, коллаптоидных состояний).

3. Щадящий характер действия Колме обеспечивает в 2,6 раза ($p < 0,05$) лучший комплаенс, чем дисульфирама. К концу трехмесячного лечения из группы принимавших Колме ($n = 30$ человек) выбыло только 5 пациентов, в то время как среди принимавших дисульфирам ($n = 30$ человек) убыль составила 13 человек.

4. С учетом фактора досрочного выбытия пациентов из терапевтических программ (количество «пьяных дней» вместе с «днями вне терапевтической программы»), аверсивная эффективность у Колме оказалась в 1,50 раза выше, чем у дисульфирама ($28,33 \pm 7,57$ дня и $42,68 \pm 7,20$ дня на одного пациента за три месяца, соответственно).

5. У пациентов, получавших Колме, были достоверно ($p < 0,05$) выше, чем у пациентов, получавших дисульфирам, показатели самооценки: физического благополучия (на 17,77 %), трудоспособности (на 18,46 %),

возможности самореализации (на 17,68 %) и качества жизни в целом (на 5,69 %).

6. Применение Колме не сопровождалось нежелательными явлениями. Достоверных различий между Колме и дисульфирамом по влиянию на процесс нормализации показателей клинической лабораторной диагностики после прекращения алкоголизации не выявлено. Колме не влиял на актуальный аффективный статус пациентов (достоверных различий с группой пациентов, получавших дисульфирам, по шкалам депрессии Гамильтон, ситуативной (реактивной) и личностной тревожности Ч. Д. Спилбергера — Ю. Л. Ханина не выявлено).

7. Колме является эффективным и безопасным средством противорецидивной терапии пациентов, зависящих от алкоголя.

Список литературы

1. Показники здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я в Україні за 2006 рік. Збірник МОЗ. — Київ, 2007.
2. The World Health Report 2002: [Електронний ресурс]. — Режим доступу : URL : http://www.who.int/whr/2002/en/whr2002_annex14_16.pdf
3. Ерышев, О. Ф. Алкогольная зависимость. Формирование, течение, противорецидивная терапия / Ерышев О. Ф., Рыбакова Т. Г., Шабанов П. И. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2002. — 192 с.
4. Руководство по наркологии [под ред. Н. Н. Иванца]. Т. 2. — М.: ИД Медпрактика-М, 2002. — 504 с.
5. Swift, R. M. Лекарственная терапия алкогольной зависимости / R. M. Swift // Журнал Обзор современной психиатрии. Вып. 3 (11), 2001. — С. 61—70.
6. Azrin N. H. et al. Alcoholism treatment by disulfiram and community reinforcement therapy // J. Behavior. Ther. Experim. Psychiat. — 1982; 13: 105—12.
7. Mokasa, H. Clinical study on the anti-alcoholic action of Cyanamide (I) / H. Mokasa // The Journal of the Kurume Medical Association. — 1959; 22, 1632.
8. Mokasa, H. Clinical study on the anti-alcoholic action of Cyanamide (II) / H. Mokasa // Clinical Psychiatry. — 1960; 2, 23.
9. Mokasa, H. Studies on the physiological anti alcoholic effects of Cyanamide and its clinical application / H. Mokasa // Psychiatr. Neurol. Jap. — 1962; 64, 469.
10. Чуркин А. А. Краткое руководство по использованию МКБ-10 в психиатрии и наркологии / А. А. Чуркин, А. Н. Мартюшов. — М.: Триада-Х, 2002. — 232 с.
11. Минко, А. И. Наркология / А. И. Минко, И. В. Линский. — М.: Эксмо, 2004. — 736 с.
12. Чередниченко, Н. В. Количественная оценка структуры и динамики патологического влечения к алкоголю у больных алкоголизмом / Н. В. Чередниченко, В. Б. Альтшулер // Вопросы наркологии. — 1992. — № 3—4. — С. 14—17.
13. Пишель, В. Я. Стандартный инструментарий для скринирования, диагностики депрессии, оценки эффективности лечения / В. Я. Пишель, Ю. А. Блажевич // Архів психіатрії. — 2001. — № 4(27). — С.93—96.
14. Hamilton, M. A rating scale for depression / M. Hamilton // J. of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. — 1960. — № 23. — P. 56—62.
15. Validization an efficient quality life index / [Mezzich Juan E., Cohen Neal, Liu Jason et al.]: Abstracts XI World Congress Psychiatry "Psychiatry on New Thresholds". — Hamburg, Germany, 6—11 August 1999. — P. 427—428.
16. Камышников, В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике (В 2 т.) / В. С. Камышников. — Мн.: Беларусь, 2000. — 495 с. (Т. 1) и 463 с. (Т. 2).
17. Флетчер, Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. — М.: Медиа Сфера, 1998. — 345 с.
18. Лапач, С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. — Киев: Моріон, 2000. — 320 с.
19. Гублер, Е. В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов / Е. В. Гублер. — М.: Медицина, 1978. — 294 с.

Надійшла до редакції 01.04.2010 р.

К. А. Артемчук, О. І. Мінко, І. В. Лінський,
В. Н. Кузьмінов, О. С. Самойлова, В. В. Голощачов

**Порівняльний аналіз результатів
тримісячної сенсibiliзуючої терапії дисульфiрамом
та ціанамідом (Колме)**

ДУ «Інститут неврології, психіатрії й наркології АМН України»
(м. Харків)

У статті подано порівняльний аналіз результатів комплексного лікування пацієнтів, залежних від алкоголю, ціанамідом (Колме) і дисульфiрамом.

Встановлено, що використання ціанаміду на 38,25 % ($p < 0,05$) прискорює редукцію патологічного потягу до алкоголю, за рахунок пригнічення його вегетативного компоненту. Показано, що при лікуванні ціанамідом рівний з дисульфiрамом аверсивний ефект настає при вживанні більших (в 1,35—1,73 рази) доз алкоголю, що забезпечує більшу терапевтичну широту препарату і в 2,6 рази ($p < 0,05$) кращий, ніж у дисульфiраму, комплаєнс. Встановлено, що аверсивна ефективність ціанаміду (за критерієм сумарної кількості «нетверезих днів» і «днів поза терапевтичною програмою») в 1,50 рази вища ($p < 0,05$), ніж у дисульфiраму. При цьому, у пацієнтів, що одержували ціанамід, були достовірно ($p < 0,05$) вищі, ніж у пацієнтів, що одержували дисульфiрам, показники самооцінки: фізичного благополуччя (на 17,77 %), працездатності (на 18,46 %), можливості самореалізації (на 17,68 %) та якості життя у цілому (на 5,69 %). Зроблено висновок про те, що ціанамід (Колме) — ефективний і безпечний засіб проти рецидивної терапії пацієнтів, залежних від алкоголю.

Ключові слова: алкоголізм, протицидивна терапія, ціанамід (Колме), дисульфiрам, ефективність, безпека.

К. А. Artemchuk, A. I. Minko, I. V. Linskiy,
V. N. Kuzminov, E. S. Samoylova, V. V. Goloshchapov

**Comparative analysis of results of three-month
sensitizing therapy with disulfiram
and with cyanamide (Colme)**

State institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the AMS of Ukraine" (Kharkiv)

Comparative analyses of results of complex treatment of alcohol-dependent patients with disulfiram and with cyanamide (Colme) are submitted in this article. It is established, that using of cyanamide accelerates reduction of pathological craving to alcohol (by 38.25 % at $p < 0,05$), by means of suppression its vegetative component. It is shown, that equal aversive effect can be achieved in conditions of using bigger doses of alcohol during treatment with cyanamide (1.35—1.73 times, in comparison with disulfiram). It's provides bigger "therapeutic width" of cyanamide and better therapeutic compliance (2.6 times at $p < 0.05$, in comparison with disulfiram). It is established, that aversive efficiency of cyanamide (by criterion of total quantity of "drunk days" and "days of staying-out in therapeutic program") 1.50 times above ($p < 0.05$), than in disulfiram. Cyanamide (in comparison with disulfiram) improves self-estimation of physical well-being (by 17,77 %), of work capacity (by 18,46 %), of self-realization possibilities (by 17,68 %) and qualities of life in whole (by 5,69 %) in alcohol-dependent. It is drawn conclusion about cyanamide (Colme) as effective and safe medicine for antirelapse therapy of alcohol-dependent patients.

Keywords: alcoholism, antirelapse therapy, cyanamide (Colme), disulfiram, effectiveness, safety.

УДК 616.89-008.441.33

В. А. Вербенко, Е. В. Филиппова

Крымский государственный медицинский университет им. С. И. Георгиевского
(г. Симферополь)

**ВЛИЯНИЕ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТАМИ «ЭДНОК» И «МЕТАДОЛ»
НА КОГНИТИВНЫЙ СТАТУС БОЛЬНЫХ С ОПИОИДНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ**

С применением нейропсихологического метода и опросника Q-LES-Q обследовано 5 групп пациентов: получающие заместительную терапию бупренорфином — 1 группа, метадон — 2 группа, 3 группа — наркозависимые в ремиссии, 4 группа — лица, продолжающие наркотизацию опиатами кустарного изготовления, 5 — контрольная группа здоровых лиц (всего 59 человек). У всех пациентов с опиоидной зависимостью выявлены признаки поражения срединных мозговых структур, обеих теменно-затылочных областей и левой лобной доли, которые не исчезают при многолетней ремиссии. Наиболее ярко эти нарушения, в особенности признаки поражения левой лобной доли, выражены при приеме уличных опиатов и частично корректируются приемом препаратов заместительной поддерживающей терапии, из которых наиболее благоприятное влияние на когнитивную сферу и качество жизни больных оказывает бупренорфин, приближая ряд показателей психических функций к уровню здоровых испытуемых.

Ключевые слова: наркомания опиоидная, нейропсихологическое исследование, органическое поражение головного мозга, заместительная терапия

Заместительная поддерживающая терапия (ЗПТ) опиоидной зависимости внедрена в Украине с 2005 года. Первоначально она проводилась только препаратом «Эднок» (бупренорфина гидрохлорид), а с 2007 го-

да — также и препаратом «Метадол» (метадона гидрохлорид). На 01.01.2010 года в Украине ЗПТ получали 5078 наркозависимых пациентов (по данным сайта <http://zapitay.in.ua>). В силу ряда социальных и политических причин данная программа имеет как ярких противников, так и столь же ярких защитников. В качестве положительных ее моментов следует отметить увеличение выявляемости наркоманий, поскольку в учреждения наркологической службы стали самостоятельно обращаться за помощью больные (в том числе и со «стажем» наркотизации более 20 лет), ранее не попадавшие в поле зрения врачей-наркологов. Кроме того, участвуя в ЗПТ, пациент обследуется на ВИЧ и туберкулез, получает консультации фтизиатра, терапевта, а при необходимости и врачей других специальностей. Для ВИЧ-инфицированных пациентов получение ЗПТ — один из факторов повышения их приверженности к высокоактивной антиретровирусной терапии. В рамках программы ЗПТ также оказывается психологическая и социальная поддержка (индивидуальная и групповая психотерапия, группы взаимопомощи, помощь социального работника). При опросе ряд пациентов отмечают некоторые положительные изменения, связанные с ЗПТ: снижение (прекращение) употребления уличных наркотиков, уменьшение криминальной активности, трудоустройство, улучшение отношений в семье, вступление в брак.

Вербенко В. А., Филиппова О. В., 2010