

НАЦИОНАЛЬНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НАРКОЛОГИИ

ОТЧЕТ

**О РЕЗУЛЬТАТАХ СРАВНИТЕЛЬНОГО ОТКРЫТОГО
КЛИНИКО-КАТАМНЕСТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

ПРЕПАРАТА КОЛМЕ

В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ЗАВИСИМОСТЬЮ ОТ АЛКОГОЛЯ

Лечебное учреждение: Национальный научный центр наркологии,
клиника

Главный исследователь: член-корр. РАМН, профессор
Н.Н.ИВАНЕЦ

Соисследователи: руководитель отделения клинической
психофармакологии, д.м.н.
М.А.ВИННИКОВА

старший научный сотрудник, к.м.н.
А.В.КОЗЫРЕВА

МОСКВА–2006 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

	<i>Стр.</i>
1. ВВЕДЕНИЕ	3-7
1.1. Проблема ремиссии в клинике алкогольной зависимости	3-4
1.2. Использование сенсibilизирующих средств в лечении алкоголизма	4-6
1.3. Фармакологическая характеристика препарата Колме	6-7
2. ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ	7
3. ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЯ	8
3.1. Вид исследования	
3.2. Клиническая база исследования, его длительность	
4. КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ И ИСКЛЮЧЕНИЯ	8
4.1. Критерии включения	
4.2. Критерии исключения	
5. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	8-16
5.1. Общая характеристика пациентов	8-13
5.2. Методы исследования	13-14
5.3. Схема исследования	14-15
5.4. Критерии оценки эффективности препарата	16
6. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	17-23
6.1. Динамика психопатологических, соматовегетативных, неврологических нарушений	17-18
6.2. Динамика биохимических показателей	18-20
6.3. Количественный анализ рецидивов	20-23
7. ОБСУЖДЕНИЕ	24
8. ЛИТЕРАТУРА	24

1. ВВЕДЕНИЕ

1.1. Проблема ремиссии в клинике алкогольной зависимости

Чрезвычайная распространенность алкоголизма и все еще недостаточная эффективность противоалкогольной терапии придают новым исследованиям клиники и терапии этого заболевания первостепенное значение. При этом наиболее актуальными являются проблемы профилактики рецидивов и тесно с ними связанные вопросы динамики развития ремиссий, которые могут рассматриваться как субклиническое связующее звено «аддиктивного цикла» (рецидив – ремиссия – рецидив) (К.Криспин-Ехнер, 1991).

Ремиссия является таким этапом болезни, когда ее проявления в значительной мере или полностью исчезают, но сохраняется возможность их возникновения при соответствующих условиях (Г.В.Зеневич, 1984). Ремиссия – это динамическое состояние, на разных этапах которого наблюдаются те или иные проявления синдрома патологического влечения (СПВ), аффективные колебания, дизэнцефалоподобные кризы, невротические состояния и т.д. Любое ухудшение состояния в ремиссии чревато возникновением рецидива. Готовность к рецидиву в своей основе отражает недостаточность или неустойчивость компенсаторных возможностей больного на клиническом, личностном и социальном уровнях.

Анализируя особенности становления ремиссии, О.Ф.Ерышев с соавт. (1993) отмечает, что, независимо от индивидуальных особенностей течения болезни, этапы течения ремиссии очерчены во времени и имеют ряд присущих им свойств, позволяющих говорить об этапности ремиссий. О.Ф.Ерышев с соавт. (1990, 1993, 2002) выделяют три этапа течения ремиссии при алкогольной зависимости: этап становления ремиссии (начинается через 1 – 2 недели после прекращения употребления алкоголя и длится 3 – 4, до 6 мес.), этап стабилизации ремиссии (длится до 1 года и более) и этап сформированной ремиссии с различной степенью компенсации (устойчивости по отношению к биологическим, психологическим и социальным нагрузкам). Каждому из этих этапов, как считают авторы, свойственны определенные факторы, способствующие возникновению рецидивов. На первом этапе ведущее значение имеют биологические факторы (психопатологические проявления, в первую очередь ПВА, аффективные нарушения – дисфория, тревога, а также факт лечения психотропными средствами). Для прогноза этапа стабилизации ремиссии более значимыми оказываются личностно-психологические влияния (изменения личности, степень выраженности тревоги, отношение пациента к различным видам терапии, его установки и т.д.). На этапе сформированной ремиссии важное прогностическое значение приобретают факторы адаптации, установок (социальные).

Наркологи прилагают значительные усилия к изучению проблемы ремиссий, считая ее крайне важной для разработки лечебно-восстановительных мероприятий с пациентами, про-

шедшими курсом противоалкогольной терапии, ориентирующей пациента на длительное воздержание от алкоголя. Как показывает опыт наркологической практики, прекращение злоупотребления ПАВ, произошедшее в результате лечения или самопроизвольно, является только началом сложного процесса лечения болезней зависимости. Дальнейшее проведение лечебно-восстановительных мероприятий в ремиссии, направленных на сохранение ее устойчивости, является весьма сложной и ответственной задачей.

1.2. Использование сенсibilизирующих средств в лечении алкоголизма

С целью профилактики возобновления употребления алкоголя в программах курсового медикаментозного лечения алкогольной зависимости активно используются сенсibilизирующие к алкоголю средства. К ним относятся дисульфирам (тетурам, антабус, эспераль), цианамид (темпозил, колме), метронидазол (трихопол, флагил), фуразолидон. Все они в той или иной мере создают физическую непереносимость алкоголя, связанную с нарушением его метаболизма и с появлением в крови токсичных продуктов неполного распада алкоголя. Тем самым образуется "химическое препятствие" дальнейшему потреблению алкоголя.

При наличии серьезного отношения к лечению, в тех случаях, когда больной имеет внутреннюю установку на трезвость и внешний социальный контроль, при отсутствии противопоказаний (поражения паренхиматозных органов, полиневриты, анемия, лейкопения, ИБС, острые и хронические инфекции, астматический бронхит, бронхиальная астма, органические поражения мозга, эндокринные заболевания, перенесенные в прошлом психозы) аверсионные методы лечения оказывают существенную помощь для становления и поддержания ремиссии алкоголизма.

Фармакологическое действие *тетурама* заключается в торможении активности альдегиддегидрогеназы – фермента, разрушающего ацетальдегид, который является промежуточным продуктом метаболизма алкоголя и обладает токсическими свойствами. После 3 и более дней приема тетурама в случае употребления алкоголя уровень ацетальдегида в крови в течение 10-20 минут возрастает в 5-10 раз, и возникает тягостная тетурам-алкогольная реакция (она впервые была случайно описана в 1937 году, а для лечения алкоголизма стала использоваться с 1948 года), которая свидетельствует о непереносимости алкоголя: тахикардия; ощущения затруднения дыхания, пульсации и напряжения в голове, тяжести в области сердца; гиперемия с цианотичным оттенком и одутловатость лица; повышение, а затем падение артериального давления, нередко с возникновением коллаптоидного состояния, иногда с рвотой. При всех предосторожностях, тетурам-алкогольная реакция представляет собой состояние интоксикации, небезразличное для организма больного и чреватое осложнениями (ас-тения, снижение половой потенции, полиневропатии, гепатиты, психозы). Тетурам назначают

по 0,25 2 раза в день в течение 2 недель, а затем суточная доза снижается до 0,25. По истечении месяца в дальнейшем делаются 10-20-дневные перерывы либо, наоборот, дозу временно повышают - в зависимости от ситуации (праздники и т.п.) и состояния больного.

Существенно более безопасным является комбинированный препарат *лидевин*, содержащий дисульфирам (0,05), а также витамины группы В – никотинамид (0,0003) и аденин (0,0005). Этот препарат, обеспечивая клинически выраженную негативную психофизиологическую реакцию на прием даже небольших доз алкоголя, обладает минимальными побочными эффектами.

В настоящее время достаточно широко применяется лечение алкоголизма путем имплантации под кожу депо-препарата дисульфирама – "*эсперал*". Этот прием позволяет преодолеть непостоянство установок больного на трезвость и предупредить нарушения режима регулярного приема дисульфирама внутрь. В результате постепенного рассасывания этого депо создается относительно постоянная концентрация дисульфирама в крови.

Аналогично дисульфираму действует на метаболизм алкоголя *цианамид*. Прием алкоголя на фоне лечения этим препаратом вызывает даже более быструю реакцию, чем при лечении дисульфирамом. Но главное преимущество цианамида перед дисульфирамом заключается в его более низкой собственной токсичности и в большей специфичности действия: в отличие от дисульфирама, он тормозит только альдегиддегидрогеназу и не влияет на другие ферменты, в частности, на дофамин-бета-гидроксилазу. Кроме того, если дисульфирам достигает пика своей концентрации в крови через 12 часов после приема и сохраняется там в течение нескольких дней, то цианамид дает пик концентрации уже через 1 час и остается в крови 1 сутки. Все это делает его более предпочтительным для срочной профилактики "срывов" в рискованных ситуациях – в качестве средства "скорой помощи". Побочным эффектом цианамида является подавление функции щитовидной железы, что необходимо учитывать при определении противопоказаний к назначению.

Метронидазол, также используемый в качестве средства "сенсibilизации" к алкоголю, менее токсичен, чем тетурам, и потому не требует особых предосторожностей. Его назначают по 0,75 г 3 раза в день в течение 2-3 недель. При этом в ряде случаев возникает отвращение к алкоголю либо только подавляется влечение к нему.

Наконец, в качестве средства аверсионной терапии путем "сенсibilизации" к алкоголю применяется *фуразолидон*. Назначаемый в суточной дозе 0,6-0,8 г (в 3 приема), этот препарат через 7-10 дней у большинства больных вызывает непереносимость спиртного: при приеме 40-80 мл водки возникают гиперемия лица и шеи, сердцебиение, одышка, головная боль и другие расстройства, характерные для тетурам-алкогольных реакций; больные обнаруживают, что вкус спиртного становится отвратительным. Для поддерживающего лечения фуразолидон назначают

в меньших дозах - 0,5 г в сутки.

1.3. Фармакологическая характеристика препарата Колме

Особое внимание врачей практиков привлекает сенсibiliзирующий к алкоголю препарат *Колме*.

Колме (Cianamid) – специфическое противоалкогольное средство. Подобно дисульфираму, препарат подавляет активность ацетальдегиддегидрогеназы, принимающей участие в двухзвенном окислительном метаболизме этанола: этанол \longrightarrow ацетальдегид \longrightarrow ацетат (уксусная кислота).

При достаточных плазменных концентрациях алкоголя угнетение окисления ацетальдегида в ацетат приводит к ретенции ацетальдегида, оказывающего токсическое влияние и вызывающего тягостные ощущения при фармакологическом действии алкоголя. "Ацетальдегидный синдром", продолжительность которого при приеме Колме в среднем составляет 12 ч, характеризуется усилением процессов перекисного окисления, резким возрастанием плазменной концентрации адреналина, что обусловлено угнетением активности дофамин- β -гидроксилазы. У больных возникает одышка, иногда боль в области сердца, головная боль, тахикардия, повышение АД, тошнота, ощущение жара, "пульсация" в голове и шее, выраженная гиперемия кожных покровов, обильное потоотделение, эмоциональное напряжение, физиогенный страх.

Колме наряду с дисульфирамом и препаратами сходного действия используются в наркологической практике для снижения переносимости алкоголя путем "метаболической блокады", он может применяться в программах УРТ и превентивной терапии алкоголизма. Отрицательные ощущения делают чрезвычайно неприятным употребление алкоголя после приема Колме. Это приводит к условно-рефлекторному отвращению к вкусу и запаху спиртных напитков. Препарат, как правило, хорошо переносится, если не употребляется алкоголь. Сенсibiliзирующее действие Колме на алкоголь проявляется раньше (примерно через 45 – 60 мин) и длится меньше (около 12 часов), чем воздействие дисульфирама. Кроме того, в отличие от дисульфирама, Колме не обладает гипотоническим эффектом, общая токсичность препарата существенно меньше, чем у дисульфирама.

С учетом токсических реакций, возникающих при накоплении ацетальдегида, лечение Колме назначают в случае неэффективности альтернативных терапевтических подходов, при отсутствии декомпенсации соматических и неврологических нарушений под тщательным врачебным наблюдением и лабораторным контролем. Противопоказаниями к применению Колме являются тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, гипертиреоз, сахарный диабет, повышенная судорожная готовность, недостаточность функций печени и почек. При длительном приеме рекомендуется контролировать функции щитовидной железы не реже, чем

раз в полгода.

Препарат назначают внутрь. Рекомендуемая суточная доза составляет 0,036 – 0,075 г. (3 мг в 1 капле, 12 – 25 капель 2 раза в сутки с интервалом в 12 часов).

Прием Колме может сопровождаться сонливостью, мышечной гипотонией; в ряде случаев отмечаются шум в ушах, аллергические реакции; при длительном применении возможны нарушения кроветворения.

Препарат имеет жидкую форму, лишен вкусовых качеств, бесцветен, удобен в использовании. Выпускается в виде 6% р-ра (60 мг в 1 мл) для приема внутрь (3 мг в 1 капле) в ампулах по 15 мл в упаковке по 4 ампулы. Для развития терапевтического эффекта требуется сравнительно небольшая доза препарата (12 – 25 капель 2 раза в день).

В связи с положительным терапевтическим профилем данного препарата в Центре наркологии проведено его сравнительное открытое клинико-катамнестическое исследование.

2. ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью исследования явилось изучение терапевтической эффективности и безопасности применения препарата Колме в комплексном лечении алкогольной зависимости в сравнении с традиционным лечением.

Задачи исследования:

1. Провести клиническое исследование выборки пациентов, соответствующих критериям диагноза по МКБ-10 «алкогольная зависимость»; определить основную и контрольную группы.
2. Определить влияние Колме (в комплексной терапии) на формирование стабильных ремиссий, выявить его роль в профилактике ранних (до 3-х месяцев) рецидивов заболевания. Сравнить с традиционными подходами к терапии (использование психотропной терапии без противоалкогольных средств).
3. Изучить безопасность и переносимость Колме больными с алкогольной зависимостью.
4. Опробовать рекомендуемые и предложить оптимальные терапевтические схемы для больных с зависимостью от алкоголя.

3. ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Вид исследования

Исследование являлось рандомизированным, открытым, сравнительным.

3.2. Клиническая база и длительность исследования

Исследование проводилось в отделении клинической психофармакологии клиники ННЦН Росздрава: ул. Ставропольская, 27, к. 7.

Длительность исследования в общем составила 90 дней (3 месяца).

4. КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ И ИСКЛЮЧЕНИЯ ИЗ ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1. Критерии включения больных в исследование:

- алкогольная зависимость, средняя и конечная стадии; психические и поведенческие расстройства, связанные с алкогольной зависимостью;
- возраст от 25 до 60 лет;
- мужчины.

4.2. Критерии исключения больных из исследования:

- выраженная соматическая и неврологическая патология неалкогольного генеза;
- хронические соматические заболевания в стадии обострения (тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, гипертиреоз);
- пределириозные состояния;
- гиперчувствительность к препарату;
- сочетание алкогольной зависимости с зависимостью от других видов ПАВ;
- участие в клинических исследованиях в течение предшествующих 3-х месяцев;
- повышенная судорожная готовность;
- недостаточность функции печени и почек.

5. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

5.1. Общая характеристика пациентов, участвующих в исследовании

Общее количество больных, принимавших участие в исследовании, составило 60 человек, проходивших стационарный курс лечения в отделении клинической психофармакологии клиники ННЦ наркологии Росздрава.

В начале исследования больные случайным образом делились на 2 группы – основную (32 чел.) и контрольную (28 чел.). Все пациенты были мужского пола, в возрасте от 25 до 60 лет, средний возраст больных в основной группе составил $41,63 \pm 1,35$ года, в контрольной – $38,82 \pm 1,87$. Распределение больных по возрасту представлено в табл.1.

Таблица 1
Распределение больных по возрасту

Возраст	Основная группа		Контрольная группа	
	Абс. число	%	Абс. число	%
25 – 30	2	6,25	8	28,57
31 – 35	10	31,25	4	14,29
36 – 40	6	18,75	6	21,43
41 – 45	2	6,25	3	10,71
46 – 50	3	9,38	2	7,14
51 – 65	9	28,13	5	17,86
Всего	32	100,00	28	100,00

Большинство больных в обеих группах (75,00 % в основной и 71,43 % в контрольной) имели наследственную отягощенность наркологическими заболеваниями (табл.2), при этом значительно чаще встречался алкоголизм отца или родственников по отцовской линии.

Таблица 2

Данные о наследственной отягощенности пациентов исследуемых групп

Наследственность	Основная группа		Контрольная группа	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Отягощена	24	75,00	20	71,43
Не отягощена	8	25,00	8	28,57
Всего	32	100,00	28	100,00

В обеих группах преобладали работающие лица (75,00 % в основной и 57,14% в контрольной), из них основная часть занималась физическим трудом (табл.3).

Таблица 3

Профессиональная занятость больных

Характеристики	Основная группа		Контрольная группа	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Работающие	24	75,00	16	57,14
-физический труд	18	56,25	10	35,71
-интеллектуальный труд	6	18,75	6	21,43
Неработающие	8	25,00	12	42,86
Всего	32	100,00	28	100,00

Диагностика осевых синдромов зависимости проводилась согласно диагностическим критериям МКБ-10. Соответственно критериям включения, выборка была представлена больными со средней (II, II – III) и конечной (III) стадиями алкогольной зависимости.

18 человек основной и 11 – контрольной групп стационарировались повторно (56,25% и 39,29% соответственно), впервые поступили в стационар 14 пациентов основной и 17 – контрольной групп (43,75% и 60,71%).

Длительность заболевания в представленной выборке варьировала от 5 до 40 лет (средняя его длительность в основной группе составила $19,13 \pm 1,20$, в контрольной – $15,86 \pm 1,69$ лет).

Преобладающей формой злоупотребления алкоголем в обеих группах являлась псевдозапойная: она диагностировалась у 14 пациентов основной (43,75%) и у 14 пациентов контрольной групп (50,00 %) (табл. 4).

Таблица 4
Форма злоупотребления алкоголем

Характеристики	Основная группа		Контрольная группа	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Псевдозапой	14	43,75	14	50,00
Постоянная на фоне высокой толерантности	12	37,50	7	25,00
Постоянная на фоне низкой толерантности	0	0	1	3,57
Переменяющаяся	6	18,75	6	21,43
Всего	32	100,00	28	100,00

У большинства пациентов (18 человек основной группы и 18 контрольной, 56,25% и 64,29%, соответственно) темп прогрессивности заболевания был квалифицирован как средний. В остальных случаях темп заболевания был высокопрогрессивным, у 1 пациента контрольной группы – низким (табл. 5).

Таблица 5
Темп прогрессивности заболевания

Характеристики	Основная группа		Контрольная группа	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Высокий	14	43,75	9	32,14
Средний	18	56,25	18	64,29
Низкий	0	0	1	3,57
Всего	32	100	28	100

Толерантность на момент обследования составляла в среднем от 0,5 до 2 л крепких спиртных напитков.

Алкогольные изменения личности диагностировались у большинства пациентов (у 30 пациентов основной и у 25 – контрольной групп, 93,75% и 89,29% соответственно) (табл.6)

Таблица 6

Алкогольные изменения личности

Алкогольные изменения личности	изменения	Основная группа		Контрольная группа	
		Абс. число	%	Абс. число	%
Заострение преморбидных особенностей	особенно-	20	62,50	17	60,71
Алкогольная деградация		10	31,25	8	28,57
Отсутствовали		2	6,25	3	10,71
Всего		32	100	28	100

Социальные последствия алкоголизма (потеря работы, конфликты в семье, развод и т.д.) также имели место в большинстве случаев: у 22 пациентов основной и у 22 – контрольной групп (68,75% и 78,57% соответственно), отсутствовали у 10 человек в основной группе и у 6 в контрольной (31,25% и 21,43%) .

У всех больных имелись соматические хронические заболевания, обусловленные длительной интоксикацией алкоголем (вне обострения): чаще других диагностировались алкогольная болезнь печени (хронический токсический стеатогепатит), миокардиодистрофия, артериальная гипертензия. У многих больных выявлялись признаки энцефалопатии, в основном средней степени тяжести, чаще токсического генеза.

У всех больных при поступлении выявлялась гиперферментемия, свидетельствующая о токсическом поражении печени. Так, в основной группе показатель АсАТ в среднем составил $89,31 \pm 6,93$, в контрольной группе – $92,00 \pm 3,81$, АлАТ – $84,25 \pm 6,41$ в основной группе и $82,57 \pm 10,35$ в контрольной.

Таким образом, по возрастным, основным социально-демографическим и клинико-динамическим показателям группы существенно не различались.

Алкогольный абстинентный синдром (ААС) протекал с типичными для него соматовегетативными, неврологическими и психопатологическими расстройствами (табл.7). Степень тяжести ААС в большинстве случаев была квалифицирована как средняя (20 пациентов основной группы и 24 контрольной – 62,50 % и 85,71 % соответственно (табл.7).

Таблица 7

Степень тяжести алкогольного абстинентного синдрома

Степень тяжести ААС	Основная группа		Контрольная группа	
	Абс. число	%	Абс. число	%
легкая	2	6,25	0	0
средняя	20	62,50	24	85,71
тяжелая	10	31,25	4	14,29
Всего	32	100,00	28	100,00

Длительность абстинентного синдрома составляла от 3-5 до 14 дней. Соматовегетативные нарушения были представлены гипергидрозом, бледностью либо гиперемией лица, жаждой, диспепсическими нарушениями, болями в области сердца, колебаниями АД, тахикардией, в ряде случаев – субфебрильным повышением температуры тела. Из аффективных расстройств преобладали снижение настроения, раздражительность, тревога, внутреннее напряжение, эксплозивность, эмоциональная лабильность, чувство вины, нарушения сна. Неврологические расстройства проявлялись генерализованным тремором, нистагмом, нарушениями при выполнении координаторных проб, шаткостью походки (табл.8).

Таблица 8

Клинические проявления алкогольного абстинентного синдрома

Характеристики ААС	Основная группа		Контрольная группа	
	Абс. число	%	Абс. число	%
1.С астено-вегетативными расстройствами	2	6,25	0	0
2.С преобладанием неврологических и соматовегетативных расстройств	20	62,50	15	53,57
3. С преобладанием психических расстройств:	10	31,25	13	46,43
а) снижение настроения с оттенком тревоги	5	15,63	6	21,43
б) дисфория, раздражительность, эксплозивность	5	15,63	7	25,00
в)с обратимыми психоорганическими расстройствами	0	0	0	0
Всего:	32	100,00	28	100,00

В постабстинентном состоянии (период после купирования ААС до 3 - 4-х недель воздержания от употребления алкоголя) наиболее частыми были астенические проявления (повышенная утомляемость, вялость, снижение работоспособности). Имели место также различные аффективные нарушения: сниженный фон настроения, тревожность, раздражительность, дисфория, склонность к частой смене настроения, связанные, чаще всего, с обострением патологического влечения к алкоголю. Сохранялись мнестические нарушения, вегетативная дисфункция, расстройства сна (трудности засыпания, поверхностный сон, частые пробуждения).

Этап становления ремиссии (от 4-х недель до 3-х месяцев применительно к данному исследованию) диагностировался при условии, что больной в течение наблюдаемого периода времени полностью воздерживается от употребления алкоголя и других психоактивных веществ. Понятно, что все расстройства, свойственные алкоголизму – первичное и вторичное патологическое влечение, измененная толерантность, потеря контроля, абстинентный синдром, – в ремиссии сохраняются в латентном состоянии. Степень риска развития рецидива на этом этапе зависит как от биологических (клинические характеристики болезни, поддерживающее лечение), так и от личностных и социально-психологических факторов.

5.2. Методы исследования

Основными методами исследования являлись клинико-психопатологический, катамнестический, статистический.

Клиническое исследование препарата Колме проводилось с использованием специально разработанного протокола, максимально отвечающего международным требованиям GCP (качественной клинической практики). Протокол включал сведения о социальном статусе больных, клинико-динамических характеристиках заболевания, результатах обследования физического и психического состояния, данных лабораторных анализов в динамике. Подробно были представлены сведения об объеме проводимой терапии.

При оценке спектра терапевтической активности препарата использовались специально разработанные в ННЦ наркологии шкалы динамики психопатологических, неврологических, соматовегетативных расстройств в абстинентном состоянии, в постабстинентном периоде, на этапе формирования ремиссии. Оценка состояния по данным шкалам производилась по 4-х бальной системе, где 0 баллов – отсутствие симптома, 1 – слабо выраженный, 2 – средне выраженный и 3 – значительно выраженный. Различия средних величин, а также корреляционные связи признавались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Оценка безопасности действия препарата производилась с учетом динамики лабораторных показателей (АЛТ, АСТ).

Кроме того, использовалась шкала общего клинического впечатления. На всем протяжении лечения производилась оценка побочных явлений препарата, проводился количественный анализ рецидивов.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась в программе SPSS for Windows 11.5, а также Microsoft Excel 2000. В связи с поставленными задачами проводилось внутригрупповое и межгрупповое сравнение. В абстинентном, постабстинентном состояниях и на этапе становления ремиссии проверялась достоверность изменений психопатологических, неврологических, соматовегетативных расстройств, биохимических показателей, а также оценивалось количество ремиссий и рецидивов под влиянием комплексной фармакотерапии с

включением препарата Колме в сравнении с комплексной традиционной фармакотерапией.

Таблица 9

Схема обследования пациентов

Дни лечения	0	10	30	60	90
Схема обследования					
1. Шкала оценки психопатологических проявлений в постабстинентном состоянии ремиссии	+	+	+	+	+
2. Шкала оценки соматовегетативных проявлений в постабстинентном состоянии	+	+	+		
3. Шкала оценки неврологических проявлений в постабстинентном состоянии	+	+	+		
4. Шкала общего клинического впечатления		+	+	+	+
4. Биохимические показатели: АЛТ, АСТ	+		+		
5. Побочные явления		+	+	+	+
6. Количественная оценка рецидивов		+	+	+	+

5.3. Схема исследования

Лечение было комплексным, включало в ААС проведение стандартных дезинтоксикационных мероприятий, в дополнение к ним в первые 5-7 дней назначались транквилизаторы (реланиум – до 20 мг в сутки, феназепам – до 6 мг в сутки), применялись антиконвульсанты (финлепсин – до 400 мг в сутки). В постабстинентном состоянии и в ремиссии в терапевтических программах применялись антидепрессанты (амитриптилин до 75 мг в сутки, леривон – до 90 мг, ципралекс до 20 мг, ремерон до 30 мг и пр.), дневные транквилизаторы (грандаксин до 150 мг в сутки и др.). При утяжелении состояния, как правило, связанном с актуализацией патологического влечения к алкоголю, назначались нейролептики. Предпочтение отдавалось малым дозам нейролептиков-антипсихотиков (галоперидол до 10 мг, трифтазин до 15 мг, этаперазин до 40 мг, рисполепт до 4 мг), в вечернее время назначались (короткими курсами) препараты с седативным действием (тизерцин до 50 мг, неулептил до 10 мг). Назначение нейролептических препаратов всякий раз тщательно обосновывалось и производилось лишь в тех случаях, когда избежать их использования в терапевтических программах не представлялось возможным. Кроме того, все пациенты получали терапию ноотропами, вита-

минами, гепатотропами. На всем протяжении стационарного лечения проводилась индивидуальная рациональная психотерапия. Терапевтические схемы были максимально стандартизованы, не отличались по своим подходам в основной и контрольной группах. Различия наблюдались лишь в индивидуальных дозах назначаемых препаратов (табл.10).

В обеих группах не проводились психотерапевтические «запретительные» процедуры.

Таблица 10

Комплексная фармакотерапия, используемая на различных этапах заболевания

Основная группа	Контрольная группа
Абстинентный синдром	
1. Стандартная инфузионная терапия (NaCl 0,9% до 1200 ml + MgSO ₄ 25% до 30 ml + Vit B ₁ /B ₆ до 10 ml + KCl 10% до 10ml + Phenazepam 0,1% / Relii 0,5% до 4 ml) 2. Т. Phenazepam 0,0005: до 2-4 mg в сутки 3. Т. Finlepsini 0,2: 200-400 mg в сутки	1. Стандартная инфузионная терапия (NaCl 0,9% до 1200 ml + MgSO ₄ 25% до 30 ml + Vit B ₁ /B ₆ до 10 ml + KCl 10% до 10ml + Phenazepam 0,1% / Relii 0,5% до 4 ml) 2. Т. Phenazepam 0,0005: до 2-4 mg в сутки 3. Т. Finlepsini 0,2: 200-400 mg в сутки
Постабстинентное состояние и формирование ремиссии	
Т. Finlepsini 0,2: 200-400 mg в сутки	Т. Finlepsini 0,2: 200-400 mg в сутки
Т. Lerivoni 0,03: 30-90 mg в сутки	Т. Lerivoni 0,03: 30-90 mg в сутки
Т. Amitriptulini 0,025: 50-75 mg в сутки	Т. Amitriptulini 0,025: 50-75 mg в сутки
Т. Remeroni 0,03: 15-30 mg в сутки Колме по 12 – 25 капель 1 – 2 раза в сутки	Т. Remeroni 0,03: 15-30 mg в сутки
Общая длительность приема комплексной фармакотерапии – 90 дней	

Колме назначался в основной группе после купирования явлений ААС (в среднем на 10-й день терапии) на фоне базисной стандартной терапии. В стационарных условиях пациенты принимали препарат под контролем медсестер по 12 капель (36 мг) 1 раз в день утром. В амбулаторных условиях (этап формирования ремиссии) контроль над приемом препарата осуществлялся близкими родственниками больных, доза препарата составляла 12 – 25 капель 1 – 2 раза в день (суточная доза 36-75 мг).

В контрольной группе проводилось только базисное лечение. На этапе становления ремиссии пациенты этой группы в ряде случаев получали поддерживающее лечение, но в ее составе не принимали никаких сенсibiliзирующих средств.

Обследование больных осуществлялось в день поступления (0 день), в постабстинентном состоянии – на 10-й и 30-й дни лечения; в ремиссии – на 60-й и 90-й дни лечения.

Лабораторные анализы брались в день поступления (до начала проведения терапии) и на 28-30-й дни терапии.

5.4. Критерии оценки эффективности препарата

Эффект признавался хорошим, если:

- в основной группе наблюдалось достоверно меньшее количество рецидивов по сравнению с контрольной за весь период исследования;
- наблюдались стабилизация или улучшение биохимических показателей на фоне приема Колме;
- отсутствовали выраженные побочные эффекты, осложнения, серьезные нежелательные реакции на фоне приема Колме.

6. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

6.1. Динамика психопатологических, соматовегетативных, неврологических нарушений

В основной группе исследование продолжили 31 человек, поскольку одному из пациентов в связи с возникшими побочными явлениями (о чем будет сказано позже) препарат был заменен на дисульфирам.

Оценка динамики психопатологических, соматовегетативных и неврологических нарушений у пациентов основной и контрольной групп выявила достоверное снижение степени их выраженности внутри групп в результате проводимого комплексного лечения (табл. 11 – 13).

Таблица 11

Динамика психопатологических нарушений в исследуемых группах

Группы	Дни терапии				
	0	10	30	60	90
Основная	19,56±0,90	9,67± 0,94*	2,50±0,34*	0,10±0,04*	0±0*
Контрольная	19,93±0,94	10,70±1,31*	2,94±0,98*	0,12±0,05*	0±0*

Примечание: результаты представлены по схеме: среднее значение ± стандартное отклонение

* $p < 0,05$: внутригрупповая динамика, сравнение с предыдущим обследованием

** $p < 0,05$: достоверные различия между основной и контрольной группами

Таблица 12

Динамика соматовегетативных расстройств в исследуемых группах

Группы	Дни лечения		
	0	10	30
Основная	12,63±0,86	2,60±0,47*	0,89±0,13*
Контрольная	13,46±0,70	4,21±0,75*	1,65±0,37*

Примечание: см. табл. 11

Таблица 13

Динамика неврологических расстройств в исследуемых группах

Группы	Дни лечения		
	0	10	30
Основная	8,50±0,51	2,20±0,38*	0,36±0,09*
Контрольная	7,89±0,42	3,37±0,51*	0,88±0,28*

Примечание: см. табл. 11

Как видно из представленных данных, при сравнении групп между собой нами не обнаружено достоверных различий по указанным параметрам, что свидетельствует о том, что применение Колме в комплексных лечебных программах существенно не влияет на динамику психопатологических, соматовегетативных, неврологических проявлений в рамках постабстинентного состояния и на этапе становления ремиссии. Нормализация состояния пациента происходит под влиянием базисной терапии и психотерапевтического воздействия на различных этапах лечения.

6.2. Динамика биохимических показателей

Далее представлены результаты анализа состояния печеночных ферментов в основной и контрольной группах. Как отмечалось нами ранее, в начале лечения у большинства пациентов имела место гиперферментемия. К концу стационарного курса лечения происходила относительная нормализация показателей АСТ и АЛТ (табл.14, 15, рис.1, 2)

Таблица 14

Динамика биохимических показателей у пациентов исследуемых групп

Группы	АСТ		АЛТ	
	0	30	0	30
Основная группа, МЕ/л	89,31±6,93	38,11±2,35*	84,25±6,41	52,89±3,25*
Контрольная группа, МЕ/л	92,00±3,81	52,43±7,02*	82,57±10,35	61,18±3,37*

Примечание: см. табл. 11

Таблица 15
Количество пациентов основной и контрольной групп с повышенными по сравнению с нормой показателями АСТ и АЛТ

Группы	АСТ		АЛТ	
	0	30	0	30
Основная группа, чел.	24 (77,42 %)	7 (22,58 %)*	27 (87,10 %)	14(45,16%)*
Контрольная группа, чел.	15 (53,57 %)	7 (25,00 %)*	20 (71,43 %)	16 (57,14 %)

Примечание: * $p < 0,05$: внутригрупповая динамика, сравнение с предыдущим обследованием

** $p < 0,05$: достоверные различия между основной и контрольной группами

Рисунок 1

Динамика уровня АСТ у пациентов исследуемых групп

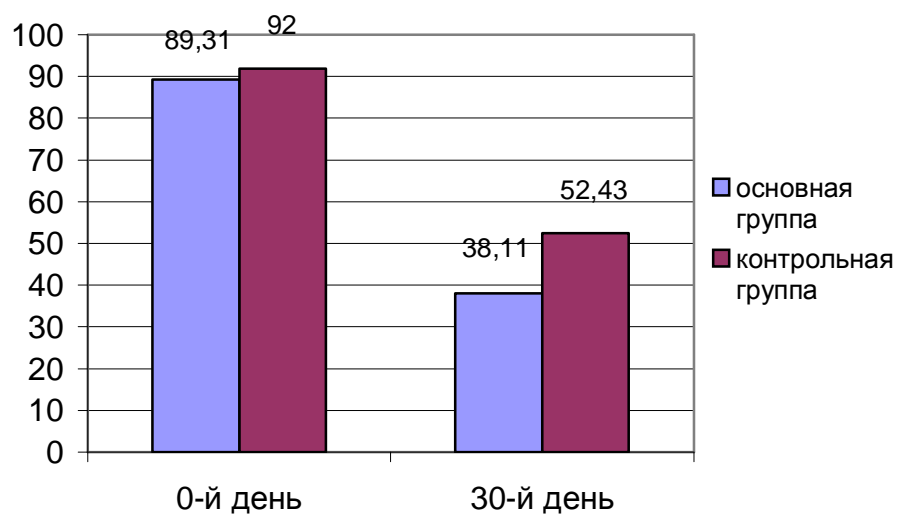
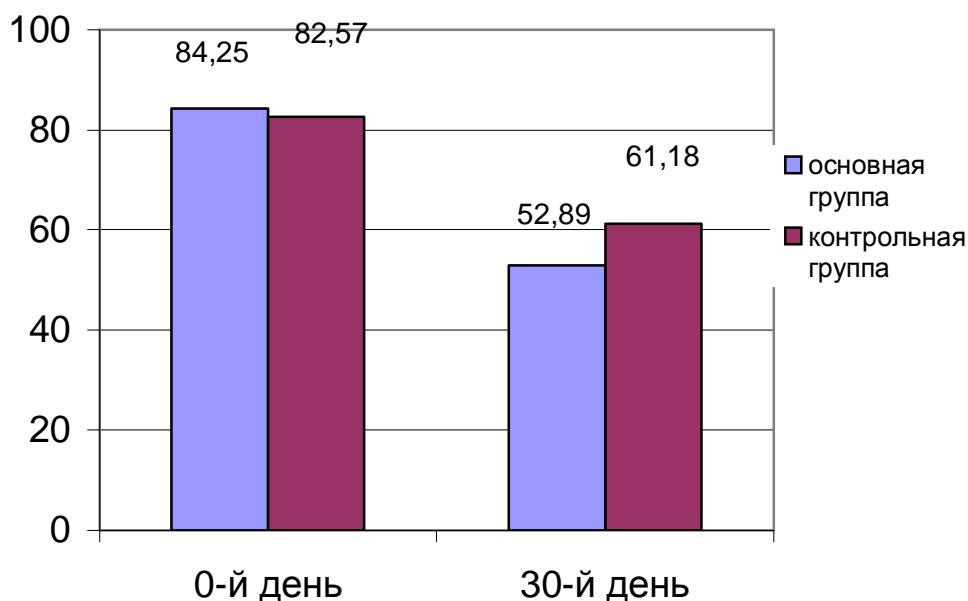


Рисунок 2

Динамика уровня АЛТ у пациентов исследуемых групп



Как видно из представленных данных, под влиянием комплексного лечения в группах происходило достоверное снижение показателей печеночных ферментов. При этом достоверных различий уровня ферментов между группами не выявлено, что свидетельствует о том, что применение Колме существенно не влияет на динамику биохимических показателей. Нормализация биохимических показателей происходит благодаря проводимому базовому лечению, стандартному в обеих группах. Применение Колме, таким образом, не ухудшает функции печени и является безопасным для состояния пациентов.

6.3. Количественный анализ рецидивов

В основной группе у 21 пациента (67,74 %) имела место ремиссия на протяжении всего срока исследования. Большинство этих больных (17 чел.) прошли исследование без срывов, не отмечалось даже однократного употребления алкоголя

Единичное употребление алкоголя имело место у 4 пациентов основной группы (12,90 %), причем у всех – в течение месяца после выписки. Употребление алкоголя на фоне приема Колме сопровождалось следующими эффектами: спустя 15 – 20 мин. после употребления алкоголя у пациентов появлялись чувство стесненности в груди, одышка, учащенное сердцебиение, перебои в работе сердца, тошнота, рвота, диарея, дрожь, резкое покраснение лица, повышенная потливость, резкая слабость, ощущение распираания в голове, у некоторых резко снижалось артериальное давление, появлялась головная боль. Возникали острое чувство страха смерти, тревога, двигательное беспокойство. При этом опасных нарушений со стороны сердечно-сосудистой, пищеварительной, дыхательной, эндокринной систем не отмечалось. Выраженная

реакция длилась около часа, указанные расстройства в большинстве случаев не требовали медикаментозной коррекции и в дальнейшем самостоятельно купировались в течение дня (до 12 часов), наиболее длительно сохранялась астеническая симптоматика. После нормализации состояния пациенты на следующий день продолжали прием Колме и воздерживались от употребления алкоголя, боясь повторения подобных реакций. Все они вошли в группу лиц с ремиссией.

В 10 случаях в основной группе (32,26 %) был отмечен рецидив заболевания, из них 4 пациента возобновили прием алкоголя в течение месяца после выписки, 2 – на втором месяце и 4 – на третьем месяце амбулаторного лечения. Большинство из них отказывались от приема Колме за некоторое время до срыва (оказывались без должного контроля со стороны родственников, отказывались от поддерживающего лечения по разным причинам, чаще под влиянием стрессовых событий), при этом, если последний прием Колме происходил хотя бы за день до срыва, неприятных явлений не возникало. Несколько пациентов категорически отказывались продолжать прием Колме сразу после первой пробы алкоголя на фоне сенсibiliзирующей терапии (после ликвидации неприятных ощущений и нормализации состояния продолжали алкоголизироваться). В ряде случаев препарат давали родственники больных без их ведома. Пациенты после срыва ежедневно возобновляли прием алкоголя, невзирая на тяжелые реакции. Нескольким из них требовался вызов скорой медицинской помощи, проводилось симптоматическое лечение. Родные, испугавшись за здоровье пациентов, прекращали терапию Колме, и возникал рецидив заболевания. Эти больные отличались особенно сильным, некорректируемым патологическим влечением к алкоголю, отсутствием инстинкта самосохранения, страха за свое здоровье. Все они имели неоднократные запретительные процедуры и крайне короткие терапевтические ремиссии в анамнезе (табл.16).

Таблица 16
Количественный анализ рецидивов в основной группе

Характеристика	Этап становления ремиссии, дни			Всего	
	30	60	90	Абс. число	%
Воздержание (ремиссия)	21			21	67,74
Единичное употребление алкоголя	4	0	0	4	12,90
Рецидив	4	2	4	10	32,26

В контрольной группе больше половины пациентов (17 человек – 60,71 %) за время исследования вернулись к употреблению алкоголя. Из них 13 больных запили в течение месяца (причем 6 из них – сразу после выписки), 1 – на 2-м месяце, 3 – на третьем месяце амбулаторного лечения (табл.). Единичных проб алкоголя в этой группе не наблюдалось, поскольку первая же выпивка приводила к срыву ремиссии. Воздерживались от употребления алкоголя в течение

всего времени исследования 11 пациентов контрольной группы (39,29 %) (табл.17).

Таблица 17
Количественный анализ рецидивов в контрольной группе

Характеристика	Этап становления ремиссии, дни			Всего	
	30	60	90	Абс. число	%
Воздержание (ремиссия)	11			11	39,29
Единичное употребление алкоголя	0	0	0	0	0
Рецидив	13	1	3	17	60,71

Сравнение качества ремиссий и количества рецидивов в основной и контрольной группах показало достоверно большее количество ремиссий в основной группе (67,74 % в основной и 39,29 % в контрольной, $p < 0,05$), и, соответственно, достоверно меньшее количество рецидивов (табл.18, рис.3). Кроме того, как следует из приведенных выше данных, в контрольной группе большинство пациентов возобновили прием алкоголя в первый же месяц после выписки (рецидив на первом месяце у 13 пациентов, 46,43 %), в то время как в основной группе в течение месяца после выписки рецидив заболевания случился лишь у 2-х пациентов (6,45 %, $p < 0,05$). Единичное употребление алкоголя имел место лишь в основной группе, неприятные явления совместного приема Колме и алкоголя заставляли пациентов впоследствии воздерживаться от спиртного, в то время как в контрольной группе отсутствовали сдерживающие факторы, и любое употребление алкоголя приводило к срыву ремиссии.

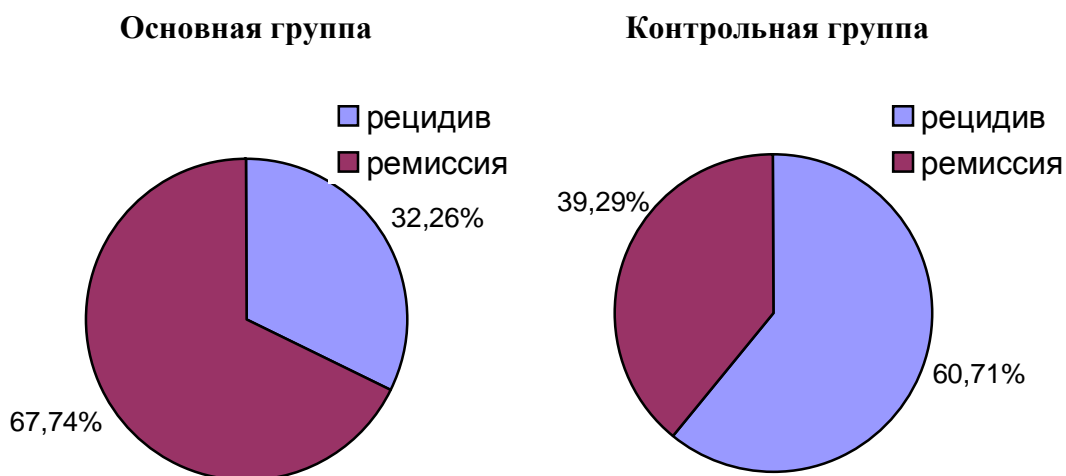
Таблица 18
Сравнительная оценка качества ремиссии у пациентов основной и контрольной групп

Характеристика	Основная группа		Контрольная группа	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Воздержание (ремиссия)	21	67,74	11	39,29*
Единичное употребление алкоголя	4	12,90	0	0*
Рецидив	10	32,26	17	60,71*
Всего	31	100,00	28	100,00

Примечание: * - $p < 0,05$: достоверные различия между основной и контрольной группами

Рисунок 3

Сравнительная оценка количества пациентов с ремиссией в исследуемых группах



В ходе проводимого лечения у одного пациента основной группы в стационаре на 5-й день приема Колме (доза 12 капель однократно утром) возникли побочные явления в виде тошноты, неприятных ощущений в эпигастральной области, которые длились в течение 3 – 4 часов и прошли самостоятельно, без дополнительной медикаментозной коррекции. В последующие 5 дней пациент продолжал принимать Колме, но всякий раз указанные неприятные явления возобновлялись, в связи с чем препарат был заменен на дисульфирам. У остальных больных при приеме Колме практически не возникало осложнений, все они хорошо переносили назначенную терапию.

7. ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное клиническое исследование препарата Колме показало его хорошую эффективность в комплексном лечении больных с алкогольной зависимостью на этапе формирования ремиссии. Применение Колме позволило значительно снизить количество ранних рецидивов и, соответственно, улучшить качество ремиссии.

Колме хорошо сочетался с психофармакологическими и другими препаратами, не усиливая и не ослабляя их действия, не оказывал угнетающего влияния на общее (психофизическое) состояние пациентов. Прием препарата при рекомендуемом режиме дозирования не вызывал ухудшения функций печени или каких либо других значительных побочных эффектов.

Колме существенно не влиял на динамику психопатологических, соматовегетативных и неврологических нарушений в структуре постабстинентного состояния и на этапе формирования ремиссии, однако способствовал стабилизации состояния пациентов благодаря улучшению качества ремиссий.

Полученные результаты позволяют рекомендовать использование Колме как эффективного и безопасного лекарственного средства в комплексных терапевтических программах наряду с использованием психофармакологического и психотерапевтического лечения как в стационарной, так и в амбулаторной практике.

8. ЛИТЕРАТУРА

1. Альтшулер В.Б. Фармакотерапия в клинике алкоголизма // Руководство по наркологии / Под ред. Н.Н.Иванца. – М.: ИД Медпрактика-М, 2002. – С. 25 – 38.
2. Ерышев О.Ф., Рыбакова Т.Г., Шабанов П.Д. Рук-во для врачей: Алкогольная зависимость (формирование, течение, противорецидивная терапия). – С-Пб. – ЭЛБИ-СПб. – 2002. – с.4-37, 98-102, 103-147, 154-168.
3. Ерышев О.Ф. Дисс. д.м.н. в виде научного доклада: Этапы течения ремиссий при алкоголизме и профилактика рецидивов. – С-Пб. – 1998. – 58 с.
4. Ерышев О.Ф., Рыбакова Т.Г. Дифференцированные методы психофармакотерапии больных алкоголизмом. //Методич. Рекоменд.: – Ленингр. НИПИ им. В.П. Бехтерева. – 1990. – 16 с.
5. Тихомиров С.М. Принципы воздействия на аддиктивный цикл у больных опийной наркоманией //сб.н.тр. под ред. Чернобровкиной Т.В. «Проблемы современной наркологии». – М. – 1991. – с. 96-99.