

# Новый эффективный способ лечения пристрастия к алкоголю: угашение с помощью антагонистов опиатных рецепторов

**СИНКЛЭЙР Дж.Д.** профессор биологии, рук. группы Центра алкогольных исследований национального института здоровья (KTL), Хельсинки, Финляндия

**САЛИМОВ Р.М.** д.б.н., вед. науч. сотр. Лаборатории по изысканию и изучению средств для профилактики и лечения наркоманий Институт фармакологии РАМН, Москва, Россия

*Краткое изложение теоретических основ применения антагонистов опиатных рецепторов для купирования пристрастия к алкоголю. Суммируются результаты соответствующих клинических испытаний, выполненных в разных странах. Данный метод фармакологического угашения злоупотребления алкоголем характеризуется безопасностью и высокой эффективностью (более 60% от числа обратившихся) и не требует от пациентов немедленного и полного отказа от употребления алкоголя.*

## Введение

До недавнего времени возможность лечения алкоголизма оставалась весьма ограниченной и его успешность составляла около 20%. При этом пациентам предстояло сначала подвергнуться мучительной процедуре детоксикации, которая зачастую сопровождалась назначением таких нежелательных средств, как барбитураты и бензодиазепины. После этого им обычно требовалось суметь самим соблюдать трезвость как в течение некоторого времени до начала программы лечения, так и в процессе самого лечения. Новые возможности возникли после того, как для указанных целей было обосновано применение антагонистов опиатных рецепторов [1, 2, 3]. Наиболее типичными для этого класса веществ являются налоксон и налтрексон, а в ближайшие годы в медицинскую практику будет внедрено новое вещество данного типа — налмефен. Указанные вещества — неизбирательные блокаторы разных типов опиатных рецепторов, и до настоящего времени у них не выявлено выраженной собственной психотропной активности. Способ применения налтрексона и других антагонистов опиатных рецепторов для эффективной коррекции чрезмерного употребления алкоголя был разработан и впервые внедрен в медицинскую практику в Финляндии, в клинике компании “КонтрАл”, которая была создана весной 1996 г.

## Фармакологическое угашение как метод коррекции поведения

Исследования последних десятилетий позволили установить, что в основе формирования привычки к употреблению алкоголя лежит наличие у него свойств положительного подкрепления, а сама эта привычка может рассматриваться как приобретенное поведенческое расстройство [4, 5]. Последнее имеет особое значение, поскольку указывает на возможные способы избавления от этой патологической привычки. Еще со времен классических работ школы И.П. Павлова известно, что эффективным способом устранения любых приобретенных навыков является процедура угашения, которая способна модифицировать поведение благодаря ослаблению связей в нервной сети, обеспечивающих данный вид поведения. Как известно, угашение происходит при многократном повторении данного вида поведения в условиях блокады его подкрепления. Поэтому употребление алкоголя в условиях блокады его подкрепляющих свойств теоретически должно приводить к угашению привычки употреблять спиртные напитки, а также другие виды по-

ведения и ассоциации, которые сопровождают их употребление (приобретение спиртных напитков, пребывание в местах их привычного употребления, мысли об алкоголе и тягу к нему). Поскольку известно, что антагонисты опиатных рецепторов ослабляют подкрепляющие эффекты этанола в центральной нервной системе, то такие вещества, как налтрексон, могут быть использованы для фармакологического угашения чрезмерного употребления алкоголя.

Указанные предпосылки подтверждаются результатами многочисленных исследований. Прежде всего, очевидно, что способность опиатных антагонистов блокировать чувствительные к морфину рецепторы позволяет эффективно подавлять добровольное употребление веществ, подобных морфину. Это можно видеть на примере предоставления крысам для питья раствора избирательного агониста опиатных рецепторов этонитазина, который имитирует действие морфиноподобных веществ. Этонитазин чрезвычайно активен и действует в очень малых дозах. У самцов крыс линии AA, которые имеют генетическую склонность к употреблению алкоголя и некоторых других веществ, вызывающих зависимость, уже через три недели доступа к воде, пище и раствору этонитазина (1 мг/л) формируется устойчивая привычка к употреблению последнего, которая проявляется и в условиях ограничения доступа к этонитазину в течение 1 ч в сутки. На этой экспериментальной модели антагонист опиатных рецепторов налмефен (0,18 мг/кг, подкожное введение) вызывает резкое падение употребления раствора этонитазина практически до нуля (табл. 1, средний столбец).

Что касается способности опиатных антагонистов уменьшать употребление алкоголя, то она была показана во многих исследованиях на крысах [6–17] и обезьянах [18, 19]. Вещества данного типа способны уменьшать самовведение алкоголя в желудок у крыс [20] и внутривенным способом у обезьян [21]. Налоксон уменьшал предпочтение мышами места, где они ранее получали алкоголь, из чего следует, что «налксон (в дозах 1,5–10 мг/кг) облегчает угашение вызванного алкоголем предпочтения места у мышей» [22]. Некоторые авторы рассматривают возможность участия и феномена условного вкусового отвергания [23] в механизмах антиалкогольных эффектов налтрексона, однако проверка этой гипотезы в специальном эксперименте не подтвердила этого предположения [24]. Общее мнение специалистов состоит в том, что “опиатные рецепторы необходимы для возникновения подкрепляющего эффекта алкоголя” [25]

Влияние налмефена на добровольное потребление 10—6%-ного раствора этонитазина и 10%-ного раствора алкоголя крысами линии AA, которые имеют генетическую склонность к употреблению алкоголя, в условиях ограниченного доступа к этим растворам (1 ч в сутки)

День эксперимента	Потребление раствора этонитазина (мл/кг)**	Потребление раствора алкоголя (мл/кг)***
В течение недели до введения налмефена	5,0 ± 3,0	4,8 ± 1,1
1-й день инъекций	0,9 ± 0,5*	5,3 ± 1,7
2-й день инъекций	0,2 ± 0,2*	2,1 ± 0,5*
3-й день инъекций	0,4 ± 0,2*	0,8 ± 0,3*
4-й день инъекций	0,2 ± 0,2*	0,3 ± 0,1*
5-й день инъекций	—	0,2 ± 0,1*
1-й день после инъекций	5,1 ± 2,8	1,1 ± 0,4*
2-й день после инъекций	2,8 ± 1,5	2,0 ± 0,4*

Примечание. \* — статистически значимое уменьшение по сравнению с периодом до введения налмефена; \*\* — подкожное введение в дозе 0,18 мг/кг в течение 4 дней; \*\*\* — введение в дозе 10 мг/кг с пищей в течение 5 дней

и что их антагонисты подавляют употребление алкоголя, блокируя эти рецепторы, и, тем самым, блокируя подкрепляющий эффект алкоголя. Исследования одного из авторов настоящей статьи (Дэвида Синклейра), направленные на проверку возможности угашения употребления алкоголя с помощью антагонистов опиатных рецепторов, начатые в 1986 г. [1, 2, 3, 6—11, 26], показали, однако, что, как и следовало ожидать, эти антагонисты не эффективны в подавлении употребления алкоголя, если их применяли только в период лишения алкоголя [6—11]. Это объясняется тем, что угашению поддаются только те виды поведения, которые практикуются в условиях блокады их подкрепления. Способность антагонистов опиатных рецепторов угашать употребление алкоголя можно проиллюстрировать результатами эксперимента на предпочтительных алкоголь крысах линии AA в условиях ограниченного доступа к 10%-ному раствору алкоголя в течение 1 ч в сутки, которые получали налмефен с пищей (в дозе около 10 мг/кг). При этом характер полученных данных в точности соответствовал предсказаниям теории фармакологического угашения. При первых применениях антагониста опиатных рецепторов употребление алкоголя почти не изменялось, но затем оно постепенно уменьшалось и животные вообще переставали обращать внимание на алкоголь даже в период после прекращения введения этого фармакологического вещества [26] (табл. 1, правый столбец). На основе этих данных в США было выдано несколько патентов на применение антагонистов опиатных рецепторов по этой схеме угашения [1, 2, 3]. В дальнейшем аналогичные патенты были получены и в других странах.

Первые клинические испытания налтрексона, выполненные в университете Пенсильвании группой Чарльза О'Брайена под руководством профессора Волпицелли, дали очень хорошие результаты, которые вполне соответствовали предсказаниям теории угашения [27]. Эти данные были повторены группой Стефании О'Мэлли в Йельском университете [28], которая использовала ряд дополнительных психологических тестов. В этих испытаниях было также обнаружено существенное уменьшение пристрастия пациентов к алкоголю и вновь показана зависимость этого эффекта от способа применения налтрексона. Клинические испытания, проведенные группой Барбары Мэйсон в университете Майами [29], дали очень похожие результаты. Группа Бона получила превосходный эффект,

применяя налтрексон у запойных алкоголиков [30]. При этом испытуемых инструктировали не столько строго соблюдать трезвость, сколько стараться ограничить свое употребление спиртного соответствующими стандартами безопасности ВОЗ. В результате употребление алкоголя и тяга к нему прогрессивно уменьшались в соответствии с кривой угашения и оставались неизменными в течение не менее месяца после окончания приема налтрексона.

Если первые клинические испытания с использованием двойного слепого метода показали, что налтрексон [27, 28, 31, 74, 82] и налмефен [8] могут быть эффективны как один из компонентов лечения алкоголизма, то дальнейшие клинические испытания [9, 10, 32, 33] подтвердили их собственную эффективность (табл. 2). При этом эффективность антагонистов опиатных рецепторов была гораздо выше по сравнению с известными средствами купирования пристрастия к алкоголю. В дальнейшем были выполнены и многие другие клинические исследования эффектов налтрексона, которые продолжаются и по настоящее время. Так многопрофильное исследование, выполненное в Великобритании, получило положительные результаты даже с учетом возможных осложнений. Изучение пациентов, которые были запойными алкоголиками и курильщиками, показало, что, хотя употребление алкоголя прогрессивно уменьшалось, курение оставалось неизменным. В недавнем прошлом многопрофильные клинические испытания, выполненные в Швеции группой Стефана Борга [31], выявили еще большую эффективность налтрексона в сочетании с когнитивной психотерапией. В то же время эффективность налтрексона, сочетавшегося с инструкцией не употреблять алкоголь, не отличалось по большинству изучаемых признаков от плацебо. Налтрексон, используемый с инструкцией воздерживаться от спиртного во время действия лекарственного средства, не уменьшал частоту запоев в течение первых 6 мес. после лечения [32] и мог даже приводить к усилению тяги к алкоголю [28].

Следует отметить, что употребление алкоголя является не единственным поведением, которое зависит от нейрофизиологических механизмов подкрепления, связанных с опиатными рецепторами. От данных механизмов зависит, например, употребление сладостей и другой вкусной пищи, интерес к сексуальным стимулам, некоторые виды материнского поведения, положительные эмоции от вида младенца, а также детенышей животных, удовольствие от

Статистически значимое уменьшение употребления алкоголя при назначении антагонистов опиатных рецепторов налтрексона и налмефена на фоне употребления алкоголя

Автор, год публикации	Наличие улучшения до начала употребления алкоголя	Наличие улучшения после начала употребления алкоголя (процедура угашения)
Volpicelli et al., 1992 [27]	Нет	Да
O'Malley et al., 1992 [28]	Нет	Да
Bohn et al., 1994 [30]	§	Да
Mason et al., 1994 [29]	Нет	Да
Chick, in Litten, 1996 [35]	Нет	Да
McCaul, in Litten, 1996 [35]	Нет	Да
Mason et al., in Litten, 1996 [35]	Нет	Да
Kranzler et al., 1997 [36]	§	Да
Volpicelli et al., 1997 [37]	Нет	Да
Volpicelli et al., 1997 [37]	Да	Да
Ballidin et al., 1997 [31]	Нет	Да
Maxwell & Shinderman, 1997 [34]	Нет	Да
Sinclair, 1997 [38]	§	Да
Anton, 1998 [33]	Нет	Да

§ — процедура не требовала предварительной детоксикации и трезвости

рискованных ситуаций, азартных игр и даже некоторые виды спорта, вроде бега трусцой. Соответственно, эти виды поведения также должны угасать при применении налтрексона. Так, например, угашение употребления раствора сахара при применении антагонистов опиатных рецепторов было показано в экспериментах на крысах [7]. В Висконсинских клинических испытаниях [30], в которых запойным алкоголикам назначали налтрексон, вместе с уменьшением тяги к алкоголю отмечали и уменьшение либидо и интереса к углеводам. Снижение либидо было побочным эффектом налтрексона и в шведских клинических испытаниях [31]. Интересно, что у некоторых людей азартные виды поведения могут быть излишне сильными и навязчивыми, например при передаче или пристрастия к азартным играм и видеоиграм. Для этих случаев представляется вполне возможным разработать самостоятельную схему фармакологического угашения этих отклонений с помощью антагонистов опиатных рецепторов.

Важной особенностью схемы, разработанной компанией «КонтрАл», является возможность избирательного влияния на употребление алкоголя без угашения нормальных видов поведения, зависящих от опиатных нейрофизиологических систем. Данная схема построена таким образом, чтобы оптимизировать процесс угашения пристрастия к алкоголю и обеспечить его максимальную безопасность и эффективность (более 60% от числа обратившихся). Она включает в себя ряд психологических тестов и элементы когнитивной психотерапии. Лечение является амбулаторным, и его основной курс состоит из 8 приемов с интервалом 1—4 недели, которые по заранее заданной программе проводят нарколог и психолог, прошедшие подготовку в медицинском центре компании «КонтрАл». Длительность основного курса составляет около 4 мес. Более подробную информацию о компании «КонтрАл» можно найти в Интернете по адресу [www.contral.fi](http://www.contral.fi). В России специалисты данного профиля работают в московской клинике МЕДАЛКО.

Таким образом, как показали экспериментальные исследования и клинические испытания, рассмотренный метод фармакологического угашения злоупотребления алкоголем характеризуется безопасностью, высокой эффективностью и не требует от пациентов немедленного и полного отказа от употребления алкоголя. Трудно переоценить преимущества применения антагонистов опиатных рецепторов для купирования пристрастия к алкоголю. В этом случае отпадает необходимость в предварительной детоксикации. Стимулы, которые прежде были прочно ассоциированы с выпивкой, больше не провоцируют тягу к спиртному, а небольшие дозы спиртного больше не провоцируют запой. Если большинство ранее известных средств способно создавать лишь внешний барьер для тяги к алкоголю, то данный метод фармакологического угашения устраняет собственно алкогольную мотивацию.

#### Список литературы

1. Sinclair J.D. Method for Treating Alcohol-Drinking Response // USA Patent 4,882,335. 1989.
2. Sinclair J.D. Method and Means for Treating Alcoholism by Extinguishing the Alcohol-Drinking Response Using a Transdermally Administered Opiate Antagonist // USA Patent 5,096,715. 1992.
3. Sinclair J.D., Scheinin H., Lammintausta R. Method for treating alcoholism with nalmefene. USA Patent 5,086,058. 1992.
4. Sinclair J.D. Rats learning to work for alcohol // Nature. — 1974. — 249. — P. 590—592.
5. Heather N., Robertson I. Problem Drinking: The New Approach. — Harmondsworth, England: Penguin Books Ltd., 1985.
6. Sinclair J.D. The story in Finland behind the new naltrexone treatment for alcoholism (and how I got the patent for it) // Life and Education In Finland. — 1995. — № 3. — P. 2—16.
7. Sinclair J.D. Laboratory animal research in the discovery and development of the new alcoholism treatment using opioid antagonists // Frontiers in Laboratory Animal Science / Eds. Nevalainen T., Hau J. and Sarviharju M. Scandinavian Journal of Laboratory Animal Science. — 1996. — 23. — Suppl. 1. — P. 379—390.

8. Sinclair J.D. Alcoholism: Pharmacological extinction and the P-word // *Tyoterveyslaakari*. — 1996. — № 2. — P. 170–173.
9. Overstreet D.H., McArthur R.A., Sinclair J.D., Lee D.Y.-W., Rezvani A., Schreiber R., Tomkins D., Zieglansberger W. Alternatives to naltrexone in animal models // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. — 1996. — 20. — P. 231A–235A.
10. Sinclair J.D., Li T.-K., Gessa G.L., Lumeng L., Le D.A. High and low drinking rat lines: Contributions to current understanding and future development // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. — 1996. — 20. — P. 109A–112A.
11. Sinclair J.D. From optimal complexity to the naltrexone extinction of alcoholism // *Viewing Psychology as a Whole: The Integrative Science of William N. Dember* / Eds. Hoffman R., Sherrick M.F. and Warm J.S. Washington, D.C.: American Psychological Association. — 1998. — P. 491–508.
12. Marfaing-JaHat P., Miceli D., LeMagen J. Decrease in ethanol consumption by naloxone in naive and dependent rats // *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. — 1983. — 18. — Suppl. 1. — P. 537–539.
13. Myers R.D., Criteher E.C. Naloxone alters alcohol drinking induced in the rat by tetrahydro-papaveroline (THP) infused ICV // *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. — 1982. — 16. — P. 827–836.
14. De Witte P. Naloxone reduces alcohol intake in a free-choice procedure even when both drinking bottles contain saccharin sodium or quinine substances // *Neuropsychobiology*. — 1984. — 12. — P. 73–77.
15. Hyytia P. Involvement of  $\mu$ -opioid receptors in alcohol drinking by alcohol-preferring AA rats // *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. — 1993. — 45. — P. 697–701.
16. Reid L.D., Hunter G.A. Morphine and naloxone modulate intake of ethanol // *Alcohol*. — 1984. — 1. — P. 33–37.
17. Sandi C., Borrell J., Guaza C. Naloxone decreases ethanol consumption within a free choice paradigm in rats // *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. — 1988. — 29. — P. 39–43.
18. Myers, R.D., Borg S., Mossberg R. Antagonism by naltrexone of voluntary alcohol selection in the chronically drinking macaque monkey // *Alcohol*. — 1986. — 3. — P. 383–388.
19. Kornet M., Goosen C., VanRee J.M. Effect of naltrexone on alcohol consumption during chronic alcohol drinking and after a period of imposed abstinence in free-choice drinking rhesus monkeys // *Psychopharmacology*. — 1991. — 104. — P. 367–376.
20. Sinden J.D., Marfaing-Jallat P., LeMagen J. The effect of naloxone on intragastric ethanol self-administration // *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. — 1983. — 19. — P. 1045–1048.
21. Altshuler L. Harold P., Phillips E., Feinhandler D.A. Alteration of ethanol self-administration by naltrexone // *Life Sciences*. — 1980. — 26. — P. 679–688.
22. Dickson S.D., Cunningham C.L. The role of  $\mu$ - and  $\kappa$ -opioid receptors in ethanol-induced conditioned place preference // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. — 1996. — 20. — Suppl. — P. 59A.
23. Davidson D., Amit Z. Effects of naloxone on limited-access ethanol drinking in rats // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. — 1996. — 20. — P. 664–669.
24. Elder R.L., Letterman M., Badia-Elder N.E., Kiefer S.W. Naltrexone failed to produce conditioned taste aversion to alcohol. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. — 1996. — 20. — Suppl. — P. 91A.
25. Myers R.D., Lankford M.F. Suppression of alcohol preference in high alcohol drinking rats: Efficacy of amperozide versus naltrexone // *Neuropsychopharmacology*. — 1996. — 14. — P. 139–149.
26. Sinclair J.D. Drugs to decrease alcohol drinking // *Annals of Medicine*. — 1990. — 22. — P. 357–362.
27. Volpicelli J.R., Alterman A.I., Hayashida M., O'Brien C.P. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence // *Archives of General Psychiatry*. — 1992. — 49. — P. 876–880.
28. O'Malley S.S., Jaffe A.J., Chang G., Schottenfeld R.S., Meyer R.E., Rounsaville B. Naltrexone and coping skills therapy for alcohol dependence // *Archives of General Psychiatry*. — 1992. — 49. — P. 881–887.
29. Mason B.J., Ritvo E.C., Morgan R.O., Salvato F.R., Goldberg G., Welch B., Mantero-Atienza E. A double-blind, placebo-controlled pilot study to evaluate the efficacy and safety of oral nalmefene HCL for alcohol dependence // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. — 1994. — 18. — P. 1162–1167.
30. Bohn M.J., Kranzler H.R., Beazoglou D., Staehler B.A. Naltrexone and brief counseling to reduce heavy drinking // *The American Journal on Addictions*. — 1994. — 3. — P. 91–99.
31. Balldin J., Berglund M., Borg S., Mansson M., Bemdtsen P., Franck J., Gustafsson L., Halldin J., Hollstedt C., Nilsson L.-H., Stolt G. A randomized 6 month double-blind placebo-controlled study of naltrexone and coping skills education program // *Alcohol and Alcoholism*. — 1997. — 32. — P. 325.
32. O'Malley S.S., Jaffe A.-J., Chang G., Rode S., Schottenfeld R.S., Meyer R.E., Rounsaville B. Six-month follow-up of naltrexone and psychotherapy for alcohol dependence // *Archives of General Psychiatry*. — 1996. — 53. — P. 217–224.
33. Anton R. Naltrexone compared to placebo when combined with cognitive behavioral therapy in the treatment of outpatient alcoholics. // *Report at the Ninth Congress of the International Society for Biomedical Research on Alcoholism (ISBRA)*, Copenhagen, Denmark, June 27–July 2, 1998.
34. Maxwell S., Shinderman M.S. Naltrexone in the treatment of dually-diagnosed patients // *Journal of Addictive Diseases*. — 1997. — 16. — P. A27, 125.
35. Litten R.Z., Croop R.S., Chick J., McCaul M.E., Mason B., Sass H. International update: New findings on promising medications // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. — 1996. — 20. — P. 216A–218A.
36. Kranzler H.R., Tennen H., Penta C., Bohn M.J. Targeted naltrexone treatment of early problem drinkers // *Addictive Behaviors*. — 1997. — 22. — P. 431–436.
37. Volpicelli J.R., Rhines K.C., Rhines J.S., Volpicelli L.A., Alterman A.I., O'Brien C.P. Naltrexone and alcohol dependence: Role of subject compliance // *Archives of General Psychiatry*. — 1997. — 54. — P. 737–742.
38. Sinclair D. Development in Finland of the extinction treatment for alcoholism with naltrexone // *Psychiatria Fennica*. — 1997. — 28. — P. 76–97.

**SINCLAIR J. D.** Ph.D., Alcohol Research Centre of the National Public Health Institute (KTL), Helsinki, Finland  
**SALIMOV R.M.** Dr. Sci., Institute of pharmacology Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia

**NEW EFFECTIVE METHOD OF TREATMENT OF ADDICTION TO ALCOHOL: EXTINCTION WITH THE HELP OF OPIATE RECEPTOR ANTAGONISTS**

*The paper explains in brief theoretical background of application of opiate receptor antagonists for correction of alcohol abuse and summarizes results of clinical evaluations of the method performed in several countries. The method of pharmacological extinction of alcohol abuse is safe and efficient (benefit is achieved in more than 60 % of patients) and does not require from the patients immediate and complete cessation of alcohol drinking.*