

Лидевин в комплексной противорецидивной терапии больных хроническим алкоголизмом

ИВАНЕЦ Н.Н.

профессор, член-корреспондент РАМН,

директор Национального научного центра наркологии МЗ РФ, Москва

КИНКУЛЬКИНА М.А.

к.м.н., доцент кафедры психиатрии и медицинской психологии ММА им. И.М.Сеченова

Совершенствование терапии больных хроническим алкоголизмом продолжает оставаться одной из основных задач современной наркологии и психиатрии. Значительная распространенность алкогольной зависимости обуславливает важность исследований в этой области [2]. Фундаментальный вопрос терапии алкоголизма — предотвращение рецидивов заболевания [8]. Высокая частота рецидивов является показателем недостаточной эффективности противоалкогольного лечения и диктует необходимость поиска путей оптимизации терапевтических программ, направленных на достижение стойких длительных ремиссий.

На этапе становления и стабилизации ремиссии в комплексном лечении зависимости от алкоголя большую роль играет сенситизирующая терапия, т.е. применение веществ, вызывающих повышенную чувствительность (сенситизацию) к алкоголю и его непереносимость (интолерантность). При применении сенситизирующих препаратов употребление спиртного становится физически невозможным из-за возникновения крайне неприятных, угрожающих здоровью состояний. Это позволяет предупреждать развитие «срывов» и рецидивов заболевания, удерживать пациентов в состоянии ремиссии. Наибольшую известность среди сенситизирующих препаратов получил дисульфирам (тетурам, антабус, эспераль). Дисульфирам был синтезирован в 1946 г. Дж. Хальдом (J.Hald), начиная с середины прошлого века препарат стали применять для лечения хронического алкоголизма (Е. Jacobsen и О. Martensen-Larsen, 1949; И.В.Стрельчук, 1951). Механизм действия дисульфирама обусловлен влиянием на метаболизм этилового спирта в организме, а именно — ингибированием фермента альдегиддегидрогеназы. В случае употребления спиртного на фоне приема дисульфирама происходит повышение концентрации промежуточного метаболита этилового спирта — ацетальдегида. Клинически это проявляется возникновением целого ряда крайне тягостных ощущений: покраснением и ощущением жара в лице и теле, чувством стеснения в груди, затруднением дыхания, шумом и пульсацией в голове, ознобом, тахикардией, нарушениями сердечного ритма, приступами стенокардии, понижением АД вплоть до коллаптоидных состояний, многократной рвотой, судорогами. Именно эта способность дисульфирама задерживать метаболизм этанола на этапе ацетальдегида, оказывающего токсическое действие, и послужила основанием для широкого применения препарата в качестве лечебного средства у больных с алкогольной зависимостью. Со временем был показан достаточно высокий риск развития серьезных осложнений, связанных с длительным приемом дисульфирама — полиневритов, гепатитов, антабус-

ных психозов, возможность индивидуальной непереносимости препарата [7]. Другие препараты, применяемые для сенситизации к алкоголю (метронидазол, фуразолидон, фурадонин, тинидазол и др.), менее токсичны, но и эффект при их использовании менее выражен и продолжителен.

Приведенные выше причины объясняют высокий интерес специалистов-наркологов к появившемуся в 90-е годы в нашей стране комбинированному препарату Лидевин производства фирмы LDP (Laboratoire de Developpement Pharmaceutique), Франция. В состав Лидевина входят: дисульфирам — 500 мг, никотинамид (витамин В3) — 0,3 мг, аденин (витамин В4) — 0,5 мг. Механизм действия лидевина обусловлен фармакологическими свойствами составляющих его компонентов: дисульфирам ингибирует фермент альдегиддегидрогеназу и в случае употребления спиртного в организме накапливается ацетальдегид, оказывающий токсическое действие; витамины группы В являются составной частью коэнзима никотинамид-аденин-динуклеотид (НАД), который участвует в метаболизме алкоголя в организме, в частности — ускоряет образование ацетальдегида. Сочетание дисульфирама с витаминами группы В обеспечивает:

- 1) выраженные проявления алкоголь-дисульфирамовой реакции при малых дозах препарата и спиртных напитков;
- 2) уменьшение токсичности дисульфирама;
- 3) более редкое возникновение побочных эффектов;
- 4) одновременную профилактику алкогольных полиневритов и гиповитаминозов. Лидевин принимается внутрь, хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, депонируется в жировой ткани. Максимальный терапевтический эффект достигается через 12 ч после приема препарата и может сохраняться в течение нескольких дней после прекращения лечения. В ряде работ показана эффективность лидевина в терапии алкогольной зависимости [1, 6], но эти исследования проводились в то время, когда препарат отсутствовал в свободной продаже и его распределение осуществлялось через наркологические диспансеры, что, по мнению авторов, обеспечивало особую привлекательность лекарственного средства и играло существенную роль в росте популярности лечения с применением лидевина среди населения. В настоящее время лидевин появился в аптечной сети, расширяется его применение при лечении алкоголизма.

Целью настоящего исследования явилось изучение терапевтической эффективности и безопасности длительного применения лидевина у больных хроническим алкоголизмом в постабстинентном периоде, при формировании ремиссии и на этапе поддерживающей противорецидивной терапии.

Материал и методы исследования.

В открытое неконтролируемое клиническое исследование были включены 29 больных хроническим алкоголизмом (13 мужчин и 16 женщин) в возрасте от 24 до 64 лет (средний возраст 44,5 ± 2,1 лет), давность заболевания от 5 до 22 лет (средняя длительность заболевания 14,7 ± 0,9 лет). Все больные подписали информированное согласие. Диагноз заболевания устанавливался в соответствии с критериями МКБ-10. Терапевтическая эффективность лидевина изучалась в постабстинентном периоде, на этапе формирования терапевтической ремиссии и при длительной поддерживающей — в течение года — противорецидивной терапии. В исследование не включались больные с сопутствующими хроническими соматическими или неврологическими заболеваниями в стадии обострения, с известной непереносимостью дисульфирама и/или аденина (Вит. В4) и никотинамида (Вит. В3).

Клиническая картина алкогольной зависимости включала в себя: сформированное патологическое влечение к алкоголю, изменение толерантности к спиртному, симптом «потери контроля», сформированный алкогольный абстинентный синдром (ААС), заострение преморбидных характерологических особенностей; хронические соматические расстройства, обусловленные длительной алкогольной интоксикацией (жировой гепатоз, токсический гепатит, кардиомиопатия, панкреатит, полинейропатия и др.); отрицательные социальные последствия (нарушения семейных взаимоотношений, трудности на работе).

В соответствии с традиционной отечественной классификацией распределение больных по стадиям заболевания было следующим:

- II стадия — 15 больных (8 мужчин и 7 женщин),
 - II—III стадия — 14 больных (5 мужчин и 9 женщин).
- Темп прогрессивности заболевания:
- 18 больных (7 мужчин и 11 женщин) — средний;
 - 11 больных (6 мужчин и 5 женщин) — высокий.

Форма злоупотребления алкоголем:

- 21 больной (8 мужчин и 13 женщин) — псевдозапойная;
- 8 больных (5 мужчин и 3 женщины) — постоянная на фоне высокой толерантности.

Алкогольный абстинентный синдром (ААС) включал в себя как соматовегетативные (гипергидроз, жажду, тремор, диспепсию, тошноту, головокружение, головную боль, кардиальные боли, тахикардию, артериальную гипертензию, слабость, разбитость, снижение аппетита вплоть до отвращения к пище), так и психопатологические нарушения (выраженное влечение к алкоголю, подавленное настроение, чувство внутренней напряженности, тревогу, раздражительность, недовольство окружающими, нетерпимость к замечаниям, идеи самообвинения и самоуничтожения, ипохондрические идеи, нарушения сна). При поступлении в стационар степень тяжести абстинентного состояния была расценена у 17 больных (7 мужчин и 10 женщин) как средняя, и у 12 больных (6 мужчин и 6 женщин) как тяжелая.

Всем больным проводилась традиционная комплексная терапия, направленная на купирование ААС, подавление патологического влечения к алкоголю, коррекцию имеющихся психопатологических и соматоневрологических нарушений: дезинтоксикация; витаминотерапия, ноотропы, гепатопротекторы; дифференцированная психотерапия с применением антидепрессантов, нормотимиков, нейролептиков с седативным компонен-

том действия и корректоров поведения, при необходимости допускалось кратковременное назначение гипнотиков и транквилизаторов; ФТЛ; психотерапия. Следует отметить, что все включенные в исследование больные ранее неоднократно лечились, в том числе с применением тетурама, «эсперали» и других методов. Во время настоящей госпитализации после купирования абстинентных расстройств пациенты или сами категорически отказывались от проведения специфической противоалкогольной плацебо-терапии («Торпедо», НИТ и пр.), от имплантации эсперали или от «кодирования», или лечащий врач, учитывая неэффективность предшествующей противорецидивной терапии, принимал решение о нецелесообразности применения вышеуказанных методов лечения и предлагал больному другой путь — ежедневный прием сенсibiliзирующего к алкоголю препарата лидевин.

Всем больным и их родственникам (в 3-х наблюдениях — коллегам по работе) на доступном уровне было рассказано о возможности обострения патологического влечения к алкоголю. Было объяснено, что чаще всего обострение патологического влечения может проявляться изменением настроения пациента, его поведения, появлением депрессивных, субдепрессивных, тревожных, дисфорических расстройств. Также была разъяснена необходимость длительного постоянного приема индивидуально подобранной комплексной противорецидивной терапии (несмотря на отсутствие жалоб и хорошее самочувствие), важность регулярного амбулаторного наблюдения. В состав комплексной противорецидивной психофармакотерапии включались препараты, предупреждающие обострение патологического влечения к спиртному (антидепрессанты, антиконвульсанты-нормотимики, при необходимости — корректоры поведения и нейролептики с седативным компонентом действия), и сенсibiliзирующий к этанолу препарат лидевин. Непосредственно перед назначением лидевина с больным и его родственниками обязательно проводили повторную психотерапевтическую беседу, еще раз разъясняли механизмы действия препарата — с одной стороны, опасность употребления спиртного на фоне приема дисульфирама, а с другой — гепатопротекторные и ноотропные свойства входящих в состав лекарственного средства витаминов группы В. Лидевин назначался по 1 таблетке в день в утренние часы в течение 8 недель, в дальнейшем при хорошем качестве ремиссии и отсутствии признаков обострения патологического влечения к алкоголю допускалось снижение дозировки до 1 таблетки ежедневно. При возникновении угрозы рецидива (отдельные нарушения режима трезвости, признаки усиления патологического влечения к алкоголю) суточную дозу временно увеличивали до 1,5 — 2 таблеток в сутки, с последующим снижением по мере стабилизации самочувствия.

Состояние больных оценивали клинко-психопатологическим методом; помимо этого, применялись шкалы оценки соматовегетативных и психопатологических проявлений в структуре постабстинентного состояния (разработаны в отделении клинической психофармакологии ННЦ наркологии МЗ РФ); фиксировались возможные побочные эффекты терапии, случаи «срывов» — единичных употреблений спиртного, не ведущих к развитию развернутого рецидива заболевания.

Обследование больных осуществляли при включении в исследование, затем в течение первого месяца наблюдения — еженедельно, в дальнейшем — 1 раз в месяц.

Основным показателем эффективности терапии было отсутствие рецидива заболевания; помимо этого, оценивали продолжительность полного воздержания от приема спиртного и период времени до развития развернутого рецидива.

При проведении статистической обработки результатов исследования использовали программы Microsoft Excel 2000 и Биостатистика. Применялись методы описательной статистики, анализ достоверности различий, анализ выживаемости. Различия признавались достоверными при значении $P < 0,05$.

Результаты исследования

По истечении срока наблюдения ремиссия продолжительностью 1 год отмечена у 12 больных (41 % наблюдений). Учитывая низкую курабельность включенного в исследование контингента больных, этот результат можно рассматривать как очень хороший. В табл. 1 представлены данные о числе больных без рецидива заболевания в различные сроки поддерживающей терапии.

На рис. 1 видно, что у включенной в исследование категории больных максимальное относительное сокращение доли больных в ремиссии, или, иными словами, максимальный рост рецидивов хронического алкоголизма приходится на 2-й и 3-й месяцы поддерживающей терапии. Именно в эти сроки при усилении патологического влечения к алкоголю наибольшее число больных, несмотря на противодействие родственников, прекращает прием сенсibilизирующей терапии лидевином и возвращается к приему спиртного. Следует отметить, что периоды усиления патологического влечения к алкоголю отмечалось у подавляющего большинства обследованных, у большей части из них (23 пациента, что составляет 79 % от всей вошедшей в исследование группы) имели место единичные алкогольные эксцессы. Как правило, больной опасался принять сразу большую дозу алкоголя, и начинал «пробы» или с малых доз крепких напитков (20–30 мл водки или

коньяка), или со слабоалкогольных (пиво, сухое вино). Нередко больные пытались под разными предлогами «пропустить» очередной прием сенсibilизирующего препарата, чтобы «максимально снизить опасность» при употреблении алкоголя. Возникающая при приеме даже небольших количеств спиртного алкоголь-лидеевиновая реакция не позволяла «срыву» перерасти в рецидив болезни, немаловажное значение в таких ситуациях имело и сохранение действия препарата в течение 3–4 дней после прекращения его регулярного приема. В тех случаях, когда должный контроль приема поддерживающей терапии со стороны родственников отсутствовал (9 наблюдений), пациент прекращал прием сенсibilизирующего препарата, и в течение 2–4 недель вслед за первым «срывом», как правило, возникал развернутый рецидив заболевания. Большие половины (6 из 11 случаев) рецидивов хронического алкоголизма в первые 3 месяца были обусловлены именно такой ситуацией. Нередко предоставленные сами себе больные начинали самостоятельно видоизменять схему лечения, отказываясь только от лидевина и продолжая прием антидепрессантов и нормотимиков, в таких случаях они объясняли, что «только лидевин отравляет организм, мешает чувствовать себя человеком». Следует отметить, что чем больше времени проходило от момента прекращения приема лидевина, тем сложнее было убедить пациента возобновить его прием. Если же все-таки удавалось это сделать (обычно под воздействием мощного внешнего социального прессинга), то первые 3–4 недели лидевин назначался в суточной дозе 1,5–2 таблетки, одновременно проводилась коррекция поддерживающей психофармакотерапии. В дальнейшем при условии стабилизации состояния дозу лидевина постепенно уменьшали до 1 таблетки в сутки.

В случае «срыва», при попытках избежать приема препаратов, при возникновении или усилении других симптомов, являющихся маркерами обострения патологического влечения к алкоголю (ухудшение сна, снижение настроения с появлением раздражительности, недовольства, обидчивости, тревоги, «скуки»; изменение активности с пассивностью, вялостью, или наоборот, с повышенной суетливостью) предпринимаемые врачом и близкими больного попытки усилить противорецидивную терапию, повысить суточную дозу лидевина нередко наталкивались на активное сопротивление со стороны самого пациента. В таких случаях наиболее результативной оказывалась тактика кратковременного (в течение 7–10 дней) назначения небольших доз транквилизаторов, гипнотиков, нейролептиков с седативным компонентом действия. Больные более охотно соглашались на такое изменение схемы поддерживающей терапии, что позволяло купировать обострение патологического влечения к спиртному, снизить аффективную напряженность и затем добиться согласия на временное повышение дозировки сенсibilизирующего препарата. Учитывая способность лидевина потенцировать седативный эффект бензодиазепинов за счет ингибирования метаболизма последних, в ряде случаев для до-



Рис. 1. Эффективность комплексной (с применением лидевина) противорецидивной терапии хронического алкоголизма

Длительность ремиссий

Таблица 1

Длительность поддерживающей терапии, мес.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Число больных в ремиссии	29	28	22	18	18	17	16	14	14	13	13	12	12

Таблица 2

Оценка эффективности лидевина при использовании в составе комплексной терапии и в качестве монотерапии

	N = 12		Достоверность различий
	На поддерживающей комплексной (с применением лидевина) терапии	После предшествующего лечения лидевин-ом	
Ремиссия 1 год	7	0	P = 0,051
Единичные «срывы», не приведшие к развитию рецидива	9	2	P = 0,158
Продолжительность полного воздержания от приема спиртного (недель)	13,3 8,5	9,7 5,8	P = 0,231
Период времени до развития развернутого рецидива (недель)	37,2 18,9	14,3 6,0	P = 0,000

стижения желаемого результата оказывалось достаточным добавление к терапии диазепама в дозе 10—15 мг/сут.

Следует отметить, что категорический непреклонный отказ от приема лидевина служил надежным маркером надвигающегося рецидива заболевания.

Так как в исследование были включены пациенты, которые ранее уже проходили лечение по поводу хронического алкоголизма, то было проведено сравнение результатов терапии во время настоящего наблюдения с результатами этих же больных после предшествующего курса лечения. Из включенных в исследование 29 пациентов были отобраны 12, которые ранее уже пытались принимать лидевин, в большинстве случаев (10 из 12) в качестве монотерапии, или в сочетании с сонапаксом (1 наблюдение) или с неуплептилом (1 наблюдение). Во время настоящего наблюдения всем больным, несмотря на отсутствие жалоб и хорошее самочувствие к моменту выписки из стационара, было рекомендовано продолжить длительный прием поддерживающей комплексной противорецидивной терапии в амбулаторных условиях. После предшествующей госпитализации комплексной терапии не проводилось, лечебные рекомендации были достаточно фрагментарны и ограничивались советами «наладить сон», «укрепить нервную систему», принимать какой-либо из сенсibilизирующих к приему спиртного препаратов. В табл. 2 приводятся полученные данные.

При анализе данных были получены следующие результаты: ремиссии 1 год значительно чаще регистрировались в тех случаях, когда больные принимали лидевин в составе комплексной противорецидивной терапии. Тот факт, что статистически значимый уровень достоверности различий не был достигнут, может быть обусловлен небольшим размером выборки. Период времени до развития развернутого рецидива также был значительно продолжительнее тогда, когда больные получали сенсibilизирующий препарат лидевин в сочетании с поддерживающей противорецидивной психофармакотерапией (различия статистически достоверны). По таким показателям, как продолжительность полного воздержания от приема спиртного, и по количеству единичных «срывов», не приведших к развитию рецидива заболевания, достоверных различий между двумя сравниваемыми группами данных выявлено не было. Это может косвенно свидетельствовать о слабом непосредственном влиянии лидевина на патологическое влечение к алкоголю.

Полученные результаты подтверждают важность назначения лидевина в сочетании с психофармакологическими средствами, снижающими патологическое влече-

ние к спиртному. Комплексный подход к проведению противорецидивного лечения позволяет значительно повысить терапевтическую эффективность лидевина. Огромное значение также имеет обеспечение постоянного контроля приема сенсibilизирующего препарата со стороны близких больного.

Особого внимания заслуживает тот факт, что ни в одном случае не было зарегистрировано осложнений и выраженных нежелательных побочных эффектов лечения, что свидетельствует о высокой безопасности препарата даже при длительном применении. При проведении комплексной психофармакотерапии следует иметь в виду способность лидевина усиливать действие бензодиазепинов за счет ингибирования их метаболизма.

Выводы

Полученные результаты позволяют рекомендовать длительное применение лидевина в составе комплексных противорецидивных терапевтических программ наряду с использованием психофармакологического и психотерапевтического лечения больных с алкогольной зависимостью.

Список литературы

1. Божедомов А.С., Хомутников И.В., Цетлин М.Г. Лидевин помогает разорвать порочный круг// Вопросы наркологии. — 2001. — № 3. — С. 26—33.
2. Кошкина Е.А., Киржанова В.В. Основные тенденции распространности наркологических расстройств в Российской Федерации в 2002 г.// Психиатрия и психофармакотерапия. — 2003. — № 4. — С. 140—142.
3. Лекции по наркологии. Под редакцией член-корр. РАМН профессора Иванца Н.Н. — Москва. — Издательство «Нолидж». — 2000. — 435 с.
4. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. — Москва. — Издательский дом «ГЭОТАР-МЕД». — 2001. — 256 с.
5. Справочник Видаль специалист (неврология и психиатрия). — Москва. — АстраФармСервис. — 2003. — С. 240—242.
6. Хомутников И.В. Опосредованная лидевин-ом позитивная психотерапия алкогольной зависимости// Вопросы наркологии. 2002. — № 3. — С. 41—42.
7. Энтин Г.М. Лечение алкоголизма в условиях учреждений общемедицинской сети. — Москва. — Медицина. — 1967. — С. 45—63.
8. Gordis E. Alcohol Alert. — 1989. — NIAAA. — № 6. — P. 4.