

Серлифт (сертралин) В комплексном лечении алкогольной зависимости: результаты сравнительного исследования

ИВАНЕЦ Н.Н.

д.м.н., профессор, член-корр. РАМН,
директор Национального научного центра наркологии (ННЦН) Росздрава, Москва

ВИННИКОВА М.А.

д.м.н., профессор, рук. отделения клинической психофармакологии ННЦН Росздрава, Москва

АГИБАЛОВА Т.В.

к.м.н., в.н.с. отделения клинической психофармакологии ННЦН Росздрава, Москва

БОЙКО Е.О.

к.м.н., заведующая отделением специализированной психиатрической больницы № 1, Краснодар

Проведено клиническое сравнительное исследование препарата серлифт (сертралин), относящегося к группе СИОЗС. Цель исследования заключалась в изучении клинической эффективности и безопасности серлифта при купировании патологического влечения к алкоголю в сравнении с amitриптилином. В исследовании участвовало 60 пациентов, по 30 чел. в основной и контрольной группах. В результате проведенного исследования были выделены особенности терапевтического действия серлифта: преобладание собственно антидепрессивного и анксиолитического действия. Профиль безопасности и переносимости препарата оценен как благоприятный, а в условиях амбулаторного лечения — оптимальный. В связи с хорошей терапевтической эффективностью и безопасностью препарат может успешно использоваться в стационарной и амбулаторной практике.

Насыщенность клиники алкоголизма аффективными нарушениями объясняет не прекращающиеся до настоящего времени попытки использовать антидепрессанты в качестве средств, выравнивающих настроение и одновременно уменьшающих влечение к алкоголю [1, 2, 8]. Болезни зависимостей представляют собой сложную, многогранную проблему, в которую с течением времени и прогрессивностью заболевания оказываются вовлеченными все сферы деятельности человека. Болезнь определяется многими факторами, и с ростом количества факторов возрастает сложность терапевтического вмешательства.

В настоящее время в терапии синдрома зависимости все шире используются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) в качестве средств, способствующих купированию патологического влечения к алкоголю посредством воздействия на серотониновую нейромедиацию [3, 6], они зарекомендовали себя в практике как препараты с высокой безопасностью. СИОЗС являются препаратами выбора и при коморбидной патологии, когда алкогольная зависимость формируется и протекает на фоне психического заболевания, особенно при расстройствах настроения [4, 5, 7, 9, 10].

В ННЦ наркологии Росздрава проводилось сравнительное клиническое исследование препарата серлифт (сертралин), (Ranbaxy Laboratories Limited).

Серлифт имеет трициклическую структуру, отличную от классических антидепрессантов, таких, как amitриптин, имипрамин, кломипрамин. В соответствии с классификацией С.Н. Мосолова препарат относится к антидепрессантам сбалансированного действия. Считается, что обладает средним тимоаналептическим влиянием, стимулирующим действием, выраженным противоотречным и анксиолитическим эффектами. Седативное влияние относительно слабое. Практически не имеет холинолитического действия. Важно отметить, что фармакокинетические особенности делают достаточным однократный прием серлифта (сертралина) в течение дня. Суточные дозы составляют от 50 до 200 мг.

Серлифт обычно хорошо переносится. Из осложнений встречаются тошнота, тремор, потливость, нарушения сна, задержка эякуляции, аллергические реакции. Наиболее серьезное осложнение — развитие сертонинового синдрома.

Целью исследования было изучение влияния серлифта (сертралина) на аффективные расстройства в структуре патологического влечения к алкоголю на различных этапах заболевания (постабстинентное состояние, этап формирования ремиссии) в сравнении с amitриптилином.

Материал и методы исследования

В исследовании принимали участие 60 чел., проходивших стационарный курс лечения в отделении клинической психофармакологии клиники ННЦ наркологии Минздрава России.

В начале исследования больные случайным образом делились на две группы — основную (30 чел.) и контрольную (30 чел.). Все пациенты были мужского пола, в возрасте от 28 до 62 лет, средний возраст больных в основной группе составил $42,83 \pm 2,65$ года, в контрольной — $39,32 \pm 2,89$.

По социально-демографическим показателям пациенты в группах не различались (табл. 1). Большая часть больных на момент исследования как в основной (53,3%), так и в контрольной группах (50%) не имела постоянного места работы. Общий образовательный уровень невысокий, лишь 6 чел. (20%) из основной и 7 чел. (23,3%) из контрольной групп получили высшее образование; 40% пациентов основной и 33,3% контрольной группы ранее состояли в браке, на момент исследования были разведены.

В исследование вошли пациенты со средней (II) и конечной (II—III, III) стадиями алкогольной зависимости (табл. 2); 12 чел. основной и 13 чел. контрольной групп поступили в стационар повторно (40 и 43,3% соответственно), впервые поступившие — 18 пациентов основной и 17 контрольной групп (60 и 56,7% соответственно). Длительность заболевания в представленной выборке варьировала от 7 до 42 лет (средняя его длитель-

Основные социально-демографические характеристики

Характеристики	Основная группа		Контрольная группа	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Профессиональная занятость:				
работающие	14	46,7	18	50
— физический труд	2	6,7	3	10
— интеллектуальный труд	12	40	12	40
неработающие	16	53,3	15	50
Уровень образования:				
среднее	6	20	8	26,7
среднее специальное	4	13,3	3	10
незаконченное высшее	14	46,6	12	40
высшее	6	20	7	23,3
Семейное положение:				
женаты	12	40	11	36,7
в браке не состояли	6	20	9	30
разведены	12	40	10	33,3

ность в основной группе составила $15,17 \pm 1,67$, в контрольной — $18,56 \pm 1,34$ года). Преобладающей формой злоупотребления алкоголем в обеих группах являлась псевдозапойная: она диагностировалась у 20 пациентов основной (66,7%) и у 22 пациентов контрольной групп (73,4%) (табл. 2). Толерантность на момент исследования составляла в среднем от 0,5 до 1,7 л крепких спиртных напитков в сутки.

Алкогольный абстинентный синдром (ААС) протекал с соматовегетативными, неврологическими и психопатологическими расстройствами. Степень тяжести ААС в большинстве случаев была квалифицирована как средняя

(24 пациента основной группы и 23 — контрольной, 80 и 76,7% соответственно (табл. 3)). Длительность ААС составляла от 4 до 8 дней.

Алкогольные изменения личности в виде заострения преморбидных личностных особенностей диагностировались у большинства пациентов (26 пациентов основной и 25 — контрольной групп, 86,7 и 83,3% соответственно).

У всех больных имелись хронические соматические заболевания, обусловленные длительной интоксикацией алкоголем. Наиболее часто диагностировались: алкогольная болезнь печени (хронический токсический стеатогепатит), алкогольная болезнь сердца (миокардиодистро-

Таблица 2

Основные клинко-динамические характеристики

Характеристики	Основная группа		Контрольная группа	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Стадии алкогольной зависимости				
средняя (II)	20	66,7	22	73,4
переходная (II—III)	6	20	4	13,3
конечная (III)	4	13,3	4	13,3
Форма злоупотребления алкоголем				
псевдозапой	20	66,7	22	73,4
постоянная на фоне высокой толерантности	—	—	1	3,3
постоянная на фоне низкой толерантности	4	13,3	4	13,3
переменяющаяся	6	20	3	10
Прогрессиентность (скорость формирования ААС с момента начала систематического употребления)				
низкая (свыше 5 лет)	4	13,3	5	16,7
средняя (от 3 до 5 лет)	22	73,4	19	63,3
высокая (до 3 лет)	4	13,3	6	20

Клинические проявления и степень тяжести алкогольного абстинентного синдрома

Характеристики ААС	Основная группа		Контрольная группа	
	Абс. число	%	Абс. число	%
С астено-вегетативными расстройствами	4	13,3	4	13,3
С преобладанием неврологических и соматовегетативных расстройств	8	26,7	10	33,3
С преобладанием психических расстройств:	18	60	16	53,4
а) снижение настроения с оттенком тревоги	12	40	9	30
б) дисфория, раздражительность, эксплозивность	6	20	7	23,4
в) с обратимыми психоорганическими расстройствами	—	—	—	—
Степень тяжести ААС				
легкая	—	—	1	3,3
средняя	24	80	23	76,7
тяжелая	6	20	6	20

фия, 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 АЛТ в среднем составил $81,31 \pm 4,73$, в контрольной группе — $87,34 \pm 3,41$ (нормальный показатель 40), АСТ — $94,27 \pm 6,41$ в основной группе и $97,37 \pm 6,35$ — в контрольной (нормальный показатель 41).

Таким образом, по возрастным, основным социально-демографическим и клиничко-динамическим показателям группы существенно не различались (статистически достоверных различий не было).

В исследование не включались больные с сочетанной зависимостью (от других видов ПАВ); органическим поражением ЦНС различного генеза; пределириозными состояниями; выраженной соматической и неврологической патологией неалкогольного генеза; хроническими соматическими заболеваниями в стадии обострения; гиперчувствительностью к препарату; принимавшие участие в клинических исследованиях в течение предшествующих 3 мес.; получавшие лечение в течение 30 дней, предшествующих включению в исследование: антидепрессантами, антиконвульсантами, нейролептиками, транквилизаторами, ноотропами.

Основные методы исследования — клиничко-психопатологический, лабораторный, статистический.

Клиническое исследование действия серлифта проводилось с использованием специально разработанного протокола, максимально отвечающего международным требованиям GCP.

Терапевтическая эффективность препарата оценивалась по следующим шкалам:

- динамики патологического влечения к алкоголю (идеаторный, аффективный, поведенческий компоненты) в постабстинентном состоянии, на этапе формирования ремиссии;

- Монтгомери-Асберг (MADRS);

- Гамильтона для оценки депрессий (HDRS); общего клинического впечатления (CGI);

- оценки побочных явлений (UKU).

Для оценки безопасности препарата использовались данные лабораторных анализов: проводилась оценка биохимических показателей (АЛТ, АСТ) в период до лечения (0 день) и в конце исследования (4-я неделя).

Назначение антидепрессантов (серлифт — в основной группе; амитриптилин — в контрольной) проводилось после купирования ААС (в среднем на 7–10-й день стационарного лечения) с учетом того, что при ААС проводилась детоксикационная терапия, не использовались антидепрессанты и другие психотропные препараты, кроме транквилизаторов или гипнотиков в ночное время (см. ниже), данный период был условно определен как wash out.

Основным показанием к назначению антидепрессантов являлось наличие в клинической картине патологического влечения к алкоголю, проявляющегося депрессивными нарушениями.

В обеих группах проводилась монотерапия. В основной группе больные получали серлифт (сертралин) в начальной дозе 50 мг с ее повышением по необходимости до 100–200 мг 2–3 раза в сутки; режим дозирования варьировал в зависимости от преобладающих депрессивных нарушений и их тяжести. В контрольной группе пациенты получали амитриптилин в дозе 50–75 мг 2–3 раза в сутки; длительность приема препаратов составляла 8 недель.

Сопутствующая терапия была допустима только в тех случаях, когда наблюдались выраженные диссомнические расстройства; генерализованные или выраженные парциальные формы патологического влечения к алкоголю. Назначались следующие препараты: феназепам — до 1 мг/сут; реланиум — до 10 мг/сут; галоперидол до 5–10 мг/сут; неупелтил до 30 мг/сут; финлепсин до 600 мг/сут. Длительность приема составляла не более 7–10 дней.

Симптоматическая терапия была представлена препаратами с гепатотропным действием, антиоксидантами, витаминами. В группах допускалось проведение психотерапевтических запретительных процедур с медикаментоз-

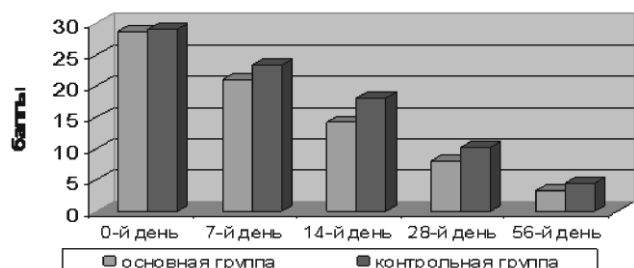


Рис. 1. Динамика показателей шкалы Монтгомери-Асберг для оценки депрессии при применении серлифта в сравнении с amitриптилином

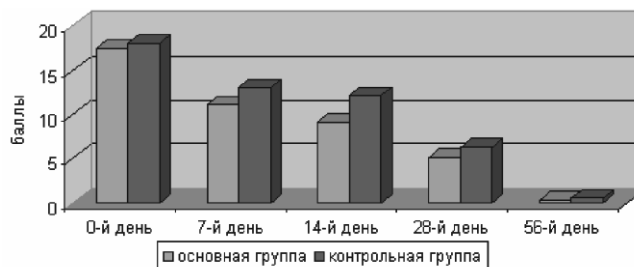


Рис. 2. Динамика показателей шкалы Гамильтона для оценки депрессии при применении серлифта в сравнении с amitриптилином

ным подкреплением (типа "Торпедо" и др.). При отсутствии признаков клинического улучшения в течение 4 недель лечение прекращали как неэффективное.

Контрольные осмотры пациентов проводились до начала лечения (0 день), далее на 7-е, 14-е, 28-е и 56-е сутки от начала лечения с оценкой результатов лечения по соответствующим шкалам. В последующем в амбулаторных условиях при консультировании оценивалось психическое состояние пациента, наличие или отсутствие влечения к алкоголю, развитие рецидива заболевания. По всем изучаемым клиническим параметрам проводилось сравнение с контрольной группой.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась в программе SPSS for Windows 11.5, а также Microsoft Excel 2000. Использовались методы описательной статистики: среднее значение (M) ± стандартное отклонение (m). В связи с поставленными задачами проводилось внутригрупповое и межгрупповое сравнение. Проверялась достоверность терапевтических изменений психопатологических, депрессивных расстройств под влиянием серлифта в сравнении с Amitриптилином по 4-балльной шкале, где 0 — отсутствие симптома, 1 — слабо выраженный симптом, 2 — средне выраженный и 3 — значительно выраженный симптом. Различия средних величин, а также корреляционные связи признавались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Терапевтическая эффективность препарата признавалась хорошей, если: достигалась редукция симптомов по шкале оценки динамики ПВА не менее, чем на 50% к концу 4-й недели терапии; показатели шкалы общего

клинического впечатления не превышали 2 баллов на 7-й день приема препарата; достигалась редукция симптомов по шкалам Монтгомери—Асберг и Гамильтона не менее чем на 50% к 8-й неделе терапии; отсутствовали побочные эффекты, осложнения, нежелательные явления.

Результаты исследования

Эффективность терапии

В первую очередь оценивалось влияние серлифта на аффективные расстройства в структуре патологического влечения к алкоголю на различных этапах заболевания — постабстинентное состояние, формирование ремиссии (табл. 4). Важно отметить, что редукция влечения к алкоголю (в том числе и аффективных нарушений) наблюдается в обеих группах, но в основной группе это происходит быстрее (достоверные различия между группами к 14-му дню терапии).

Представленная на рис. 1 динамика показателей шкалы Монтгомери—Асберг для оценки депрессии (MADRS) свидетельствует о снижении среднего балла в основной группе в конце лечения на 88,5% от исходного.

При этом статистически достоверные различия между группами наблюдались к 14-му дню лечения (что совпадает с ранее полученным результатом): в основной группе редукция общего балла по MADRS составила 50,5% по сравнению с 37,8% в контрольной группе (табл. 5).

Выраженная тимолептическая активность серлифта была подтверждена также данными динамики показателей шкалы депрессии Гамильтона (HDRS) (рис. 2).

Таблица 4

Динамика ПВА (средний балл) в течение 8 недель приема серлифта в сравнении с amitриптилином

Группы исследования	0-й день	7-й день	14-й день	28-й день	56-й день
Основная (M±m)	3,1±0,2	2,1±0,2	0,8±0,2	0,5±0,2	0,2±0,1
Контрольная (M±m)	2,9±0,2	2,0±0,2	1,8±0,2	1,1±0,1	0,3±0,1

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

Таблица 5

Шкала Монтгомери—Асберг (MADRS): средние изменения показателей

Группы исследования	0-й день	14-й день	56-й день
Основная	28,7	14,2 (50,5%)*	3,3 (88,5%)
Контрольная	29,1	18,1 (37,8%)	4,5 (84,5%)

К моменту завершения лечения отмечено снижение общего балла по HDRS в основной группе на 82,9%, в контрольной группе — на 72,4% от исходного. При этом следует отметить, что в основной группе выраженный терапевтический эффект наступал быстрее — к 14-му дню терапии, о чем свидетельствует снижение общего балла на 47,4% по сравнению с 32,6% в контроле, что также согласуется с результатами оценки показателей шкалы Монгтомери—Асберг (табл. 6).

Ни один пациент не выбыл из исследования досрочно. Из пациентов основной группы со средней стадией алкогольной зависимости (20 чел., 66,7%) у одного было зарегистрировано однократное употребление алкоголя на фоне лечения (2-й день терапии). Это было расценено как обострение ПВА, в схему лечения добавлен галоперидол в дозе 4,5 мг в сутки. Еще двум пациентам в связи с генерализацией ПВА добавлялись разовые назначения нейролептиков (галоперидола до 5 мг/сут, неуплептила до 15 мг/сут), а также финлепсин до 600 мг/сут.

Серлифт показал хорошее терапевтическое действие у пациентов основной группы с конечной (II—III, III) стадией алкогольной зависимости (5 чел., 33,3%). Клиническая картина в ПАС у этих пациентов была представлена преимущественно аффективными и идеаторными расстройствами в структуре ПВА, а также астеническими расстройствами и невыраженным ослаблением памяти на текущие и прошедшие события. Из аффективных расстройств преобладали тревога и сниженное настроение. Идеаторный компонент был умеренно выраженным: нежелание лечиться, снижение критики к заболеванию. Эти пациенты, как правило, поступали на лечение под давлением родственников, у них длительное время (в среднем 6—7 лет) отсутствовали ремиссии. Эти больные получали серлифт в качестве монотерапии, в дозе 100—150 мг в сутки. Не потребовалось дополнительных назначений психотропных средств, так как не наблюдалось выраженных обострений ПВА. Только у одного больного в схему тера-

пии был добавлен неуплепит в дозе 3 мг на ночь (принимал 5 дней) в связи с некупирующимися инсомническими расстройствами.

Пациентам основной группы не требовалось дополнительных седативно-снотворных препаратов, так как происходила нормализация нарушений сна на монотерапии серлифтом.

На момент завершения исследования результаты терапии больных показали следующее: в основной группе было максимальное количество пациентов — 24 чел. (80%), у которых зарегистрировано "выраженное улучшение" (по шкале CGI), в контрольной группе таковых в процентном соотношении меньше — 20 чел. (66,7%) (табл. 7).

Безопасность и переносимость

Оценка безопасности и переносимости препарата проводилась посредством контроля нежелательных явлений, о которых спорадически сообщали пациенты или которые замечал исследователь, а также при проведении стандартных лабораторных исследований (биохимический анализ крови, до исследования и через 4 недели приема препарата).

Из побочных явлений при применении серлифта зафиксировано: тремор — 2 наблюдения, сухость во рту — 3, тошнота — 1, головокружение — 1, ослабление либидо и задержка эякуляции — 1. Все побочные явления, кроме тремора у двух пациентов, были слабо выраженными и носили преходящий характер. Появление побочных эффектов происходило в диапазоне доз от 150 до 200 мг. При снижении дозы до 50—100 мг они исчезали, кроме ослабления либидо и задержки эякуляции, это явление полностью прошло через 3 дня после последнего приема препарата.

К 28-му дню терапии несколько лучше показатели АЛТ и АСТ были в основной группе, но при этом досто-

Таблица 6

Шкала Гамильтона для оценки депрессий (HDRS): средние изменения показателей

Группы исследования	0-й день	14-й день	56-й день
Основная	17,5	9,2 (47,4%)	0,3 (82,9%)
Контрольная	18,1	12,2 (32,6%)	0,5 (72,4%)

Таблица 7

Результаты применения серлифта в сравнении с amitриптилином по шкале общего клинического впечатления (терапевтический эффект)

Терапевтический эффект	Основная группа		Контрольная группа	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Выраженное улучшение	24	80	20	66,7
Умеренное улучшение	6	20	3	10
Незначительное улучшение	—	—	6	20
Изменений нет или ухудшение	—	—	1	3,3
Всего	30	100,0	30	100,0

Динамика биохимических показателей у пациентов исследуемых групп

Группы	АЛТ		АСТ	
	0	28	0	28
Основная группа, МЕ/л	81,31±4,73	34,21±4,25 *	94,27±6,41	47,79±2,25 *
Контрольная группа, МЕ/л	87,34±3,41	43,23±6,02 *	97,37±6,35	56,38±4,57 *

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

верных различий уровня ферментов между группами не выявлено (табл. 8).

На протяжении приема серлифт не оказывал значительного влияния на психомоторные и когнитивные функции, что субъективно пациенты отмечали как положительное свойство лекарства.

Катамнестическое наблюдение до настоящего времени (июнь 2006 г) показывает, что все пациенты, получавшие серлифт, находятся в ремиссии.

По самоотчетам больных, препарат снижает влечение к алкоголю, удобен в применении, особенно на амбулаторном этапе (однократный прием всей суточной дозы).

Выводы

Результаты проведенного сравнительного исследования показали хорошую эффективность серлифта (сертралина) в терапии аффективных нарушений, наблюдающихся у больных с алкогольной зависимостью на различных этапах заболевания.

Серлифт имеет особенности терапевтического действия. Влияние препарата на собственно пониженное настроение и тревожную симптоматику оценено как высокое. Это позволяет успешно применять препарат при купировании синдрома влечения к алкоголю при преобладании в его структуре депрессивных, субдепрессивных и тревожных расстройств. Профиль безопасности и переносимости препарата при достаточно длительном приеме оценен как благоприятный, а в условиях амбулаторного лечения — оптимальный.

Рекомендованная длительность использования — не менее 4 недель. Рекомендованные дозы: от 100 до 200 мг в сутки; наиболее часто используемая терапевтическая доза — 150 мг.

Таким образом, серлифт (сертралин) является перспективным препаратом для наркологической практики.

Список литературы

1. Альтшулер В.Б. Патологическое влечение к алкоголю. Вопросы клиники и терапии. — М.: Имидж, 1994. — 216 с.
2. Иванец Н.Н. Место антидепрессантов в терапии патологического влечения к алкоголю. //Сб. Антидепрессанты в терапии патологического влечения к психотропным веществам. — М.: Политек-Ф, 2000. — С. 8—16.
3. Иванец Н.Н., Анохина И.П., Коган Б.М., Чирко В.В., Небаракова Т.П., Русинов А.В. Опыт применения прозака при лечении зависимости от психоактивных веществ// Вопросы наркологии. — №2. — 1997. — С. 18—26.
4. Levin F.R., Evans S.M. Diagnostic and treatment issues in comorbid substance abuse and adult attention deficit disorder// Psych. Ann. — 2001. — № 31. — P. 303—312.
5. Myrick H., Brady K. Management of comorbid anxiety and substance use disorders// Psych. Ann. — 2001. — №31. — P. 265—271.
6. Parsons L.H., Koob G.F., Weiss F. Serotonin dysfunction in the nucleus accumbens of rats during withdrawal after unlimited access to intravenous cocaine// J. Pharm. Exp. Ther. — 1995. — Vol. 274. — P.1182—1191.
7. Regier D.A., Farmer M.E., Rae D.S. et al. Co-morbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse// JAMA. — 1990. — Vol. 264. — P. 2511—2518.
8. Salloum I., Dennis C., Michael E. Male depression, alcoholism and violence// Lundbeck Institute. — Martin Dunitz Ltd., 2000. — 97 p.
9. Sutor B., Tinsley J.A., Morse R.M. Management of patients with bipolar mood disorder and substance dependence// J. Addict. Dis. — 1999. — №18. — P. 83—93.
10. Ziegler PZ. Psychiatric co-morbidity in addictive disease// 22nd Annual Ruth Fox Course for Physicians. Program and abstracts of the American Society of Addiction Medicine 33rd Annual Meeting & Medical-Scientific Conference. — Atlanta — Georgia, 2002.

SERLIFT (SERTRALINE) IN THE COMPLEX THERAPY OF ALCOHOL DEPENDENCE: THE RESULTS OF A CONTRASTIVE STUDY

IVANETS N.N., VINNIKOVA M.A., AGIBALOVA T.V., BOIKO E.O.

Serlift (Sertraline), a SSRI medicine, was studied in terms of a clinical contrastive research. The aim of the research was to study clinical effectiveness and safety of Serlift in reducing pathological alcohol craving in contrast to Amitriptilin. The contingent of the research included 60 patients, 30 in the control and 30 in the experimental groups. As a result of the study carried out the following specific features of Serlift's therapeutic action were singled out: dominance of antidepressant proper and anxiolytic effect. Safety and tolerance profiles of the medicine were evaluated as favorable and optimal in terms of out-patient treatment. Due to high therapeutic efficiency and safety the medicine can be successfully used both in in-patient and out-patient treatment.