

Налтрексон-депо (вивитрол) в лечении алкоголизма: первый опыт применения в России

СИВОЛАП Ю.П.

д.м.н., профессор кафедры психиатрии и медицинской психологии
Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова,
119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 9, клиника психиатрии им. С.С. Корсакова,
e-mail: yura-sivolap@yandex.ru

САВЧЕНКОВ В.А.

к.м.н., зав. отделением неотложной наркологической помощи клиники психиатрии им. С.С. Корсакова
Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

ЯНУШКЕВИЧ М.В.

к.м.н., врач отделения неотложной наркологической помощи клиники психиатрии им. С.С. Корсакова
Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

СМИРНОВА В.Н.

клинический ординатор клиники психиатрии им. С.С. Корсакова
Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

*Проведено предварительное исследование клинической эффективности налтрексона-депо (вивитрола) в лечении алкоголизма без группы сравнения. В исследовании приняли участие 16 пациентов (15 мужчин и одна женщина) в возрасте 32—55 лет, преимущественно с неблагоприятным течением алкоголизма и отсутствием эффекта предшествующего лечения. Препарат вводился внутримышечно один раз в месяц. Восемью пациентам была произведена одна инъекция, пяти пациентам — две и трем больным — три инъекции вивитрола. В результате лечения полное воздержание от алкоголя в течение 17—140 дней отмечено в девяти случаях, значительное уменьшение употребления алкоголя и предотвращение запоев — в трех наблюдениях. Побочные действия в виде мягких обратимых неврологических расстройств констатированы у одного пациента с выраженной алкогольной энцефалопатией. Сделаны предварительные выводы о высокой эффективности вивитрола и об определенном превосходстве препарата над другими средствами противорецидивной (поддерживающей) терапии алкоголизма.
Ключевые слова: алкоголизм, предупреждение рецидивов, опиоидные рецепторы, «система вознаграждения», налтрексон, вивитрол*

Введение

В странах европейской культуры бытует терпимое отношение к употреблению алкоголя. Не менее 95% населения России, Западной Европы и США употребляют спиртные напитки, и алкоголь, в отличие от запрещенных наркотиков, далеко не всегда ассоциируется с опасностью для здоровья [1, 7]. В то же время злоупотребление алкоголем и алкоголизм составляют одну из наиболее серьезных проблем современного общества.

Главным неблагоприятным последствием злоупотребления алкоголем является повышение смертности населения.

В США ежегодное количество алкоголь-ассоциированных смертей равно примерно 100 тыс. чел., что составляет 5% общей смертности [4, 7].

В Российской Федерации абсолютная величина алкогольных смертей, в соответствии с некоторыми оценками, многократно превышает соответствующий показатель в США. По данным А.В. Немцова, не менее 29% смертности мужского населения и 17% женского населения Российской Федерации обусловлено употреблением алкоголя [1].

Неблагоприятные медицинские и социальные последствия злоупотребления алкоголем включают в се-

бя наряду с повышением смертности населения снижение и утрату трудоспособности, главной причиной чего является алкогольное поражение внутренних органов и нервной системы [8].

Снижение эффективности экономики, уменьшение трудовых ресурсов и расходы на лечение лиц, страдающих болезнями, вызванными неумеренным употреблением спиртных напитков, превращают алкоголизм в самое дорогостоящее из современных заболеваний [2]. В США ежегодные экономические потери, обусловленные злоупотреблением алкоголем, оцениваются в 185 млрд долл. [4].

Сложность медицинской проблемы алкоголизма определяется наряду с прочими факторами низкой эффективностью его лечения вне зависимости от применяемых лечебных программ, что, по нашему мнению, объясняется тремя основными причинами:

- недостаточной мотивацией многих пациентов к лечению;
- невысокими показателями удержания пациентов в лечебных программах;
- фармакорезистентностью влечения к алкоголю (равно как и к другим психоактивным веществам — ПАВ).

Одним из основных проявлений низкой эффективности лечения алкоголизма служит принципиальная невозможность достижения продолжительной ремиссии болезни в большинстве ее случаев. Показано, что не менее 75% больных алкоголизмом возобновляет употребление спиртных напитков в течение первого года лечения [2]. По этой причине лечение алкоголизма, с точки зрения достигаемых результатов, нередко носит не столько противорецидивный, сколько поддерживающий характер. В тех случаях, когда продолжительное полное воздержание от алкоголя оказывается невозможным, целью терапии становится смягчение болезни с уменьшением частоты алкогольных эксцессов, снижением количества употребляемых спиртных напитков и уменьшением тяжести неблагоприятных последствий злоупотребления алкоголем.

Лечение алкоголизма в США и странах Европы наиболее часто проводится с применением трех основных лекарственных препаратов: дисульфирама, акампросата и налтрексона [2, 8]. В российской наркологической практике из этой триады традиционно применяется лишь дисульфирам, тогда как два других препарата практически не используются.

Акампросат не зарегистрирован в Российской Федерации, и поэтому вопросы его клинического использования в нашей стране носят преждевременный характер. В то же время недостаточное применение налтрексона, с учетом его благоприятных фармакологических свойств и потенциальных клинических эффектов [9], существенно обедняет врачебные возможности в лечении алкоголизма.

Этанол и система опиоидных рецепторов

Подкрепляющее действие этанола, как и других ПАВ, реализуется с участием опиоидергических нейронов церебральной «системы вознаграждения» (*reward system*).

Злоупотребление алкоголем приводит к увеличению количества опиоидных рецепторов в прилежащем ядре мозга (*nucleus accumbens*) [9]. Примечательно, что количество опиоидных рецепторов, определяемое с помощью позитрон-эмиссионной томографии, коррелирует с выраженностью влечения к алкоголю [5].

Антагонисты опиоидных рецепторов, в том числе налтрексон, предотвращают возникновение эйфории и прочих субъективно притягательных эффектов этанола и других ПАВ [2, 9].

Ингибирующее влияние налтрексона на рецепторы приводит к устранению подкрепляющего действия наркотического вещества и ослабляет мотивацию к его дальнейшему приему. Отмеченный эффект позволяет с разной степенью эффективности применять налтрексон в лечении опиоидной зависимости, алкоголизма, а также злоупотребления амфетаминами [2, 3, 6, 9].

К числу сложных аспектов упоминавшейся выше проблемы лечения алкоголизма относится слабая приверженность (*compliance*) пациентов к терапии относительно к ее характеру. Низкий комплаенс является ведущим фактором, препятствующим полноценному проявлению потенциальных клинических эффектов различных лекарственных препаратов, в том числе налтрексона, особенно в случаях необходимости их ежедневного приема.

Предварительная гипотеза исследования

Корреляция между количеством опиоидных рецепторов и выраженностью влечения к алкоголю позволяет высказывать предположение о потенциальной эффективности налтрексона в лечении неблагоприятно протекающего (безремиссионного) алкоголизма.

Проблема низкого комплаенса у больных алкоголизмом (которая особенно выражена у пациентов с неблагоприятным течением болезни в связи с крайне слабой мотивацией к лечению) может быть в той или иной степени разрешена при использовании пролонгированной инъекционной формы налтрексона, позволяющей добиться клинического эффекта при ежемесячном внутримышечном введении препарата.

Цель и характер исследования

С целью оценки безопасности и эффективности лечения алкоголизма с применением пролонгированной инъекционной формы налтрексона (вивитрола) предпринято наблюдательное клиническое исследование без группы сравнения.

Клинический материал и результаты исследования

Материал исследования составили клинические наблюдения 16 больных алкоголизмом (15 мужчин и одна женщина) в возрасте 32—55 лет, проходивших лечение в отделении неотложной наркологической помощи клиники психиатрии им. С.С. Корсакова Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова в феврале—июле 2009 г.

В 14 случаях алкоголизм характеризовался неблагоприятным течением с отсутствием в последние два года перерывов в употреблении алкоголя, продолжительность которых превышала бы 30 дней. Девять пациентов из упомянутых 14 проходили многократное лечение (в том числе в клинике им. С.С. Корсакова) без достижения значимых результатов. У двух пациентов с более доброкачественным течением болезни в течение последнего года отмечено учащение и утяжеление алкогольных эксцессов.

В связи с неблагоприятным течением алкоголизма или нарастанием его тяжести и (в девяти случаях) безуспешным предшествующим лечением больным бы-

ло предложено лечение вивитролом с ежемесячным внутримышечным введением препарата в дозе 380 мг.

Восьми пациентам вивитрол вводился однократно, пяти пациентам — двукратно и трем больным — троекратно. Кратность введения определялась двумя факторами:

- 1) наличием мотивации к продолжению терапии;
- 2) объективными временными ограничениями (у нескольких пациентов к моменту подготовки данной статьи не завершился период действия первой инъекции препарата).

Ко времени подготовки данной статьи в исследовании принимает участие 12 пациентов из 16. Четверо пациентов по разным (в трех случаях неясным) причинам прекратили участие в лечебной программе, и сведения об их состоянии отсутствуют. Результаты терапии отражены в таблице.

Таблица

Результаты лечения вивитролом

Анализируемый признак	Количество пациентов
Полное прекращение употребления алкоголя в течение 17—140 дней*	9
Значительное уменьшение употребления алкоголя, предотвращение запоев	3
Побочные действия препарата	1
Отказ от повторного введения препарата	1
Примечание. * — верхний предел указанного диапазона ограничивается началом исследования	

Приведенные в таблице данные указывают на возможность полного прекращения употребления алкоголя в результате введения вивитрола у значительной части пациентов (9 из 16), в том числе больных, прежде демонстрировавших безремиссионное течение алкоголизма и практическое отсутствие результатов терапии.

Отдельного внимания, по нашему мнению, заслуживает отмеченное в одном из наблюдений, приведенном ниже, парадоксальное сочетание развития побочных действий первой дозы препарата с последующим отказом от его повторного введения, с одной стороны, и высокой эффективностью терапии, с другой.

Клиническое наблюдение

Николай Б., 51 год, без определенных занятий.

Диагноз. Алкоголизм неблагоприятного (безремиссионного) течения. Алкогольная энцефалопатия. Алкогольная полиневропатия. Снижение уровня личности по органическому типу. Множественное алкогольное поражение внутренних органов.

Из анамнеза. У отца и нескольких родственников пациента по обеим родительским линиям отмечено злоупотребление алкоголем. Отец и дед по отцовской линии предположительно перенесли алкогольные психозы.

Пациент рос здоровым, физически активным, увлекался восточными единоборствами, посещал детско-юношескую спортивную школу. Легко и успешно учился в средней школе, окончил оптико-механический институт, приобрел специальность инженера-технолога.

После института по распределению поступил на работу в крупное научно-производственное объединение. Был на хорошем счету у руководства, сделал быструю карьеру от мастера цеха до главного инженера предприятия. Продолжал занятия спортом, входил в сборную СССР по дзюдо. В 1990-е годы начал коммерческую деятельность и достиг в ней определенных успехов. В последние 7 лет прекратил работу из-за фактической утраты трудоспособности в связи с прогрессирующим злоупотреблением алкоголем.

Женат, имеет двух взрослых детей. Женой характеризуется как веселый, энергичный, миролюбивый человек.

Употреблять алкоголь начал в старших классах школы. Очевидные признаки злоупотребления алкоголем были отмечены приблизительно в 25-летнем возрасте. Спустя 12—15 лет появились запои. В течение лет пьет практически ежедневно, предпочитает крепкие спиртные напитки.

Прежние характерологические черты сменились резким сужением круга интересов, апатией, безразличием к себе и окружающим, раздражительностью и гневливостью.

Неоднократно проходил лечение в психиатрических и наркологических больницах, в последние годы обращался за помощью исключительно в клинику им. С.С. Корсакова. Многократное стационарное лечение не приводило к продолжительному отказу от употребления алкоголя.

Дважды (в 2004 и 2008 гг.) переносил abortивные приступы белой горячки, второй раз — в период лечения в клинике.

В очередной раз поступил в клинику в конце февраля 2009 г.

Психическое состояние. При поступлении отмечены признаки алкогольного опьянения средней степени с некоторым затруднением ориентировки, вялостью, пассивным поведением. В течение четырех дней ориентировка полностью восстановлена. Вял, апатичен, немногословен. В контакт с окружающими вступает по необходимости. Иногда без особого интереса смотрит телевизор; больше ничем не занят. Отмечаются негрубые нарушения памяти с преобладанием

фиксационной амнезии. В процессе нейропсихологического исследования выявлены значительные нарушения внимания, памяти и общей интеллектуальной продуктивности. Результатами обследования не интересуется. В ответ на настойчивые расспросы о самочувствии неохотно сообщает о почти постоянной сдерживаемой раздражительности.

Неврологическое состояние. Отмечены нарушения чувствительности в стопах и уменьшение мышечной массы в икроножных областях. Сухожильные рефлексы ослаблены. При поступлении отмечена небольшая шаткость походки.

Лечение и динамика состояния. Диазепам (релиум) внутрь в суточной дозе до 40 мг (с последующим уменьшением до 5 мг), карбамазепин (финлепсин) внутрь в суточной дозе до 600 мг (с последующим уменьшением до 200 мг). Тиамин, пиридоксин и никотиновая кислота внутримышечно в суточной дозе 300 мг, 20 мг и 30 мг соответственно. Мемантин (акатинол) внутрь в дозе до 20 мг. Внутривенная капельная инфузия электролитных растворов.

В процессе лечения у пациента улучшились когнитивные функции и уменьшились проявления полиневропатии. Отчетливых изменений в поведении не отмечено.

Пациенту в присутствии жены было предложено лечение вивитролом с ежемесячным внутримышечным введением препарата. В беседе было подчеркнуто, что в связи с алкогольной энцефалопатией и некоторым риском развития побочных действий препарат необходимо вводить как можно позже, не ранее чем через две недели после употребления последней дозы алкоголя. Пациент категорически отказался проводить в клинике больше 7 дней, но при этом согласился на введение препарата. По мнению жены и лечащего врача пациента, вероятность возобновления употребления алкоголя в первые же дни после выписки приближалась к 100%, и поэтому отсроченное введение вивитрола в амбулаторных условиях было признано невозможным.

Вивитрол в дозе 380 мг был введен пациенту с его согласия и согласия его жены внутримышечно на седьмые сутки лечения. На следующий день пациент по собственному настоянию выписан домой с рекомендацией поддерживающей терапии (мемантин и карбамазепин).

Катамнестические данные и их обсуждение

Через 2—3 дня после выписки из клиники у пациента появились слабость и выраженная сонливость, сохранявшиеся на протяжении недели и постепенно самопроизвольно исчезнувшие. Кроме того, в эти же дни отмечены единичные мышечные подергивания.

По словам жены пациента, спустя несколько недель он вновь, как и много лет назад, стал веселым и энергичным, у него появился интерес к жизни. Впервые за 7 лет Николай вернулся к профессиональной деятельности, быстро (несмотря на кризис) добился успеха в работе возглавляемого им коммерческого предприятия. Развившиеся после выписки из клиники слабость и сонливость небезосновательно отнес за счет побочных действий введенного препарата. Боясь повторения этих явлений, категорически отказался от повторных инъекций вивитрола.

Несмотря на отказ от продолжения терапии, пациент впервые за последние годы полностью прекратил употребление алкоголя.

Приведенное клиническое наблюдение представляет безусловный интерес по двум главным причинам.

Во-первых, оно иллюстрирует определенный риск развития преходящих доброкачественных неврологических нарушений при введении вивитрола пациентам с выраженными признаками органического поражения ЦНС. По-видимому, отмеченных побочных эффектов можно было бы избежать при введении препарата не ранее чем через месяц после употребления алкоголя, однако продолжительность подготовительного периода в отмеченном случае ограничивалась отсутствием мотивации пациента к дальнейшему пребыванию в клинике.

Во-вторых, заслуживает внимания впечатляющий эффект терапии вивитролом: даже после однократного введения препарата впервые за много лет достигнуто полное прекращение употребления алкоголя, восстановление трудоспособности и прежней профессиональной активности пациента с неблагоприятным (безремиссионным) течением алкоголизма.

Обсуждение результатов исследования

Полученные нами данные свидетельствуют о достаточном уровне приверженности пациентов противорецидивной (поддерживающей) терапии вивитролом, хорошей переносимости препарата (заметные побочные действия, не повлиявшие на результаты лечения, отмечены лишь в одном наблюдении) и высокой эффективности данного метода в лечении алкоголизма.

В проведенное нами исследование главным образом включались больные с неблагоприятным течением алкоголизма и отсутствием эффекта альтернативного лечения. Можно высказать предположение, что противорецидивная (поддерживающая) терапия вивитролом способна продемонстрировать достаточную эффективность и при назначении препарата пациентам с относительно доброкачественными формами алкоголизма.

Несмотря на небольшой объем исследования и отсутствие группы сравнения, полученные результаты позволяют сделать следующие предварительные выводы.

1. Вивитрол способствует полному прекращению употребления алкоголя у значительной части больных алкоголизмом, демонстрирующих неблагоприятное (безремиссионное) течение алкоголизма при использовании других средств терапии.

2. В тех случаях, когда полное прекращение употребления алкоголя оказывается невозможным, вивитрол способствует уменьшению количества употребляемых спиртных напитков, снижает тяжесть отдельных алкогольных эксцессов и препятствует развитию запоев.

3. По клинической эффективности вивитрол превосходит другие средства противорецидивной (поддерживающей) терапии алкоголизма.

4. Введение вивитрола вскоре после тяжелой продолжительной алкогольной интоксикации у пациентов с осложненными формами алкоголизма может приводить к развитию побочных эффектов.

5. Назначение вивитрола больным алкоголизмом с выраженным соматоневрологическим отягощением, органическим поражением мозга и коморбидными психическими расстройствами требует увеличения продолжительности периода воздержания от алкоголя, предшествующего введению препарата, и дополнительной лекарственной коррекции, повышающей безопасность терапии.

Список литературы

1. Немцов А.В. Алкоголизм в России: история вопроса, современные тенденции // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Алкоголизм. — 2007. — Приложение. — Вып. 1. — С. 3—7.
2. Brust J.C.M. Neurological aspects of substance abuse. — 2nd ed. — Philadelphia: Elsevier Inc., 2004. — 477 p.
3. Garbutt J.C., Kranzler H.R., O'Malley S.S. Efficacy and tolerability of long-acting injectable naltrexone for alcohol dependence: a randomized controlled trial // JAMA. — 2005. — Vol. 293 (13). — P. 1617—1625.
4. Hanson G.R., Li T.-K. Public health implications of excessive alcohol consumption // JAMA. — 2003. — Vol. 289. — P. 301—307.
5. Heinz A. et al. Correlation of stable elevations in striatal {micro}-opioid receptor availability in detoxified alcoholic patients with alcohol craving: a positron emission tomography study using carbon 11-labeled carfentanil // Arch. Gen. Psychiatry. — 2005. — Vol. 62 (1). — P. 57—64.
6. Jayaram-Lindstrom N., Hammarberg A., Beck O., Frank J. Naltrexone for the treatment of amphetamine dependence: a randomized placebo-controlled trial // Am. J. Psychiatry. — 2008. — Vol. 165 (11). — P. 1442—1448.
7. Room R., Babor T., Rehm J. Alcohol and public health // Lancet. — 2005. — Vol. 365 (9458). — P. 519—530.
8. Saitz R. Clinical practice. Unhealthy alcohol use // N. Engl. J. Med. — 2005. — Vol. 352 (6). — P. 596—607.
9. Sinclair J.D. Evidence about the use of naltrexone and for different ways of using it in the treatment of alcoholism // Alcohol. Alcohol. — 2001. — Vol. 36 (1). — P. 2—10.

PROLONGED NALTREXONE (VIVITROL) IN A TREATMENT OF ALCOHOLISM: A PRIMARY RUSSIAN EXPERIENCE

SIVOLAP Yu.P.	M.D., Ph.D., Professor of Department of Psychiatry and Medical Psychology of I.M. Sechenov Moscow Medical Academy
SAVCHENKOV V.A.	M.D., Ph.D., Head of Emergency Addictive Disorders Unit of S.S. Korsakov Clinic of Psychiatry of I.M. Sechenov Moscow Medical Academy
YANUSHKEVICH M.V.	M.D., Ph.D., Physician of Emergency Addictive Disorders Unit of S.S. Korsakov Clinic of Psychiatry of I.M. Sechenov Moscow Medical Academy
SMIRNOVA V.N.	M.D., Resident of S.S. Korsakoff Clinic of Psychiatry of I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

The preliminary study of clinical efficacy of prolonged naltrexone (vivitrol) in a treatment of alcoholism with participation of 16 patients (15 males and one female) aged from 32 to 55 years old mainly of malignant course of illness without comparison group was carried out. The patients received the medicine monthly by way of intramuscular injection. Eight patients received one injection, 5 patients — two injections and 3 patients — three injections of vivitrol. Up to the day of sending of this article to press 12 patients of 16 are remained their participation in the study. The total abstinence during 17—140 days was registered in 9 cases and the remarkable decrease of alcohol use with prevention of hard drinking was registered in 3 cases. The side effects such as mild reversible neurological signs were found in one patient with severe alcohol brain damage. The preliminary conclusions on high efficacy of vivitrol in the treatment of alcoholism and some superiority of this medicine in comparison with other approaches to relapse prevention therapy were drawn.

Key words: alcoholism, relapse prevention, opioid receptors, reward system, naltrexone, vivitrol