

ОГЛАВЛЕНИЕ

Алкогольная зависимость как наркологическая и общемедицинская проблема	3
Анализ существующих подходов к терапии алкогольной зависимости в России	11
Сокращение потребления алкоголя как новый подход к терапии алкогольной зависимости	19
Налмефен: эффективность и безопасность применения при терапии алкогольной зависимости в регистрационных исследованиях. Описание препарата, схемы использования и опыт применения.	34
Метод психосоциальной поддержки и мотивирования (BRENDA)	45
Анализ социально-экономической эффективности метода снижения потребления алкоголя.	54
Выводы	67
Приложения	70
Список литературы	105

Учреждение-разработчик:

Государственное учреждение здравоохранения «Московский научно-практический центр наркологии» Департамента здравоохранения г. Москвы.

Составители:

Брюн Евгений Алексеевич, Президент профессионального сообщества врачей-наркологов «Ассоциация наркологов России», заместитель председателя Совета по профилактике наркомании при Совете Федерации Федерального Собрания РФ, директор ГБУЗ «Московский научно-практический центр наркологии Департамента здравоохранения г. Москвы», главный внештатный специалист психиатр-нарколог Минздрава России, д.м.н., профессор

Агибалова Татьяна Васильевна, д.м.н., профессор, заведующая отделением психотерапии НИИ наркологии, филиал ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России

Волков Александр Васильевич, главный врач ГБУ Здравоохранения Ярославской области «Ярославская областная клиническая наркологическая больница», главный нарколог ЦФО и Ярославской области

Егоров Владимир Федорович, заместитель директора по клинико-экспертной работе ГБУЗ «Московский научно-практический центр наркологии Департамента здравоохранения г. Москвы», к.м.н.

Кошкина Евгения Анатольевна, заместитель директора по научной работе ГБУЗ «Московский научно-практический центр наркологии Департамента здравоохранения г. Москвы», д.м.н., профессор

Мелик-Гусейнов Давид Валерьевич, к.фармацевт.н., директор ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения г. Москвы

Шагиахметов Фарид Шамилевич, аспирант НИИ наркологии, филиал ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России

Шамакина Инна Юрьевна, к.биол.н., заведующая лабораторией психофармакологии НИИ наркологии, филиал ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В. П. Сербского» Минздрава России

1. Алкогольная зависимость как наркологическая и общемедицинская проблема

Алкоголь является частью мировой культуры и одним из наиболее распространенных пищевых продуктов. Для сотен миллионов людей алкогольные напитки являются неотъемлемой частью их повседневной жизни. Например, во Франции среди мужчин старше 14 лет лишь 0,9% никогда не употребляли спиртные напитки, еще 2,6% полностью воздерживались от алкоголя последние 12 месяцев, при том что употребляли его ранее (отчет ВОЗ, 2014) [58]. Аналогичные показатели для французских женщин — 3,0 и 3,7% соответственно. Чуть больше трезвенников зафиксировано в Германии, но все равно они составляют значительное меньшинство населения. Никогда не употребляли алкоголь лишь 4,3% мужчин и 6,6% женщин. Еще 13,5% мужчин и 14,9% женщин не употребляли алкоголь в последние 12 месяцев, но употребляли его ранее. Еще в одной крупной европейской стране, Великобритании, статистика зафиксировала 12% мужчин и 18% женщин, никогда не пробовавших алкоголь. Но тех, кто отказался от алкоголя в последние 12 месяцев, оказалось ничтожно мало, всего 1%. На этом фоне общие показатели России выглядят чуть лучше. Среди мужчин 6,5% не потребляли алкоголь совсем, а еще 18,6% отказались от него в последние 12 месяцев (всего 25,2%). Для российских женщин эти показатели составляют 18,5; 19,6; 38,0% соответственно. Таким образом, в России четверть мужчин и более трети женщин не употребляли алкоголь в последние 12 месяцев.

Вместе с тем по другим алкогольным показателям Россия отличается от большинства экономически развитых европейских стран. Для того чтобы понять ситуацию в целом, оценить особенности алкогольных проблем в России, надо проанализировать разнообразные источники: статистические данные международных организаций, отечественного Министерства здравоохранения, результаты научных исследований и экспертных заключений.

Одним из базисных статистических показателей является **потребление алкоголя на душу населения** (в возрасте 15 лет и старше). По этому показателю Россия превосходит большинство европейских стран, хотя эта разница не является существенной. Согласно данным ВОЗ (2014) [58], в России потребляется 15,1 л чистого алкоголя (ЧА) на душу населения в возрасте 15 лет и старше. При этом к 11,5 л зарегистрированного алкоголя экспертами ВОЗ добавляется еще 3,6 л незарегистриро-

ванного (суррогаты, самогон, лекарственные средства и т.п.). Мужчины выпивают значительно больше, чем женщины, на их долю приходится 23,9 л ЧА в год, в то время как ежегодное потребление у женщин ограничивается 7,8 л.

Во Франции на душу населения приходится 12,2 л ЧА (17,8 л у мужчин и 7,1 у женщин) при мизерном количестве незарегистрированного алкоголя — 0,4 л. В Германии примерно такие же показатели — 11,8 л в целом (16,8 л у мужчин и 7,0 л у женщин) при 0,5 л незарегистрированного алкоголя. Не сильно отличаются статистические данные по Великобритании — 11,6 л ЧА в целом на душу населения в возрасте 15 лет и старше (16,5 л у мужчин и 6,9 л у женщин) при 1,2 л незарегистрированного алкоголя.

Поскольку часть населения воздерживается от приема алкоголя, то более точную картину **ежегодного подушевого потребления** можно получить при расчете с учетом **только пьющего населения**. Здесь выявляется уже существенное отличие статистических показателей по России от крупных европейских государств. Так, в России пьющими потребляется 22,3 л ЧА на душу населения, при этом у мужчин этот показатель равен 32 л, а у женщин — 12,6. Для Франции эти показатели составляют 12,9 л в целом (18,4 л у мужчин и 7,7 л у женщин). В Германии пьющими потребляется 14,7 л в целом, при потреблении мужчинами 20,4 л, а женщинами 8,9 л. В Великобритании общий показатель для пьющего населения составляет 13,8 л ЧА в год, при этом на долю мужчин приходится 18,9 л, а на долю женщин — 8,5 л [58].

Таким образом, получается, что пьющий россиянин потребляет на 60% алкоголя больше, чем житель крупной европейской страны, российские женщины, употребляющие спиртные напитки, превосходят европейских женщин по показателю ежегодного потребления на 40%.

Следующим статистическим показателем, во многом определяющим последствия приема алкоголя, является предпочтительный **характер потребляемых алкогольных напитков**. Распределение по типам потребляемых напитков в России носит специфический и неблагоприятный характер с преобладанием крепких алкогольных напитков (51%). На пиво приходится 38% и на вино — 11% всего потребляемого алкоголя (в расчете на ЧА). По оценке ВОЗ, такому паттерну потребления алкоголя может быть присвоена 5-я, наиболее высокая степень риска возникновения нежелательных последствий. Во Франции, например,

доля крепких напитков составляет 23%, пива — 19%, вина — 56%, а степень риска возникновения нежелательных последствий оценивается как минимальная (1-я степень). Сходные показатели, но со сдвигом акцентов на потребление пива, приводятся для Германии. Так, в этой стране всего 18% потребления алкоголя приходится на крепкие напитки, еще 28% — на вино, а остальные 54% — на пиво. Степень риска возникновения нежелательных последствий также оценена как минимальная. В Великобритании крепкие напитки составляют 22%, пиво — 37%, 34% приходится на вино и еще 7% на «другие алкогольные напитки». При этом степень риска оценена как средняя (3-я степень) [58].

В среде профессионалов бытует мнение, что в России паттерн принятия алкогольных напитков с доминированием крепких напоминает т.н. «скандинавский» стиль, то есть стиль, присущий странам с холодным климатом. Современные данные ВОЗ ставят под сомнение подобное предположение. Так, в Швеции на долю крепких алкогольных напитков приходится лишь 15% от всего количества выпитого алкоголя, в Норвегии — 19%, чуть больше этот показатель в Финляндии — 24%, но все равно он в два раза ниже, чем аналогичный показатель в России. Да и количества ЧА, приходящегося на душу пьющего населения, сильно уступают статистике по России. Норвежские мужчины, употребляющие алкоголь (в возрасте 15 лет и старше), за год выпивают 11,6 л ЧА, а женщины — 5,9. В Швеции эти показатели равны 17,1 л ЧА у мужчин и 8,8 л ЧА у женщин. В Финляндии пьют больше, но до российских показателей не дотягивают — 23,6 л ЧА у мужчин и 11,8 л у женщин. Хотя стоит отметить, что употребляющие алкоголь финские женщины по его общему количеству лишь немного уступают российским представительницам прекрасного пола.

В целом, с данными ВОЗ хорошо согласуются результаты регионального опроса населения в г. Ярославле об особенностях употребления алкоголя (Кошкина Е. А. с соавт., 2014) [12]. Всего методом анонимного анкетирования было опрошено 1 000 человек взрослого населения. При проведении этой эпидемиологической программы было установлено, что мужчины предпочитают пить крепкие алкогольные напитки в высоких дозах и достаточно часто. Так, крепкие напитки (водку, коньяк, виски и т.п.) употребляли 83,3% всех опрошенных мужчин, при этом 23,4% выпивали за один раз 7–9 стандартных доз ЧА (210–270 г крепкого алкоголя) (одна доза алкоголя соответствует 10 граммам (г) чистого

алкоголя 98% об. (ВОЗ)), а 19,1% — более 10 стандартных доз за один раз (300 г). Таким образом, разовый прием алкоголя более чем у 40% опрошенных мужчин превышал 200 граммов крепких напитков. При этом 12,4% респондентов употребляли алкогольные напитки 2–3 раза в неделю, а 10,2% — 4 раза в неделю и чаще.

Рассмотренные нами разнообразные статистические показатели, отражающие потребление алкоголя населением в целом, характеризуют тот «алкогольный» фундамент, на котором развиваются различные алкогольные и соматические нарушения, семейные, профессиональные и социальные проблемы. И чем основательнее такой фундамент, тем больше разнообразной патологии, связанной с потреблением алкоголя, может развиваться у пьющего населения. Теперь мы переходим к анализу статистических показателей, характеризующих распространенность алкогольной патологии и нежелательных последствий, с ней связанных. Здесь имеется существенное расхождение между российской статистикой и статистикой международной.

Показатели распространенности алкогольной зависимости содержатся в Российском государственном статистическом отчете о деятельности наркологической службы, который основывается на ежегодных статистических отчетах всех соответствующих медицинских учреждений. Согласно национальным данным, за последние годы происходит планомерное уменьшение числа зарегистрированных больных с диагнозом алкогольной зависимости (АЗ). В 2011 году было зарегистрировано 2 003 021 таких пациентов, в 2012 – 1 922 836 больных, в 2013 – 1 852 598 больных с АЗ, а в 2014 – 1 809 975 больных (примерно 1,5% взрослого населения). То есть за 3 года произошло сокращение этого контингента больных на 193 тысячи человек. Так же уменьшалось число больных с диагнозом употребление алкоголя с вредными последствиями — с 454 296 в 2011 году до 408 692 пациентов в 2013 году.

По оценке ВОЗ, в России 31% мужского населения в возрасте 15 лет и старше страдает алкогольными расстройствами, причем у 17,4% имеется алкогольная зависимость, а у остальных 13,6% отмечается употребление с вредными последствиями [58]. Для российских женщин подобные показатели, по данным ВОЗ, равняются 6,2; 3,3; 2,9% соответственно. Чтобы получить абсолютные показатели распространенности алкогольной патологии, следует принять во внимание официальную численность российского населения. Так, по данным Федеральной

службы государственной статистики, на ноябрь 2015 года в Российской Федерации зарегистрировано 146,3 млн жителей; 121,9 млн из них было в возрасте 15 лет и старше, 46% приходилось на мужчин и 54% — на женщин. Таким образом, с учетом экспертной оценки специалистов ВОЗ, в России 11 млн 424 тыс. мужчин и 2 млн 172 тыс. женщин может страдать АЗ, что превышает число пациентов с АЗ, состоящих на учете в российской наркологической службе, в 7,5 раза. Всего же, по мнению экспертов ВОЗ, с учетом злоупотребления алкоголем с вредными последствиями, в России может насчитываться около 21 млн человек, имеющих проблемы с алкоголем.

Насколько эти цифры соответствуют реальной ситуации? Для ответа на этот вопрос следует обратиться к опыту других стран, результатам исследований и мнению экспертного сообщества.

Общеизвестно, что алкогольная зависимость не только в России, но и практически во всех странах мира является заболеванием с плохой выявляемостью и крайне малым охватом пациентов специализированным лечением. Так, в Европе всего 8% больных со злоупотреблением алкоголем проходят курс противоалкогольной терапии в соответствующих медицинских службах (Alonso et al., 2004) [32]. В США были получены сходные результаты, лишь 10,5% лиц, нуждающихся в противоалкогольной терапии, реально получали ее (McGlynn E.A. et al., 2003) [95]. Основными причинами такого нежелания пациентов с алкогольной зависимостью подвергаться терапии являются стигматизация с нежеланием признавать себя алкоголиком, и в еще большей степени — нежелание полностью отказываться от алкоголя, поскольку достижение полной трезвости долгое время было единственной целью противоалкогольного лечения. В США при опросе пациентов с алкогольными проблемами было установлено, что 42% из них отказывались обращаться за специализированной помощью лишь из-за нежелания полностью отказываться от алкоголя (Substance abuse and mental health services administration, 2009) [138].

В последнее десятилетие в России в ходе разнообразных эпидемиологических исследований были получены данные, указывающие на малую выявляемость алкогольной патологии и на высокий уровень смертности, с ней связанный.

В ходе сплошного мультидисциплинарного обследования пациентов, поступавших в НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе

(Санкт-Петербург), фиксировались все данные (анамнестические, биологические, психологические), касающиеся возможного наличия наркологической патологии (Егоров А. Ю. с соавт., 2013) [7]. Всего на протяжении 5 дней было обследовано 807 человек. Было обнаружено, что у 16,7% пациентов имеется алкогольная зависимость клинической выраженности, еще у 3,5% лиц имелось употребление алкоголя с пагубными последствиями. При этом на официальном наркологическом учете состояло всего 3,2% обследованных больных, т.е. $\frac{1}{6}$ часть от лиц с выявленной алкогольной патологией. В два раза больше пациентов проходили в прошлом противоалкогольное лечение (7,3%). В анамнезе у 7,7% пациентов были выявлены алкогольные психозы, что указывает, что даже такие тяжелые психотические состояния не всегда приводят к постановке на наркологический учет. Таким образом, полученные коллективом авторов данные указывают на то, что до $\frac{5}{6}$ пациентов с алкогольной патологией не попадают в поле зрения российской наркологической службы. Было сделано предположение, что даже перенесенные алкогольные психозы в половине случаев остаются не зафиксированными официальной наркологической статистикой. Конечно, данные этой выборки не могут прямым образом быть экстраполированы на все население России, однако они отчетливым образом указывают на выраженное недо выявления алкогольной патологии в российском здравоохранении.

На сходную распространенность АЗ среди пациентов соматического стационара указывают в своей монографии Говорин Н. В. и Сахаров А. В. (2010) [3]. При проведении обследования в крупном соматическом многопрофильном стационаре г. Читы у 13,9% пациентов из 916 обследованных была выявлена алкогольная зависимость, еще в 11,8% случаев речь шла о наличии потребления алкоголя с вредными последствиями (всего 25,7%). На момент обследования консультация штатного врача психиатра-нарколога имела лишь в 1,5% всех историй болезни обследованного контингента.

При этом только 21,3% больных с синдромом зависимости от алкоголя ранее обращались к врачам психиатрам-наркологам, в том числе и частнопрактикующим, 15% из них ранее проходили стационарное лечение в ГУЗ «Краевом наркологическом диспансере», и лишь 13,4% — состояли на диспансерном или профилактическом учете в наркологической службе. Авторы монографии приходят к выводу, что «полученные

данные подтверждают неофициальные высокие показатели количества больных алкоголизмом в нашей стране».

Один из ведущих российских экспертов в области эпидемиологии алкогольных расстройств, профессор Немцов А. В. на основании расчетов пришел к заключению, что **ежегодно из-за злоупотребления алкоголем в России умирают 487 тыс. человек** (352 тыс. мужчин и 135 тыс. женщин) (Немцов А. В., 2010) [18]. Он проводил сравнительный анализ колебаний показателей смертности от алкогольных отравлений и показателей других причин смертей, что позволило приблизительно вычислить средний урон, так или иначе связанный с алкоголем. Расчеты показали, что это — 73% убийств, 45% самоубийств и 20% сердечно-сосудистых заболеваний. При этом, по мнению Немцова А. В., последние составляют самую многочисленную группу причин, влияющих на показатель общей смертности, поэтому вклад сердечно-сосудистой патологии в общую смертность, зависимую от алкоголя, очень велик.

Большая эпидемиологическая программа по изучению влияния злоупотребления алкоголем на показатели смертности, была проведена в трех российских городах — Томске, Барнауле и Бийске (Zaridze D. et al., 2009) [154]. Медицинские данные о 43 тыс. смертей легли в основу этой программы, при этом от родственников умерших исследователи получили информацию об употреблении последними алкогольных напитков. Было установлено, что 59% всех смертей мужчин в возрасте от 15 до 54 лет связано со злоупотреблением алкоголем. Для женщин аналогичного возраста доля алкоголь-ассоциированных смертей составила ровно треть — 33%. Коллектив авторов пришел к заключению, что алкоголь и курение являются основными факторами, приводящими к избыточному уровню преждевременной смертности, отличающим Россию от стран Западной Европы.

Действительно, в базах данных ВОЗ (Global Information System on Alcohol and Health (GISAH), Global Health Observatory Data Repository, Alcohol-attributable fractions, all-cause deaths (%) by country) [55] содержится информация о доле т.н. алкоголь-ассоциированных смертей, то есть смертей, связанных со злоупотреблением алкоголем. По этим данным, во Франции в целом 5,3% всех смертельных исходов связано со злоупотреблением алкоголем, при этом у мужчин этот показатель равен 8,4%, а у женщин — 2,3%. В Германии 4,4% всех смертей связано с алкоголем (2,3% у женщин и 6,7% у мужчин). Близкие показатели приведены

для Великобритании — 3,4; 5,1; 1,8% соответственно. В США аналогичная картина, всего 3,2% всех смертей связано со злоупотреблением алкоголем, у мужчин доля алкоголь-ассоциированных смертей составляет 4,8%, а у женщин — 1,6%. В России же, по мнению экспертов ВОЗ, доля смертей, связанная со злоупотреблением алкоголем, в целом составляет 30,5%. То есть со злоупотреблением алкоголем связана смерть примерно каждого третьего россиянина. Для российских мужчин этот показатель еще выше и достигает 37%, у женщин он равен «всего» 24,6%, то есть в смерти каждой четвертой российской женщины существенную роль сыграл алкоголь [58].

Наконец, в докладе Общественной палаты Российской Федерации «Злоупотребление алкоголем в российской федерации: социально-экономические последствия и меры противодействия», который был подготовлен Комиссией по социальной и демографической политике и утвержден Советом Общественной палаты Российской Федерации 13 мая 2009 года, алкоголь был назван «главным фактором катастрофической убыли населения России» [6]. Авторы доклада признают, что «в современной России злоупотребление алкоголем приводит к преждевременной смерти около полумиллиона человек (500 000 человек) ежегодно. Каждая четвертая смерть в России прямо или косвенно связана с алкоголем — около 30% смертности среди мужчин и 15% среди женщин».

На основании большого массива отечественных эпидемиологических данных авторы этого доклада, в число которых вошли и известные российские наркологи (Брюн Е. А., Клименко Т. В. и др.) пришли к заключению, что «в России, как и повсюду в мире, большинство жертв алкогольной смертности в стране — не тяжелые алкоголики, а обычные граждане, выпивающие по выходным и праздникам, но считающие желательной нормой достижение высокой степени опьянения и не осознающие опасности подобной модели потребления». Авторы совершенно справедливо заключают, что лишь незначительная часть алкогольной смертности связана с летальными отравлениями. Основной вклад алкоголя в российскую сверхсмертность характеризуется следующими данными: в России с алкоголем связаны 19% смертей от сердечно-сосудистых заболеваний (включая инфаркты и инсульты), 61% смертей от внешних причин, включая 67% убийств, 50% самоубийств (Немцов А. В., 2010), 68% смертей от цирроза печени и 60% от панкреатита (Немцов А. В., 2010, 2009) [18, 17]. С алкоголем также связана значительная часть смер-

тей от пневмонии и туберкулеза (Сон И.М. с соавт., 2004) [24, 25], т.к. злоупотребляющие алкоголем чаще заболевают инфекционными заболеваниями и редко привержены лечению. Наконец, алкоголь, будучи канцерогеном, является причиной определенной доли смертей от рака органов системы пищеварения (ВОЗ, 2004) [57].

Таким образом, представленные данные из разных источников со всей убедительностью свидетельствуют о высоком уровне распространенности алкоголизма и других алкогольных нарушений среди российского населения, что приводит к т.н. «алкогольной сверхсмертности», в результате которой ежегодно страна преждевременно теряет 500 тыс. человек, большинство из которых трудоспособного возраста.

2. Анализ существующих подходов к терапии алкогольной зависимости в России

Прежде всего следует отметить, что терапия алкогольной зависимости в системе государственного здравоохранения, согласно российскому законодательству, должна осуществляться дипломированными врачами психиатрами-наркологами, работающими в наркологических учреждениях/подразделениях. Только они имеют юридическое право выставлять наркологические диагнозы, назначать противоалкогольное лечение и ставить пациентов на диспансерное наблюдение (Министерство здравоохранения РФ, Приказ от 30 декабря 2015 г. № 1034н) [16]. В большинстве европейских и американских стран терапией алкоголизма занимаются как специалисты, так и врачи общей практики.

Детально разработанная концепция терапии наркологических заболеваний, которая рассматривает основные принципы, уровни, мишени, а также методы и средства терапевтического воздействия, подробно изложена в большом числе публикаций, в том числе в наиболее полном виде — в Национальном руководстве по наркологии (под редакцией Н.Н. Иванца, И.П. Анохиной и М.А. Винниковой, 2008) [9]. Эта концепция также легла в основу «Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению синдрома зависимости», которые были утверждены профессиональным наркологическим сообществом в 2014 г. и являются, по сути, руководством по организации терапевтического процесса при зависимости от психоактивных веществ (ПАВ).

Итак, основными **принципами** терапии наркологических заболеваний являются: 1) добровольность, 2) комплексность, 3) индивидуализа-

ция и 4) отказ от употребления ПАВ. Последний, четвертый принцип, устанавливает основную цель терапии — полный отказ от ПАВ, в том числе и от алкоголя. По мнению части российских наркологов, перейти к «умеренному» употреблению алкоголя после лечения и временного воздержания невозможно вследствие феномена вторичного влечения к алкоголю или, другими словами, из-за утраты контроля над количеством выпитого, когда после первой порции спиртного резко усиливается желание выпить еще. Эта потеря контроля над выпитым, как считает ряд отечественных специалистов, не исчезает даже после многих лет воздержания от алкоголя, чем и обусловлена невозможность умеренного потребления алкоголя бывшим алкоголиком.

Уровни терапевтического воздействия включают: биологический, социальный и клинический. **Мишенями** терапевтического воздействия являются: патологическое влечение к ПАВ и соматоневрологические последствия хронической интоксикации ПАВ, в том числе и алкогольной интоксикации. В соответствии с уровнями терапевтического воздействия используют следующие **типы, методы и средства** этого терапевтического воздействия: биологически ориентированное, психотерапевтически ориентированное и социально ориентированное воздействие.

Терапия синдрома зависимости признана «процессом многоэтапным, комплексным, индивидуальным и длительным», при этом лечебные мероприятия могут осуществляться как амбулаторно, так и в стационаре. Тактика терапии основывается на проведении комплексного медикаментозного и психотерапевтического лечения. Общий алгоритм лечебных мероприятий включает: 1 — назначение психофармакотерапии по показаниям, 2 — назначение терапии, направленной на соматические нарушения, 3 — назначение специфических средств, 4 — проведение психотерапии, 5 — мониторинг состояния.

Терапия назначается с учетом задач (мишеней) терапии, с использованием определенной тактики, общего алгоритма лечебных мероприятий и оценки эффективности проводимого лечения.

Критерием эффективности лечения является стабилизация психофизического состояния больного, включающая достижение ремиссии, то есть полный отказ от приема ПАВ. Именно полная длительная ремиссия является одним из основных критериев эффективности деятельности лечебного наркологического учреждения. В статистическом отчете лечебного учреждения наркологического профиля ежегодно

фиксируются следующие показатели: доля больных, достигших годичной ремиссии (т.е. полного воздержания от ПАВ), и доля больных, достигших двухгодичной ремиссии. В качестве критериев эффективности используются также процент повторных госпитализаций и ряд других показателей.

Какова же эффективность российской наркологической службы в отношении терапии алкогольной зависимости? По данным официальных статистических отчетов о деятельности наркологической службы, в 2009 г. ремиссия от 1 года до 2 лет была достигнута у 11,6% больных алкоголизмом, в 2010 г. — у 11,1%, в 2011 — у 10,8%, в 2012 — у 11,1%, в 2013 г. — также у 11,1% пациентов, а в 2014 г. — у 11,5% больных с алкогольной зависимостью (Киржанова В.В. с соавт., 2015) [11]. Позитивная динамика этого показателя практически отсутствует, в 2009 г. процент больных алкоголизмом с ремиссией от 1 до 2 лет практически был таким же, как и 5 лет спустя, в 2014 г. (11,6 и 11,5% соответственно). Аналогичная картина наблюдается и по показателю ремиссии 2 года и более, колебания год от года минимальны и составляют менее 1% — от 8,4% в 2009 г. до 8,6% в 2013 и 9,2% в 2014 г.

Следует отметить, что эти данные получены с учетом только зарегистрированных в наркологической службе случаев алкогольной зависимости. Пациенты, обращавшиеся в коммерческие медицинские центры или анонимно, в этот отчет не попали.

В терапии синдрома зависимости условно выделяют три этапа. Первый из них проводится, как правило, интенсивно и направлен на терапию острых состояний. В разделе Руководства по наркологии (2008), посвященном терапии алкоголизма, основной задачей первого этапа названо купирование абстинентных расстройств [9]. Тактика терапии на этом этапе заключается в проведении специфической детоксикационной инфузионной терапии, назначении транквилизаторов и витаминотерапии. Поскольку речь идет об острых состояниях, то критерием эффективности лечения рекомендуется считать восстановление жизненно важных функций [2, 27].

Второй этап терапии алкогольной зависимости определяется как становление ремиссии. Его основными задачами являются подавление синдрома патологического влечения к алкоголю и связанных с ним психопатологических (аффективных, поведенческих, идеаторных) нарушений [2, 27], а также терапия соматоневрологических последствий хронической

интоксикации алкоголем. По мнению ряда российских специалистов, тремя основными группами психотропных препаратов, применяющихся для купирования патологического влечения, являются антидепрессанты, нейролептики и нормотимики.

Помимо психотропных средств, на втором этапе терапии алкогольной зависимости применяются т.н. «специфические» лекарственные средства, к которым относят: 1 — аверсивные средства — эметики апоморфин и эметин, 2 — сенсibiliзирующие средства, блокирующие ацетальдегиддегидрогеназу — дисульфирам, цианамид, метронидазол и др., 3 — блокатор опиатных рецепторов (налтрексон в разных лекарственных формах) [27].

Суть аверсивной терапии заключается в применении лекарственных средств, вызывающих рвоту («aversio» — отвращение): эметин, апоморфин. Механизм их действия реализуется через непосредственное влияние на хеморецепторную зону (центрального действия) или на чувствительные рецепторы слизистой оболочки желудка (периферического действия). Свойства этих лекарственных средств используются в создании условно-рефлекторной реакции на употребление алкоголя. В настоящее время применение подобных препаратов резко сокращается.

Действие сенсibiliзирующей терапии основано на применении средств, блокирующих фермент ацетальдегиддегидрогеназу (ацетальдегидрогеназу), который превращает уксусный альдегид (обладающий токсическими свойствами биологически активный продукт метаболизма этанола) в неактивный уксусный эфир. Если на фоне приема, например дисульфирама, в организм попадет алкоголь, то разовьется т.н. ацетальдегидный синдром, который проявится подъемом артериального давления, тахикардией, тошнотой и рвотой, болями в области сердца, пульсирующей головной болью, гиперемией с цианотичным оттенком и одутловатостью лица, шумом в ушах, головокружением, нечеткостью зрения, тревогой и страхом смерти. При тяжелом течении дисульфирам-алкогольной реакции гипертензия может смениться падением артериального давления с развитием коллаптоидного состояния и другими соматическими и нейровегетативными расстройствами.

Таким образом, сенсibiliзирующая терапия, создающая «химическое препятствие» дальнейшему потреблению алкоголя, направлена на достижение полной трезвости в возможно короткие сроки. Прием алкоголя даже в небольших дозах может приводить к тяжелым соматиче-

ским последствиям при систематическом приеме сенсibilизирующих средств. Поскольку этот факт с самого начала известен больному и его родственникам, то часть специалистов считает терапевтический эффект сенсibilизирующих средств скорее психологическим, чем фармакологическим (Альтшулер, 2010) [2].

Иной механизм действия лежит в основе терапевтического эффекта налтрексона, который был зарегистрирован как средство для терапии алкоголизма в 1995 г. Этот препарат относится к группе блокаторов опиатных рецепторов, и основной целью его назначения также является «полное воздержание от алкоголя». Механизм действия налтрексона, синтезированного в США в 1960-х годах, заключается в блокаде опиоидных рецепторов и эффектов эндогенных опиоидов, отвечающих за получение удовольствия от приема алкоголя (Альтшулер В. Б., 2010) [2]. За счет этого у пациента, по мнению ряда авторитетных специалистов, снижается влечение к алкоголю, а в случае его употребления — чувство эйфории и удовольствия. В англоязычной литературе нет описания феноменов, полностью соответствующих патологическому влечению в понимании российских авторов. Зарубежные специалисты используют термин «крейвинг», понимая его как «желание испытывать эффекты, пережитые ранее при приеме психоактивных веществ». Это определение крейвинга было дано в 1992 г. комитетом экспертов, собранных ВОЗ в рамках Программы ООН по контролю за наркотиками (United Nations International Drug Control Programme, 1992) [144].

По мнению ряда зарубежных специалистов, крейвинг (влечение) к алкоголю является одним из важнейших составляющих элементов алкогольной зависимости (Sinha and O'Malley, 1999) [127] и часто именно от него зависит возникновение алкогольного рецидива. Различные подтипы пациентов могут иметь разные механизмы формирования влечения к алкоголю. Два психофизиологических феномена — положительное и отрицательное подкрепление — играют ключевую роль при формировании влечения и зависимости. Положительное подкрепление определяется как положительный эмоциональный ответ на воздействующий фактор, отрицательное подкрепление — как положительный эмоциональный ответ на прекращение воздействия фактора. Иными словами, положительное подкрепление сопряжено с возникновением положительных эмоций, а отрицательное подкрепление — с исчезновением отрицательных эмоций [76]. На *позитивном подкреплении* осно-

ываается т.н. «крейвинг-награда» [63, 88, 116, 142]. Крейвинг-награда развивается вследствие эйфоризирующего, повышающего настроение действия алкоголя (Stewart et al., 1984; Wise, 1988; Koob and Le Moal, 1997) [81, 137, 152].

Негативное подкрепление лежит в основе т.н. «крейвинга-облегчения» [63, 80, 88, 142], который позволяет избавиться от негативных феноменов, вызванных хроническим злоупотреблением алкоголя. О чем идет речь? В соответствии с теорией Solomon & Corbit гедонический ответ в ЦНС автоматически активирует противоположный процесс, призванный уменьшить интенсивность возникшего удовольствия [132, 133]. Нейробиологической подоплекой концепции Solomon и Corbit является прогрессивное снижение активности системы «награды» (снижение положительного подкрепления и рост толерантности) и нарастание активности системы стресс-реактивности (нарастание отрицательного подкрепления и проявлений абстинентного синдрома) [132, 133].

Частые повторяющиеся алкогольные эксцессы обуславливают смещение точки гомеостатического равновесия в сторону преобладающего тонуса системы стресс-реактивности, что определяется как состояние аллостаза [76, 78, 82–84]. Состояние аллостаза характеризуется повышением гедонического порога, т.е. увеличивающейся трудностью достижения удовольствия и нарастанием отрицательных аффектов, которые не ограничиваются продолжительностью острого синдрома отмены и наблюдаются в постабстинентном периоде. Депрессивные, ангедонические и дисфорические состояния описаны у человека при злоупотреблении всеми ПАВ, вызывающими зависимость [76, 73]. При злоупотреблении алкоголем возникают затяжные, длящиеся после прекращения приема алкоголя месяцами или даже годами состояния, характеризующиеся мотивационным дефицитом, депрессией и тревогой (Roelofs, 1985; de Soto et al., 1989) [48, 117]. Именно они и служат причиной приема алкоголя с целью избавления от негативных, иногда мучительных психических нарушений (крейвинг-облегчение по механизму отрицательного подкрепления). Некоторые авторы для объяснения этих процессов привлекают гипотезу «самолечения» (Markou et al, 1998; Koob, 2009; Walker et al, 2012) [77, 94, 147].

Более подробно нейробиологическая составляющая описанных выше процессов, а также механизма действия антагонистов опиатных рецепторов изложена в приложении 11.

Наряду с использованием фармакологических препаратов, на втором этапе терапии алкогольной зависимости применяются также разнообразные психотерапевтические методики, которые выходят на первый план на третьем этапе при стабилизации ремиссии [27].

Третий этап лечения алкогольной зависимости — стабилизирующая терапия (Альтшулер В. Б., 2010) [2], цель которой заключается в формировании устойчивости больного по отношению к негативным воздействиям социальной среды. Эти мероприятия направлены на создание психофизиологических предпосылок для сохранения длительной ремиссии, на предупреждение обострений патологического влечения к ПАВ и предотвращение рецидивов заболевания (Альтшулер В. Б., 2010) [2]. Основные направления при разработке тактики лечения на этом этапе терапии следующие [27]:

1. Дальнейшее подавление остаточной психопатологической симптоматики, связанной, как правило, с синдромом патологического влечения. В большинстве случаев получаемая больным на этапе подострых (постабстинентных) нарушений фармакотерапия оказывается достаточно эффективной и действенной также и на этапе формирования ремиссии. Окончательная же редукция психопатологических нарушений, связанных с синдромом патологического влечения, требует времени. Вышеуказанный синдром имеет свои закономерности течения и клинических проявлений, в основе которых лежат тревога и аффективная напряженность (длительное существование негативного аффекта, связанное с дисфункцией КОР, более подробно обсуждалось ранее). На этом этапе блокаторы опиатных рецепторов составляют важную часть терапевтической программы.

2. Создание, по возможности, непрерывного лечебного воздействия, что зависит в большей степени от социально-психологических факторов. Важную роль в этом процессе играет не только стойкая мотивация больного на получение лечения и поддержание трезвого образа жизни, но и существование тесного контакта врача с пациентом. Кроме основной задачи подавления патологического влечения к наркотику, на данном этапе лечения становятся актуальными ноотропные и гепатотропные препараты.

3. Наблюдение за состоянием пациента, направленное на диагностику предрецидивных состояний и их купирование. Предотвращение рецидивов могло бы быть эффективнее при наличии конкретных прогно-

стических критериев и клинических маркеров их развития. Развитие предрецидивных состояний — прямое показание к назначению соответствующей терапии. Важнейшую роль в предотвращении рецидивов, несомненно, играет семья, а главное место в терапевтической программе занимает психотерапия (семейная, личностная и др.).

4. Необходимость социотерапевтического воздействия. Занятость пациента, поиск и наличие работы играют основополагающую роль в стабилизации ремиссии.

В этом разделе клинических рекомендаций нельзя не упомянуть о широко распространенных в российской наркологической практике методах терапии, называемых «кодированием», «блокадой», «торпедо», «методом 25-го кадра» и т.п., в основе которых лежат различные виды предметно-опосредованного внушения запрета на употребление алкоголя и других ПАВ. Широкое применение и востребованность «кодирования» и родственных методик, направленных на полное устранение зависимости от ПАВ, во многом обусловлено тем, что «излечение» происходит за один сеанс. Наркологические больные в большей или меньшей степени верят в то, что употребление алкоголя или наркотиков после «лечения» вышеупомянутыми методами ведет к трагическим последствиям, вплоть до летального исхода. Долгое время в российском наркологическом сообществе велись дискуссии о научной обоснованности подобных методов терапии (Крупницкий Е. М., 2010) [13]. На части российских территорий «кодирование» в силу его недоказанной эффективности было официально запрещено. Так, в апреле 2015 г. был опубликован Приказ № 457 [5], запрещающий в Московской городской наркологической сети использование различных видов предметно-опосредованного внушения запрета на употребление алкоголя и других ПАВ («кодирования», «торпедо» и т.п.).

Таким образом, одним из основных требований к терапии алкогольной зависимости в России является отказ пациента от употребления спиртного. Часть применяемых методик направлена на одномоментное достижение трезвости (сенситизирующая терапия дисульфирамом, кодирование), другая часть допускает наличие в начале терапии алкогольных срывов (психотропные средства, налтрексон в разных лекарственных формах), хотя главной и единственной задачей терапевтического курса остается полный отказ от спиртного.

3. Сокращение потребления алкоголя как новый подход к терапии алкогольной зависимости

Единственной целью противоалкогольного лечения длительное время, начиная с середины XX столетия, являлась полная трезвость. В основе этого подхода — концепция алкоголизма как заболевания и уверенность в том, что употребление алкоголиком любого количества спиртного обязательно приведет к утрате контроля за выпитым (Brochu, 1990; Jellinek, 1946, 1952, 1960; Miller and Toft, 1990) [43, 68, 97].

Идея о возможности умеренного употребления спиртного больными алкогольной зависимостью считалась кощунственной, поскольку: 1) алкоголизм считался четко определяемым и единым болезненным образованием, 2) алкоголики физиологически и биохимически отличались от неалкоголиков, 3) алкоголизм являлся прогрессивным и необратимым болезненным процессом, характеризующимся невозможностью контролировать прием алкоголя (Alcoholics Anonymous: The story of how many thousands of men and women have recovered from alcoholism. 2d rev. ed., New York; 1955; American Medical Association, Manual on Alcoholism, 1973) [31, 33]. По меткому выражению Zwerling и Rosenbaum (1959) [155] — «Многие цели терапии могли меняться в зависимости от особенностей больного, врача или терапевтической ситуации, за исключением одной главной цели — трезвость должна была быть полной и пожизненной».

Господствовавшие представления полностью исключали возможность того, что больной алкоголизмом будет в состоянии изменить паттерн приема алкоголя и сможет ограничить его умеренными дозами. Первые данные, поставившие под сомнение основные положения концепции о необходимости полной абстиненции, появились в 1962 г. в публикации английского ученого Дэвиса (Davies D.L., 1962) [45]. Дэвис опубликовал результаты длительного катамнестического наблюдения за 93 бывшими алкоголиками. В 7 случаях из этих 93 он зафиксировал длительный (7–11 лет) прием умеренных, социально допустимых доз спиртного, который автор назвал «нормальным употреблением алкоголя».

После появления этой работы стали появляться и другие, указывавшие на несоответствие прежних теоретических построений новым экспериментальным данным (William R. Miller и Glenn R. Caddy, 1977) [98]. Так, было оспорено утверждение одного из столпов учения об алкоголизме Желлинека о том, что крейвинг существует как ответ на прием алкоголя и базируется на неопределяемых и необратимых

биохимических изменениях в организме алкоголика. Экспериментальные данные, полученные в ходе лабораторного потребления спиртного алкоголиками, показали, что не во всех случаях обязательно возникает крейвинг или утрачивается контроль (Sobell & Sobell) [129]. По мнению американского ученого Келлера (Keller M., 1972) [72], «пришлось планировать и проводить эксперименты для того, чтобы оспорить утверждение, которое не имело под собой доказательной базы».

Аналогичная судьба постигла и второй базисный постулат учения об алкоголизме Джеллинека — о необратимости алкоголизма и необходимости пожизненной и полной трезвости. В десятках катамнестических программ были обнаружены разные по величине контингенты больных алкогольной зависимостью, которые после проведенной терапии или спонтанно начинали потреблять алкоголь в умеренных, «беспроблемных» количествах. Интересно, что в значительной степени это были исследования эффективности терапевтических программ, направленных на достижение полной трезвости (William R. Miller и and Glenn R. Caddy, 1977) [98].

Наиболее убедительно в этом смысле выглядят данные крупных эпидемиологических программ. Так, в США было проведено Национальное эпидемиологическое исследование по изучению алкоголя и связанных с ним состояний (National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC) (Dawson D., et al., 2005) [47]. Были получены данные на 43 093 человек взрослого населения (18 лет и старше). Среди них было установлено 4422 человека, у которых в анамнезе (не менее чем за год до проведения обследования) была выявлена алкогольная зависимость (согласно критериям Американского диагностического и статистического руководства, DSM-IV). Основной задачей этого исследования являлось определение наркологического статуса за последний год. Оказалось, что из 4422 пациентов с алкоголизмом в анамнезе 25% продолжали оставаться алкоголезависимыми. В состоянии «частичной ремиссии» (по DSM-IV при этом диагнозе количество выявленных симптомов меньше, чем необходимо для установления диагноза алкогольной зависимости) находилось 27,3% пациентов. Еще в 11,8% случаев был выставлен диагноз бессимптомного «рискованного употребления алкоголя». Употребление алкоголя с низким риском развития последствий было зафиксировано у 17,7% больных, имевших в анамнезе диагноз алкогольной зависимости. При этом у 14,8% такой паттерн потребления спиртного наблюдался длительно, не менее 5 лет. Среди этих больных толь-

ко 15,1% когда-либо в своей жизни проходили противоалкогольное лечение. Наконец 18,2% бывших алкоголиков стали трезвенниками, причем 14,8% не употребляли алкоголь 5 лет и более. Таким образом, со всей очевидностью было установлено, что с течением времени часть пациентов-алкоголиков (11,8%) начинает пить значительно меньше при сохраняющемся риске развития нежелательных последствий, а еще 17,7% — умеренно, в пределах социальных норм.

Авторы публикации получили также данные о динамике диагнозов в зависимости от времени, прошедшего после манифестации алкогольной зависимости. Через 5 лет после установления диагноза алкогольной зависимости 64,9% пациентов продолжали оставаться зависимыми. А вот через 20 лет после постановки диагноза этот процент уменьшился до 6,9%. При этом только половина из этих больных проходила лечение. Обратная динамика наблюдалась в категории «потребление алкоголя с низким риском развития последствий» — через 5 лет после установления диагноза таких пациентов было 4,3%, а через 20 лет — 27,4%.

Трезвость, являющаяся исходом/результатом терапии и относящаяся к категории «все-или-ничего», длительное время считалась единственной и основной целью противоалкогольного лечения. Длительная трезвость, по мнению большого числа специалистов, является необходимым условием (*sine qua non*) успешной терапии алкоголизма и критерием оценки ее эффективности (Finney, Moyer & Swearingen, 2003; Jellinek, 1960; National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, 2005) [50, 68, 104]. По мнению как врачей-практиков, так и исследователей, абстиненция представляет собой наилучший исход терапии для больного. Тем не менее часть пациентов не готова принять полную трезвость как цель терапии, другая часть не в состоянии ее придерживаться во время терапевтического курса. Как следствие этого в исследовательские программы изначально включаются мотивированные на достижение трезвости пациенты, которые способны от 7 до 14 дней воздерживаться от приема алкоголя до начала терапевтического курса. Тем самым, новые препараты и терапевтические программы испытываются на специфических контингентах алкоголиков, в силу чего результаты подобных исследований не могут быть экстраполированы на более широкую аудиторию алкогелезависимых (David R. Gastfriend et al., 2007) [53].

Клинические исследования, изучающие длительность ремиссии-

трезвости, обычно оценивают время до первой выпивки. Этот подход не позволяет включить в анализ данные, касающиеся особенностей алкогольного поведения, следующего за срывом. Таким образом, выпадает огромный массив данных, поскольку сводный анализ результатов 7 больших мультицентровых исследований показал, что лишь один из четырех больных воздерживался от приема алкоголя не менее года (Miller et al., 2001) [100].

В 2002 г. была опубликована статья, в которой члены специального комитета FDA (US Food and Drug Administration, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, США) указали на необходимость регистрации паттерна приема алкоголя (Wang et al., 2002) [148]. Авторы подчеркнули, что традиционный подход, заключающийся в регистрации времени до первого алкогольного срыва, исключает получение данных о последующих приемах алкоголя и сбор сведений о течении алкоголизма как хронического заболевания. Ряд авторов указывают, что алкоголизм является единственным хроническим заболеванием, при котором успех в терапии считается достигнутым лишь в случае полного отсутствия симптомов (McLellan, McKay, Forman, Cacciola, and Kemp, 2005) [96]. Более целесообразным и полезным представляется сбор данных о всем периоде терапии и пост-терапевтическом периоде (D. R. Gastfriend et al., 2007) [53], когда паттерны приема алкоголя могут меняться в широком диапазоне, от полного воздержания до тяжелого пьянства. В ряде работ прямо указывается на то, что сбор данных о паттернах приема спиртных напитков — частоте и количестве принятого алкоголя (Tonigan, 2003) [143] является значительно более важным, чем фиксация времени до алкогольного срыва (Rehm et al., 2003; Wang et al., 2002) [114, 148], или числа дней полного воздержания от спиртного (Wang et al., 2002) [148]. Ведь количество выпитого алкоголя и частота его употребления являются характеристиками, которые позволяют оценивать риск развития негативных последствий от приема спиртного в виде: нарушенных физических и психических функций, различных соматоневрологических и психических заболеваний, нарушения социального, трудового и семейного функционирования, экономических проблем, наконец, смерти (Srisurapanont & Jarusuraisin, 2005) [134].

По мнению ряда специалистов, для оценки рисков, непосредственно следующих за приемом алкоголя, очень важен показатель «число при-

нятых доз¹ алкоголя за один день». Он в целом отражает выраженность интоксикации и степень риска возникновения непосредственно следующих нежелательных последствий (Amsterdam & van den Brink, 2013 Harm score) [34]. Лица, находящиеся в состоянии выраженного опьянения, вследствие удлинения времени реакции и нарушенной координации, значительно чаще, чем трезвые, попадают в дорожно-транспортные происшествия и тонут (ВОЗ, 2006) [57]. В 2009 г. в США 10 839 человек погибли в автомобильных авариях по вине пьяного водителя, что составило примерно треть от всех смертей, связанных с транспортными происшествиями (NHTSA, 2012) [107]. Годовая «цена» дорожных инцидентов, связанных с приемом алкоголя, в США составляет 51 миллиард долларов (Blincoe et al., 2002) [41]. По данным независимых исследований, до 63% россиян, погибших в ДТП, находились в состоянии алкогольного опьянения (Кулеша Н. В., 2007, цит. по Р. И. Ягудиной, 2010) [14, 29]. По данным ВОЗ (2014) [58], доля «алкогольной фракции» среди погибших в ДТП в России составляет 49% для мужчин и 45% для женщин, что значительно превышает аналогичные показатели для Германии (12 и 5% соответственно), Франции (19 и 7% соответственно) и Великобритании (17 и 7% соответственно). В России в 67% случаев утопшие находились в состоянии алкогольного опьянения.

Принятие большого количества доз алкоголя (12 стандартных доз и более) увеличивает риск проявления насилия по отношению к другим в 3 раза. Среди всех преступлений, связанных с насилием в Великобритании, 44% преступников находились в состоянии опьянения (Walker et al., 2006) [146]. Вообще число актов насилия (сексуального, семейного, по отношению к детям) прямо коррелирует с количеством потребленного алкоголя (Room et al., 2005) [120]. В России с употреблением алкоголя связано 50% всех убийств, 40% разбойных нападений и 35% изнасилований (Ягудина Р. И., 2010) [29].

По данным большого числа исследований, длительный прием высоких доз алкоголя многократно увеличивает риск возникновения различных соматических, неврологических и психических заболеваний и смертности от них (Amsterdam & Brink, 2013, Taylor et al., 2009, Patra et al., 2010, Rall, 1992, Andreson & Baumber, 2006) [34, 35, 113, 140]. При

¹ Одна доза алкоголя соответствует 10 граммам (г) чистого алкоголя 98% об. (ВОЗ). Таким образом, одной стандартной дозе алкоголя соответствует 30 мл напитков с крепостью 40% об. (водка, коньяк, виски и т.п.), 100 мл сухого вина крепостью 12% об., 280 мл пива крепостью 4,5% об., 250 мл пива крепостью 5% об. и т.д.

этом было установлено, что увеличение количества потребляемого алкоголя увеличивало риск возникновения заболевания (Dawson, 2011, Di Castelnuovo, 2006, Rehm et al., 2002) [46, 49, 71]. В работе Юргена Рема с соавт. (2002) [71] на основе анализа большого числа исследований алкоголь-ассоциированных соматических и неврологических заболеваний были рассчитаны риски заболеваемости и смертности в зависимости от *средней дозы алкоголя выпитого за день*. Употребление алкоголя по количеству выпитого за день было разделено на 3 группы/категории: 1, 2 и 3. Первая группа характеризовалась приемом от 0 до 19,99 г ЧА женщинами и от 0 до 39,99 г ЧА мужчинами. Для второй группы эти показатели равнялись 20–39,99 г ЧА для женщин и 40–59,99 г ЧА для мужчин. И, наконец, в третьей группе для женщин показатель дневного потребления составлял 40 г ЧА и более, а для мужчин — 60 г ЧА и более. Риск развития соматических и неврологических заболеваний был различным в разных группах и зависел от количества принимаемого алкоголя. Так, в первой группе (одинаковые результаты для мужчин и женщин) риск заболеть раком языка и пищевода был повышен, в сравнении с непьющими, на 45%, во второй группе уже на 85%, а для третьей группы риск заболеть был выше в 5,4 раза (т.е. увеличен на 540%). Цирроз печени (одинаковые результаты для мужчин и женщин) у пациентов, отнесенных к первой категории, возникал на 26% чаще, чем у не употребляющих спиртное. Зато во второй и третьей группах риск заболеть циррозом был увеличен в 9,5 раза. У женщин риск заболеть геморрагическим инсультом в 1-й и 2-й группах не был повышен, а в 3-й группе был увеличен практически в 8 раз. Риск заболеть эпилепсией (сходные результаты у женщин и мужчин) у мужчин, отнесенных к 1-й группе, был повышен на 23%, а у вошедших в 3-ю группу — уже в 6,8 раза. Таким образом, было установлено, что с увеличением дозы алкоголя, выпитого за день, растет риск возникновения ряда серьезных соматоневрологических заболеваний. Для первой группы (употребление алкоголя женщинами в дозах до 20 г ЧА в день, мужчинами — до 40 г ЧА/день) по ряду заболеваний увеличение риска отсутствовало, а по другим было минимальным, что позволило авторам прийти к выводу о том, что существуют относительно безопасные уровни потребления алкоголя с низким риском развития алкоголь ассоциированных заболеваний.

В 2006 г. был опубликован метаанализ, включавший 34 исследования смертности от разных причин с учетом количества потребляемого алко-

голя. Эта работа была выполнена коллективом итальянских авторов, которые на основе анализа данных о 1 015 835 больных и 94 533 летальных случаях создали график, отражающий риск смерти в зависимости от количества принимаемого за день алкоголя (Di Castelnuovo A. et al., 2006) [49]. Кривая зависимости смертности от количества принимаемого алкоголя имела J-образную форму. Увеличение риска смерти начиналось с 38 г ЧА/день (для женщин этот показатель был чуть меньше — 35 г ЧА/день, для мужчин чуть больше — 45 г ЧА/день).

При изучении связи возникновения артериальной гипертензии с количеством потребляемого алкоголя на основании метаанализа 12 больших когортных исследований было установлено, что при употреблении 50 г ЧА/день риск заболеть гипертензией увеличивался у женщин на 81%, а для мужчин — на 57%, в то время как прием 100 г ЧА в день увеличивало этот риск значительно больше — в 2,5 раза у мужчин и 2,8 раза у женщин (Taylor et al., 2009) [140].

Помимо показателя количества алкоголя, выпитого за день, изучалось также и влияние «дозы за неделю», т.е. **общего количества спиртного, выпитого за неделю** (в граммах ЧА). Этот показатель также высоко коррелировал с риском развития нежелательных последствий от употребления алкоголя (Dawson et al., 2005) [47]. В работе Bagnardi et al., (2008) [38] еженедельный прием 130 г ЧА (при употреблении алкоголя 2 дня в неделю) значительно увеличивает риск развития сердечно-сосудистой патологии.

Еще один показатель алкогольного потребления — **«день тяжелого пьянства»** (ДТП — 6 и более стандартных доз ЧА/день) оказался важным для понимания нежелательных последствий приема алкоголя [60, 92, 150, 151]. Именно с днями тяжелого пьянства был связан не только рост травматизма, но и увеличение смертности от всех причин (Makela et al., 2005) [91]. В ходе 3-летнего наблюдения за пациентами, перенесшими инфаркт миокарда, было установлено, что те, кто употреблял 3 и более стандартных доз алкоголя за 1–2 часа, умирал в 2 раза чаще, чем те, кто этого не делал (Mukamal et al., 2005) [102]. Еще одно исследование по изучению кальцификации коронарных сосудов в зависимости от количества принимаемого алкоголя показало, что среди тех, кто употреблял за один раз 5 и более стандартных доз алкоголя, кальцификация развивалась в 2 раза чаще. В два раза чаще умирали пациенты с коронарной патологией, если они употребляли 8 и более стандартных доз

алкоголя в день, даже если это было нечасто. Для мужчин даже эпизодическое употребление 8 и более доз алкоголя приводило к увеличению смертности от гипертонии на 57% (Murrey et al., 2002) [103].

Таким образом, накапливавшиеся научные данные позволили определить следующие показатели алкогольного потребления, которые влияли на развитие нежелательных последствий: 1) количество алкоголя, выпитого за день [КАВД]; 2) количество алкоголя, выпитого за неделю [КАВН], 3) число дней тяжелого пьянства [ДТП]. Также были определены степени риска развития нежелательных последствий, включая различные алкоголь ассоциированные соматические, неврологические и психические заболевания. В разных странах показатели потребления алкоголя с низким риском развития нежелательных последствий варьировали. Так, согласно данным Международного центра алкогольной политики (International Center for Alcohol Policy, ICAP) [67], в Германии малоопасным считается потребление в день мужчинами 24 г ЧА, а женщинами — 12 г ЧА. Во Франции этот показатель одинаков для мужчин и женщин и равняется 30 г ЧА/день. В Канаде не считается опасным потребление 27,2 г ЧА/день как мужчинами, так и женщинами. Но недельное потребление с низким риском развития последствий для мужчин несколько выше, чем для женщин — 201,8 г ЧА/нед. и 134,5 г ЧА/нед. соответственно. По мнению датских специалистов, без большого риска можно выпить в неделю несколько больше — 252 г ЧА/нед. для мужчин и 168 г ЧА/нед. для женщин.

На основании всего объема данных, полученных из разных стран и источников, экспертами ВОЗ были рассчитаны количественные показатели (уровни риска) для разных степеней риска развития нежелательных последствий приема алкоголя, в зависимости от дневной дозы (табл. 1), а также в зависимости от числа стандартных доз алкоголя, принятого за неделю (табл. 2).

Таблица 1. Уровни риска развития нежелательных последствий в зависимости от количества алкоголя, принятого за один день в граммах ЧА (ВОЗ, 2000) [56]

Категории риска	Женщины г ЧА/день	Мужчины г ЧА/день
Употребление с очень высоким риском	> 60 г	> 100 г

Категории риска	Женщины г ЧА/день	Мужчины г ЧА/день
Употребление с высоким риском	40–60 г	60–100 г
Употребление со средним риском	20–40 г	40–60 г
Употребление с низким риском	1–20 г	1–40 г

Таблица 2. Уровни риска развития нежелательных последствий в зависимости от числа стандартных доз алкоголя, принятых за неделю (ВОЗ, 2000) [56]

Категории риска	Женщины число ст. доз/нед	Мужчины число ст. доз/нед
Употребление с высоким риском	28 и более	35 и более
Употребление со средним риском	15–27	22–34
Употребление с низким риском	0–14	0–21

Также было определено, что «днем тяжелого пьянства» (ДТП) считается день, когда мужчина выпивает 60 г ЧА и более (≥ 6 ст. доз), а женщина — 40 г ЧА и более (≥ 4 ст. доз).

Для сбора сведений о количестве выпитого за предшествующий период времени (обычно месяц) канадскими учеными специально был разработан опросник TLFB (Alcohol Timeline Followback, Sobell L. C. & Sobell M. V., 1995) [128], который позволяет ретроспективно день за днем восстановить картину потребления алкоголя. При помощи определенных наводящих вопросов оценивается количество выпитого каждый день алкоголя. Потребленный алкоголь оценивается в стандартных дозах ЧА. Данный опросник приведен в приложении 1.

Наряду с изучением влияния количества и паттерна приема алкоголя на возникновение различных заболеваний, проводились также исследования, направленные на определение динамики этих алкоголь-ассоциированных расстройств при уменьшении количества потребляемого спиртного. Американские авторы проанализировали данные 15 контролируемых, рандомизированных, клинических исследований, во время которых проводилась терапия, направленная на уменьшение потребления алкоголя и измерялось артериальное давление (Xin et al., 2001) [153]. В ходе проведения этого метаанализа было установлено, что снижение потребления алкоголя на 30–80% в целом снижало систолическое

давление на 3,31 мм рт. ст., а диастолическое — на 2,04 мм рт.ст. Следует отметить, что снижение систолического артериального давления на 2 мм рт. ст. уменьшает риск возникновения инсульта на 10% (Lewington et al., Lancet, 2002) [87]. Снижение дозы алкоголя (особенно с уровня высокого риска) приводит к уменьшению показателей смертности: разница в снижении на 18,3 г этанола в день между экспериментальной и контрольной группой приводила к 43%-ному снижению смертности (Rehm et al., 2013) [69]. В СССР антиалкогольная кампания Горбачева в 1984–1987 гг. способствовала резкому снижению смертности от всех причин (практически на 30% для женщин и 40% для мужчин), а ее отмена повлекла за собой двукратный рост смертности граждан (Leon et al., 1997; Bhattacharya J. et al., 2012) [86]. Более подробно вопрос позитивного влияния снижения потребления алкоголя на частоту развития разнообразных негативных алкоголь-ассоциированных последствий будет рассматриваться в разделе, посвященном анализу социально-экономической эффективности метода снижения потребления алкоголя.

Хотя в начале и середине XX века, наркологическое лечение было ориентировано на полное воздержание от алкоголя, с конца XX века происходит постепенное изменение подходов к терапии АЗ, поскольку часть специалистов уже не считало, что употребление любых, даже малых доз алкоголя непременно должно приводить к срыву/запоя, а катamnестические исследования отчетливо показали наличие определенной доли алкоголиков, вернувшихся к беспроблемному потреблению спиртного. Были разработаны способы обучения пациентов стратегиям приема алкоголя, которые позволяли им не только снижать употребление до умеренного уровня, но и больше способствовали социальной адаптации и благополучию, чем традиционное лечение, ориентированное на трезвость (Caddy et al., 1978) [44]. Возник ряд психотерапевтических методов лечения алкогольной зависимости, которые ставили своей целью достижение пациентом «снижения вреда», «контролируемого употребления», «употребления с низким риском», «умеренного» и «асимптоматического» употребления, то есть смены опасного паттерна избыточного потребления алкоголя на устойчивый паттерн относительно умеренного употребления без значимых негативных последствий (Saladin, Santa Ana, 2004) [123]. Одними из первых доказали преимущества метода сокращения/контроля потребления алкоголя канадские специалисты (Sobell & Sobell, 1973, 1976) [130, 131].

Они показали, что тяжелые алкоголики могут быть обучены уменьшать (*moderate*²) — объем потребляемого ими спиртного. Через два года состояние этих больных было лучше, чем у тех, кто подвергался рутинному воздействию, направленному на достижение полной трезвости. Функционирование «умеренно» пьющих было хорошим в течение 85% всех дней, а у достигших трезвости — в течение всего 42% дней. Сегодня эти подходы, как правило, называют общим именем — контролируемое потребление (КП) или снижение потребления (СП), и все больше рассматривают в качестве альтернативы или дополнения ориентированному на полную трезвость лечению.

Развитию методов лечения алкоголизма с использованием сокращения потребления алкоголя способствовало также и то, что для значительной части пациентов условие полного отказа от спиртного было неприемлемо. Нежелание поддерживать трезвость называют «главным фактором» отказа от лечения (Luquiens et al., 2014) [89], а цель сокращения потребления (СП) при возможности выбирает до половины (45,7%) пациентов с АЗ (Heather N, et al., 2010) [62]. Сходная доля пациентов, страдающих хроническим алкоголизмом, выбрало сокращение потребления алкоголя как основную цель терапии (44%) в исследовании, проведенном канадскими учеными (Hodgins et al., 1997) [65]. Примерно столько же пациентов выбрало целью достижение трезвости (46%), еще 9% не имели личных предпочтений. При этом следует учитывать тот факт, что при совпадении мотивации пациента и предложенной врачом стратегии лечения АЗ эффективность терапевтического вмешательства возрастает вдвое, с 31% при несоответствии цели терапии личным предпочтениям до 68% при соответствии цели и предпочтений (Orford J. et al., 1986) [111].

Таким образом, целесообразность применения в клинической практике метода сокращения потребления алкоголя объясняется несколькими причинами и факторами.

Во-первых, полученные из разных источников научные данные свидетельствуют о том, что хронические алкоголики могут с течением времени снизить потребление алкоголя до беспроблемного уровня. Во-вторых, тезис о том, что даже небольшие дозы алкоголя всегда вызывают рецидив в силу имеющегося у больного АЗ нарушения вторичного влечения в виде

²Moderate (англ.) — умерять, смягчать. Еще один термин, наряду с «сокращением» и «контролем» или «контролированием», которые используются в англоязычной литературе, практически в качестве синонимов.

утраты количественного контроля, не может быть экстраполирован на всех больных. В-третьих, существенная часть больных алкоголизмом (около 45%) не хотят полностью отказаться от спиртного и предпочитают метод сокращения его потребления. А если им навязывают полную трезвость как единственную цель терапии, то эффективность лечения снижается в два раза и не превышает 30%. В-четвертых, сокращение потребления приводит к существенному снижению риска возникновения пагубных последствий злоупотребления алкоголем (стратегия снижения вреда), что способствует ресоциализации больных, повышению качества их жизни и снижению алкогольного давления на систему здравоохранения и общество в целом. Есть и дополнительные причины, по которым сокращение потребления алкоголя может быть выбрано как цель в начале терапевтического курса, но они будут рассмотрены позднее. Следует отметить, что до самого последнего времени лечение, направленное на сокращение потребления алкоголя, было исключительно психотерапевтическим. Ни один из существовавших лекарственных препаратов, применявшихся для терапии АЗ, не испытывался в целях сокращения потребления алкоголя и, соответственно, не имел подобных показаний в инструкции по медицинскому применению. Лишь с регистрацией в Европейском союзе налмефена в 2013 г. появилась возможность проводить лечение, направленное на сокращение потребления алкоголя, при помощи фармакологического препарата.

Среди специалистов, занимающихся терапией алкоголизма, отношение к стратегии сокращения потребления зависит от страны, клинических характеристик заболевания и места проведения терапии (стационар/амбулаторная практика). Так, исследование, проведенное в Швейцарии в 2009 г., показало, что сокращение потребления считают вполне допустимой целью у больных, злоупотребляющих алкоголем и проходящих курс лечения в амбулаторной практике, 87% специалистов, а для подобных больных, находящихся в стационаре, — 69% врачей. Для больных алкогольной зависимостью, то есть более тяжелого контингента, проходящих внебольничную терапию, сокращение потребления рассматривают как приемлемую цель 46% специалистов, а для больных АЗ в стационаре — 39% (Klingemann & Rosenberg, 2009) [74]. В США недавно были опрошены 432 специалиста в области наркологии (Rosenberg H., Davis A. K., 2014) [122] на предмет их отношения к сокращению приема алкоголя как терапевтической цели. Специалисты называли снижение

употребления приемлемой промежуточной (44%) и конечной (30%) целью для клиентов с пагубным употреблением алкоголя. Для пациентов с алкогольной зависимостью в качестве приемлемой конечной цели рассматривали метод сокращения 12% респондентов, еще 28% считали этот метод допустимым в качестве промежуточной цели. Для сравнения, в предыдущем исследовании 1994 года 70% специалистов в США вообще не рассматривали возможность использования СП для своих пациентов (Rosenberg H., Davis A. K., 1994) [121]. Во Франции же СП в качестве цели лечения принимают 48,6% специалистов в области АЗ, а еще больший процент (61,9%) когда-либо ориентировали пациентов на СП в своей практике (Luquiens A. et al., 2011) [90]. Согласно систематическому обзору исследований фармакологических препаратов для лечения алкогольной зависимости, ранее проведенные исследования фокусировались в основном на воздержании от алкоголя, достижении полной трезвости, а новые, идущие в настоящее время исследования, ориентируются на снижение употребления алкоголя, что, по мнению авторов, свидетельствует об изменении подхода к терапии АЗ (Aubin H. J., Daerpen J. B., 2013) [36]. Это очень позитивный сдвиг в том плане, что позволяет увеличить охват наркологической помощью, распространив ее на пациентов, не обращающихся к врачу из-за страха, что единственной целью любого лечения является полное воздержание, которое их не «устраивает» (Heather et al., 2010) [62]. С учетом вышеприведенных данных о «спонтанных» выздоровлениях, объемах частичной ремиссии и количестве «нелеченных» больных, можно предположить, что процент потенциальных пациентов, которые не ставят целью полное воздержание и поэтому не идут лечиться вообще, достаточно высок. Получая возможность выбирать цель лечения самостоятельно, пациенты успешно достигают поставленных целей, демонстрируя удивительное соответствие между поставленной целью и результатом. Так, в исследовании предпочтений пациентов в отношении целей воздержания и СП тип ремиссии зависел от первоначальной цели: пациенты с целью воздержания последовательно добивались полной трезвости, а предпочитавшие СП — употребления на беспрепятственном уровне (Adamson S. J. et al., 2010) [30]. Более того, наличие у пациента возможности выбирать цель лечения — воздержания либо снижения употребления — позволяло лучше прогнозировать успешный результат, чем сама цель. Вероятно, предоставление права выбора пациентам, особенно привыкшим к патерналистскому стилю общения в наркологии, положи-

тельно влияет на мотивацию и самоэффективность, рост которых непосредственно связан с результатами антиалкогольного лечения и при цели трезвости, и при цели сокращения потребления (СП) (Kuerbis A. et al., 2013) [85].

В большинстве европейских стран метод сокращения количества алкоголя при терапии алкогольной зависимости используется в клинической практике наряду с достижением полной трезвости (Rehm et al., 2013) [69, 70].

В части стран этот метод включен в национальные руководства по терапии АЗ. В ряде стран, где отсутствуют национальные рекомендации по терапии АЗ, этот метод включен в другие, более общие медицинские рекомендации. Данные о наличии метода сокращения потребления (С) алкоголя и метода достижения полной трезвости (Т) в национальных клинических руководствах и в клинической практике представлены в табл. 3.

Таблица 3. Наличие методов сокращения потребления алкоголя и достижения трезвости в национальных руководствах европейских стран

Страна	Национальное руководство по терапии АЗ	Цель терапии, указанная в руководстве	Другие медицинские руководства	Клиническая практика
Бельгия	нет			Т+С
Великобритания	есть	Т+С	Т+С	Т+С
Венгрия	есть	Т		Т+С
Германия	есть	Т+С	Т+С	Т+С
Голландия	есть	Т+С		Т+С
Дания	есть	Т+С		Т+С
Ирландия	есть		Т+С	Т+С
Италия	нет			Т+С
Испания	нет		Т+С	Т+С
Кипр	есть	Т		Т
Польша	есть	Т		Т+С
Франция	есть	Т+С		Т+С
Финляндия	есть		Т+С	Т+С

Страна	Национальное руководство по терапии АЗ	Цель терапии, указанная в руководстве	Другие медицинские руководства	Клиническая практика
Чехия	есть		T+C	T+C
Швейцария	нет			T+C
Швеция	есть	T+C		T+C

Таким образом, в большинстве европейских стран сокращение потребления алкоголя указано в национальных руководствах по терапии алкогольной зависимости или в других медицинских, более общих, руководствах. В небольшом числе стран до сих пор в национальных руководствах указана только одна цель — абстиненция (Венгрия, Кипр, Польша), но в них сокращение потребления широко используется в клинической практике. Что же касается реального применения метода сокращения потребления в рутинной практике, то Кипр был (на 2013 год) единственной страной, где этот метод не использовался врачами.

В качестве одного из типичных примеров национальных рекомендаций следует рассмотреть Клиническое руководство по проведению фармакотерапии алкогольной зависимости, которое было разработано Французским обществом по изучению алкоголя (French Alcohol Society) при участии Европейской федерации аддиктологических обществ (European Federation of Addiction) и опубликовано в 2015 г. [42]. Помимо рекомендаций по проведению детоксикации, в этом руководстве подробно описаны методы дальнейшей, следующей за детоксикацией, стадии терапии, которая направлена на предотвращение рецидива заболевания. На этой стадии рекомендуются два терапевтических подхода: 1) достижение и поддержание полной трезвости, 2) снижение потребления алкоголя до мало/без опасного уровня в плане возникновения вредных последствий, т.е. до 21 стандартной дозы/нед. для мужчин и 14 стандартных доз/нед. для женщин при условии, что за один день не будет выпиваться больше 4 ст. доз.

В качестве терапии первой линии для достижения трезвости используются налтрексон в разных лекарственных формах и акампросат (не зарегистрирован в России), в качестве второй линии рекомендуется дисульфирам. Во Франции для достижения трезвости используются также «вне показаний» (off label) высокие дозы баклофена (до 300 мг/сут).

Для снижения потребления алкоголя рекомендуется в качестве пер-

вой линии терапии препарат налмефен (торговое название Селинкро, Selincro), единственное официально зарегистрированное по этому показанию лекарственное средство [42]. В руководстве подчеркивается, что желательно достичь снижения потребления до мало/без опасного уровня (значения приведены выше), хотя любое снижение надо расценивать как позитивное явление. Например, снижение дозы с 96 г ЧА/день до 60 г ЧА/день, т.е. на 36 г ЧА/день, приведет к снижению риска смерти в 3 раза (Rehm & Roerecke, 2013) [118].

В России Селинкро (МНН: налмефен) зарегистрирован в мае 2015 г. Обзор терапевтических подходов, использующихся у нас в стране, приведен во втором разделе данных клинических рекомендаций. Из него следует, что единственной тактикой терапии АЗ остается достижение абстиненции. Следует отметить, что в последние годы в российской наркологии часть специалистов начали рассматривать метод сокращения потребления алкоголя в рамках терапии алкоголизма как допустимый, полезный и эффективный (Агibalова Т.В. с соавт., 2015; Менделевич В.Д., 2015; Сиволап Ю.П., 2014, 2015) [1, 15, 21, 22].

4. Налмефен: эффективность и безопасность применения при терапии алкогольной зависимости в регистрационных исследованиях. Описание препарата, схемы использования и опыт применения

А. Налмефен: эффективность и безопасность применения при терапии алкогольной зависимости в регистрационных исследованиях

В 2013 году в Европе и в мае 2015 в России был зарегистрирован Селинкро (МНН: налмефен) — первый и пока единственный фармакологический препарат, специально предназначенный для снижения уровня потребления алкоголя. Впервые в медицинской практике противоалкогольный препарат прошел широкомасштабные клинические испытания, при которых основной целью являлось уменьшение потребления алкоголя, а не непременно достижение полной трезвости. В соответствии с задачами исследования и философией сокращения, стоящей за ним, эффективность препарата измерялась не временем до первого рецидива и не процентом пациентов с годичной ремиссией, а количеством выпитого за определенный промежуток времени алкоголя (КВА) и числом «дней тяжелого пьянства» (ДТП).

Программа клинических регистрационных испытаний включала три

международных мультицентровых исследования, проведенных с использованием методов рандомизации и двойного слепого плацебо контроля. Всего в эти исследования было включено около 2 тыс. пациентов с алкогольной зависимостью (АЗ). Два из них (ESENSE1, ESENSE2) [60, 92, 150] длились по 6 месяцев³ и проводились по сходному дизайну, что позволило впоследствии объединить данные и провести общий анализ эффективности и безопасности препарата. Продолжительность третьего исследования (SENSE) [151] составляла 12 месяцев, в фокусе внимания были проблемы безопасности и переносимости налмефена при длительном приеме.

Селинкро (налмефен), являясь опиоидным антагонистом, блокирует чувство удовольствия при приеме алкоголя, тем самым препятствует потере контроля и массивному употреблению алкоголя. В соответствии с протоколом исследования препарат назначался «по потребности», т.е. в те дни, которые считались пациентами рискованными в отношении злоупотребления алкоголем. Таким образом, решение о приеме налмефена принимал сам пациент. Препарат принимался в дозе 18 мг (1 таблетка), перорально, за 1–2 часа до предполагаемого употребления алкоголя. Прием налмефена сопровождался проведением мотивационных, повышающих комплаенс, интервенций (BRENDA, один раз в месяц, во время визита к врачу).

Как уже было отмечено выше, основными критериями эффективности были два показателя: 1) КВА, 2) число ДТП за 1 месяц.

Каковы же были результаты? В исследование ESSENSE1 [92, 150] было включено 598 пациентов с АЗ, 302 вошли в группу налмефена, 296 — в группу плацебо. По обоим показателям эффективности (ДТП и КВА) налмефен начинал с первого месяца статистически превосходить плацебо. К концу исследования число дней тяжелого пьянства с начальных 19 в месяц уменьшилось до 8, а общее количество выпитого за день алкоголя (в пересчете на ЧА) уменьшилось с 84 до 33 г, т.е. на 51 г (Mann et al., 2013) [92, 150]. В выделенной подгруппе пациентов с алкоголизацией высокого риска число ДТП уменьшилось с 23 до 11, а КВА — со 102 г до 40 г/сут. Наблюдавшиеся на фоне приема налмефена нежелательные эффекты были выражены слабо и имели транзиторный характер. С частотой более 5% наблюдались следующие виды побочного действия: головокружение, тошнота, слабость, головная боль, назофарингит, нарушения сна, бессонница, рвота и потливость. Серьезные нежелательные явления развились у 20 пациентов на плацебо и у 18 пациентов в группе налмефена.

Сходные результаты были получены в исследовании ESSENSE2

³ Каждый месяц состоял из 4 недель, или 28 дней.

(Gual et al., 2013) [60, 150]. В группе налмефена было 329 больных АЗ, в группе плацебо — 326. По показателям эффективности статистически достоверно налмефен начинал отличаться от плацебо также с первого месяца. Число ДТП на фоне приема налмефена уменьшилось с 20 до 7 дней в месяц. При этом количество выпитого в день алкоголя в этой группе пациентов уменьшилось в три раза — с начальных 93 г (в пересчете на ЧА) до 30 г, т.е. на 63 г. В подгруппе пациентов с высоким риском число ДТП уменьшилось с 23 до 10, а КВА — со 113 г ЧА до 43 г ЧА/сут. Был зарегистрирован сходный с ESSENSE1 профиль нежелательных явлений. Серьезные нежелательные эффекты наблюдались у 17 пациентов из группы плацебо и у 8 из группы налмефена.

Наконец, в исследовании SENSE (Brink et al., 2014) [151] было рандомизировано 675 пациентов АЗ, из них 509 пациентов были включены в группу налмефена, остальные 166 — в группу плацебо. Это 12-месячное исследование позволило оценить особенности длительного применения налмефена и показало динамическое снижение показателей употребления алкоголя. Так, в конце исследования число ДТП снизилось до 5 в месяц с начальных 15, а КВА в день до 23 г ЧА с начальных 75 г, т.е. оба показателя снизились более чем в три раза. В подгруппе высокого риска число ДТП сократилось с 19 до 7, а КВА со 100 г ЧА до 33 г ЧА/сут. Показатели, характеризующие переносимость и безопасность препарата, соответствовали данным, полученным в двух более коротких исследованиях рассмотренных выше.

Таким образом, все три регистрационных исследования продемонстрировали высокую эффективность налмефена в отношении уменьшения количества выпитого алкоголя и числа дней с массивным злоупотреблением, а также благоприятный профиль нежелательных явлений.

Б. Описание

Инструкция по медицинскому применению налмефена [10], утвержденная МЗ РФ, составлялась на основании фармакологических, фармакодинамических и фармакокинетических свойств препарата, результатов регистрационных клинических исследований, а также с учетом цели и задач, изначально ставившихся и достигнутых в этой исследовательской программе. Инструкция по применению налмефена приведена в приложении 12.

В. Схемы использования и опыт применения

После официальной регистрации нового лекарственного средства, включая и инструкцию по его медицинскому применению, оно начинает использоваться в клинической практике. Опыт, полученный в ходе практического применения (в случае Селинкро — практическое использование в Европе с 2013, а в России с 2015 г.), с учетом существующих рекомендаций по терапии заболевания, указанного в показаниях (NICE, 2011; Франция, 2015, 2016; РФ, 2014) [27, 39, 109], позволяет специалистам разработать дифференцированные рекомендации по использованию фармакологического препарата при разных вариантах заболевания и различных характеристиках пациента.

Оценка состояния пациента. Перед назначением Селинкро, на первичном визите, следует провести всестороннюю оценку пациента. Помимо установления диагноза, включающего также фазу и тип течения заболевания (уточняющие 5-значные коды МКБ-10), следует провести оценку количества принимаемого алкоголя и частоты его употребления. Для этого можно применить «Календарь употребления алкоголя» (TLFB) (Alcohol Timeline Followback, Sobell L. C. & Sobell M. B., 1995) [128], который полностью, включая и инструкцию по его применению, приведен в приложении 1. На первом визите к врачу рекомендуется оценить потребление алкоголя пациентом за месяц, предшествовавший визиту, или за более длительный срок, если речь идет об эпизодическом/запойном типе алкоголизма с большими промежутками между эпизодами/запойми. Затем Календарь используется пациентом регулярно и в него заносятся данные о принятых им спиртных напитках, в данном случае он выступает в роли Дневника пациента, отражающего количество и паттерн выпитого алкоголя.

Для получения подробной информации о характере потребления алкоголя или возникновении трудностей с оценкой состояния врач может использовать на первичном визите международно признанную методику АУДИТ (AUDIT) (см. приложение 2). АУДИТ — это разработанный ВОЗ опросник, состоящий из 10 вопросов (краткая версия АУДИТ-С состоит из 3 вопросов, см. приложение 3) [66, 141]. Тест заполняет пациент, затем врачом анализируются результаты, производится диагностика и вырабатываются рекомендации. Этот тест можно использовать для выявления недавнего злоупотребления алкоголем, потребления с вредными последствиями, а также возможной алкогольной

зависимости. Интерпретация результатов теста позволяет оценить уровень риска (категории: беспроблемное употребление, зона риска, зона употребления алкоголя с вредными последствиями, зона алкогольной зависимости), а также рекомендовать вид помощи.

При использовании как TLFB, так и АУДИТ оценка количества принятого алкоголя производится с использованием понятия стандартная доза (СД) алкоголя в граммах ЧА. Стандартной дозой является 10 г ЧА (ВОЗ). С учетом крепости алкогольных напитков 1 СД алкоголя это: 100 мл сухого вина (12% об.), 280 мл пива (4,5% об.), 250 мл пива (5% об.), 30 мл водки/коньяка/виски (40% об.), 65 мл крепленого вина/ликера (18% об.).

При получении результатов тестов TLFB и АУДИТ врач может оценить степень риска развития вредных последствий, используя уровни риска, разработанные ВОЗ и приведенные в данных рекомендациях (табл. 1 и 2).

На первом визите желательно также определить готовность пациента изменить его отношение к алкоголю. Для квантифицированной оценки этого параметра можно использовать визуально-аналоговую шкалу от 1 до 10, где 1 — это показатель полной неготовности менять отношение к алкоголю, а 10 — показатель полной готовности менять это отношение (форма для заполнения содержится в приложении 4).

Методы количественной оценки влечения (крейвинга) к алкоголю и нежелательных последствий от его приема способствуют более точному определению состояния в ходе терапевтического курса и обоснованной оценке эффективности применяемого лечения.

Для этих целей предназначены «Краткий опросник по оценке влечения к алкоголю» (Alcohol Craving Questionnaire-Short Form-Revised (ACQ-SF-R)) [126] и «Опросник последствий употребления алкоголя» (The Drinker Inventory Of Consequences (DrInC)) [99]. Первый из них позволяет количественно оценить Общий Индекс Крейвинга, а также отдельные его составляющие (компульсивность, ожидание, целенаправленность и эмоциональность). Тест вместе с ключом к его расшифровке приведен в приложении 5 [126]. Этот опросник можно применять при каждом визите больного.

Негативные последствия от приема спиртного также могут быть оценены количественно. Специально разработанный для этого опросник (DrInC) [99] содержится в приложении 6. Помимо общего балла, харак-

теризующего общую оценку уже наступивших пагубных последствий алкоголизации, этот опросник позволяет количественно оценить имеющиеся физические/соматические симптомы, межличностные проблемы, психические нарушения, нарушения контроля поведения (импульсивное поведение) и социальное функционирование пациента. Полная версия опросника вместе с инструкцией по его заполнению и расшифровке содержится в приложении 6 [99]. Данный опросник целесообразнее применять нечасто, в начале и в конце терапевтического курса.

Определение цели терапии. Одним из ключевых вопросов, требующих рассмотрения в начале терапевтического курса, является определение основной цели терапии. В настоящее время существует три варианта: 1) терапия, направленная на отказ от спиртного, достижение полной трезвости, 2) достижение полной трезвости через период сокращения потребления алкоголя, 3) сокращение потребления алкоголя, желательное до беспрепятственного уровня. Врачу следует выяснить, какие задачи ставит перед собой пациент и его родственники и согласовать, прежде всего, цель терапии с пациентом, при учете мнения родственников. Согласие пациента с предложенной целью терапии увеличивает шансы на позитивный результат лечения, поскольку если цель терапии совпадает с установками больного, то эффективность терапии возрастает в 2 раза. В случае с Селинкро врач может обсуждать варианты терапии № 2 и 3, поскольку для немедленного прекращения приема алкоголя, как например, при приеме сенсibiliзирующей терапии дисульфирамом, налмефен не предназначен. Вариант терапии № 3 в виде сокращения приема алкоголя со снижением риска развития вредных последствий базируется на данных регистрационных исследований, которые подробно рассмотрены в начале данного раздела рекомендаций. В основе варианта применения налмефена для достижения сокращения потребления алкоголя с последующим полным прекращением приема спиртного лежат данные ряда исследований, а также фармакологические характеристики самого препарата.

На целесообразность использования промежуточной фазы сокращения потребления алкоголя при достижении полной абстиненции указывают как работы отдельных специалистов (Hodgins et al., 1997) [65], так и национальные клинические рекомендации [39, 109]. Действительно, значительная часть хронических алкоголиков (40–45%) не желают полностью прекращать употребление алкоголя и в силу этого отказы-

ваются от лечения [39, 53, 62, 109, 108]. Эти пациенты могли бы быть вовлечены в терапевтический процесс без требования прекращения приема алкоголя. С другой стороны, пациенты, изначально выбравшие уменьшение потребления алкоголя, а не полный отказ от него, с течением времени приходят к идее абстиненции. Так, в работе с David C. et al., (1997) [65] при изначальном выборе цели 16-недельного курса терапии из 106 больных хроническим алкоголизмом 49 (46%) человек решили добиваться полной трезвости и почти столько же — 47 (44%) пациентов — уменьшить потребление алкоголя. Оставшиеся 10 (9%) больных в начале терапии не имели предпочтительной цели. В течение первых 4 недель терапии 23 (49%) пациента из группы выбравших сокращение решили полностью отказаться от алкоголя. Из первой группы (выбор абстиненции) во вторую группу (сокращение) также перешло 7 (14%) пациентов, что указывало на возможность изменения любой цели уже в ходе проведения курса терапии.

Налмефен, являясь модулятором опиоидной системы с выраженным сродством к μ -(μ) и κ -(κ)-опиоидным рецепторам, проявляет свойства антагониста в отношении μ -рецепторов и частичного агониста в отношении κ -рецепторов. За счет ингибирования μ -(μ)-опиатных рецепторов (MOR) налмефен блокирует гедонистический (эйфорический) эффект алкоголя, который активирует систему положительного подкрепления. Тем самым налмефен редуцирует вторичное влечение к алкоголю, при котором утрачивается количественный контроль. На фоне приема Селинкро больной, приняв начальную дозу спиртного, не испытывает потребности в продолжении алкоголизации.

Налмефен отличается от известных антагонистов опиоидных рецепторов способностью влиять на κ -(κ)-опиоидные рецепторы (KOR). Как известно, хроническое злоупотребление алкоголем приводит к прогрессивному снижению активности μ -(μ) опиоидной системы и неуклонному росту активности системы κ -(κ)-опиоидной, что сопровождается развитием в промежутках между выпивками негативных эмоциональных симптомов (тревога, депрессия, дисфория, ангедония), которые пациенты пытаются уменьшить, принимая все большие дозы спиртного (процесс отрицательного подкрепления, когда пьют, чтобы не чувствовать себя плохо). Использование в таких ситуациях налтрексона, селективного антагониста MOR, приводит не только к невозможности достичь состояния алкогольного опьянения, но и к невозможности об-

легчить состояние приемом алкоголя. Налмефен, проявляя свойства частичного агониста КОР, может выступать в роли функционального антагониста в условиях гиперактивации к-(каппа)-опиоидной системы и редуцировать аверсивные эмоциональные проявления, снижая риск алкоголизации, повышая приверженность пациентов лечению и их качество жизни. Активность налмефена в отношении к-(каппа)-опиоидной системы определяет его дополнительную эффективность в отношении осевых проявлений алкогольной зависимости (Шагиахметов Ф. Ш. с соавт., 2015) [28] приводит к снижению не только вторичного, но и первичного алкогольного влечения. Такое комплексное воздействие на нейробиологические процессы, определяющие развитие алкоголизма, повышает возможность достижения поставленных терапевтических целей, в том числе и полной трезвости.

Длительность терапевтического курса. Длительность назначения Селинкро зависит от целей терапии, тяжести состояния пациента и терапевтической динамики. Продолжительность терапевтического курса при алкогольной зависимости обычно составляет от 6 месяцев до 1 года [27, 40]. Поскольку алкоголизм является хроническим, рецидивирующим заболеванием, которое формируется длительно, в течение ряда лет, то и терапия, по мнению подавляющего большинства авторов, должна проводиться длительно, не менее 6 месяцев. Специалисты, говоря о возможном продлении терапевтического курса до 1 года, не исключают возможности проведения и более длительного лечения, включая назначение фармакологических препаратов (Benyamina, M. Reynaud) [40]. Во всяком случае, 12-месячное применение Селинкро показало: во-первых, его безопасность, во-вторых, продолжающееся улучшение состояния с прогрессивным снижением количества употребленного алкоголя [151]. Большинство авторов указывают на необходимость продолжения лечения в течение нескольких месяцев после достижения цели (абстиненции или снижения потребления до беспроблемного уровня).

Частота визитов. Пациент посещает врача в течение первого месяца терапии с интервалом в 2 недели. Затем допустимо урежение частоты визитов до 1 в месяц. Если основной целью терапии Селинкро является снижение количества выпиваемого алкоголя и урежение частоты его приема, то эти цели обсуждаются в начале терапии с пациентом, с определением конкретных количественных показателей потребления в день, неделю и месяц, а также времени достижения этих целей. На этом этапе

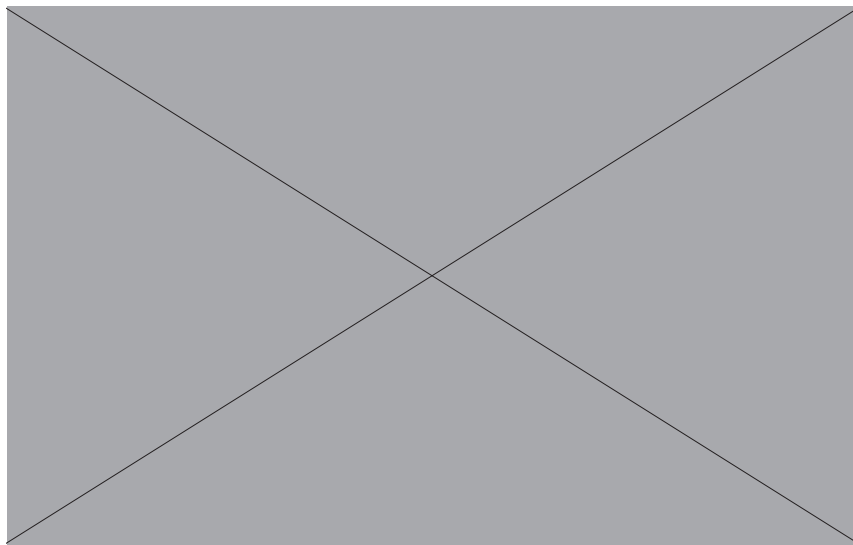
важно проинформировать пациента о существовании «беспроблемных» уровней потребления алкоголя и мотивировать его к их постепенному достижению.

В случае направленности терапии на достижение полной трезвости с использованием промежуточной фазы уменьшения потребления алкоголя с пациентом обсуждается не только график снижения количества выпиваемого спиртного, но и время достижения окончательной цели — абстиненции.

Режим дозирования. В регистрационных клинических исследованиях налмефен назначался «по потребности», т.е. пациент сам принимал решение о приеме препарата в те дни, когда опасался алкогольного срыва [60, 92, 150, 151]. После подсчета числа дней приема препарата было установлено, что он использовался больными примерно в 50% дней. В то же время в общей популяции больных были выделены большие подгруппы (подгруппы высокого риска) с более тяжелой алкогольной патологией и частотой дней тяжелого пьянства (ДТП) до 23 из 28 (в исследовании месяц состоял из 4 недель) [60, 92, 150]. В подобных случаях почти постоянного злоупотребления алкоголя более целесообразно назначать Селинкро ежедневно. Что подтвердили данные опроса 107 российских врачей-наркологов, 78,6% из которых назначали своим пациентам Селинкро ежедневно (Егоров А. Ю. (в печати)) [8]. В части случаев с течением времени при достижении поставленных целей (через 3–6 месяцев) возможен переход от ежедневного приема Селинкро на прием «по потребности».

Наблюдаемые нежелательные явления. Налмефен является препаратом с доказанной безопасностью. Число российских врачей, сталкивающихся с необходимостью прекращать назначение препарата из-за непереносимых побочных эффектов, невелико и не превышает 7% Егоров А. Ю. (в печати)) [8]. Тем не менее врач, начинающий терапию Селинкро, должен не только знать сам о профиле побочных эффектов этого препарата, но и предупредить пациента о возможности появления тех или иных нежелательных симптомов. Наблюдавшиеся в ходе регистрационных клинических исследований нежелательные явления (приведены в табл. 4) [60, 92, 150, 151].

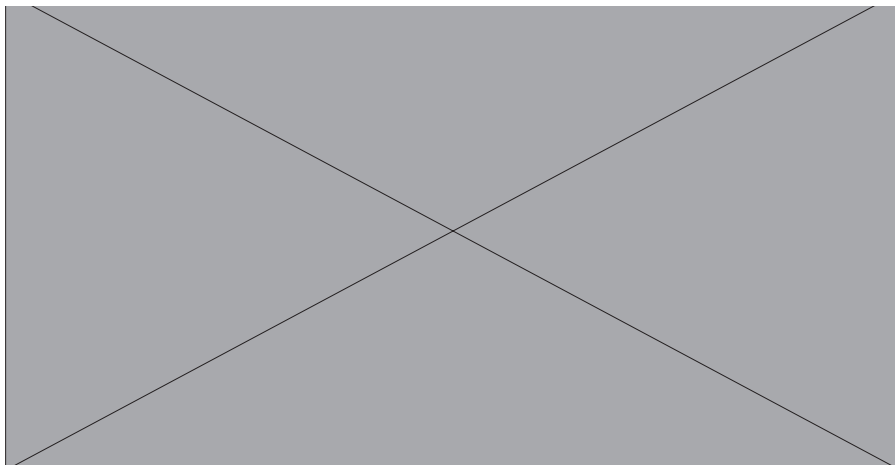
Таблица 4. Нежелательные явления, возникавшие в ходе клинических испытаний налмефена (сводная таблица)



Данные, приведенные в этой таблице, позволяют врачу заранее представить вероятность возникновения того или иного побочного эффекта. Результаты опроса российских врачей-наркологов свидетельствуют о сходном профиле нежелательных эффектов, возникающих на фоне приема Селинкро. В российской клинической практике наиболее часто и примерно в таком же проценте случаев возникают: тошнота, головная боль, головокружение, бессонница.

Еще более важная практическая информация содержится в табл. 5. Знание сроков появления конкретных нежелательных явлений и, особенно, длительности их существования позволяет врачу использовать эти данные в психотерапевтической работе с пациентом для минимизации негативного воздействия побочных эффектов и повышения комплаенса. Как видно из таблицы, возникающие нежелательные явления обычно длятся 3–5, редко 7 дней и быстро редуцируются.

Таблица 5. Время появления нежелательных эффектов, возникавших в ходе клинических испытаний налмефена, и их длительность



Определенные проблемы с безопасностью препарата могут возникнуть в тех отдельных случаях, где пациенты решают «перепить» блокаду эйфории, принимая сверхвысокие дозы алкоголя. В подобных ситуациях «прорвать» блокаду налмефена все равно не удастся, а высокие дозы алкоголя могут привести к выраженной интоксикации. Рекомендуется заранее, до начала применения налмефена больным, предупредить его о нежелательных последствиях таких попыток «обойти» действие препарата.

Психосоциальная поддержка. При выявлении злоупотребления алкоголя, с формированием зависимости или без нее, прежде всего рекомендуется проведение психосоциальных мероприятий, а именно повышение мотивации, в комбинации с фармакологическим лечением. Используются мотивационные приемы, сходные с таковыми при других хронических заболеваниях, направленные на принятие пациентом правильных решений, повышение его ответственности и взятия своей болезни под контроль (Benyamina M. Reynaud, 2016) [40]. Метод психосоциальной поддержки BRENDA [135, 145], рекомендованный для совместного применения с Селинкро, подробно изложен в следующем разделе. Врачу необходимо проводить сеансы психосоциальной поддержки на каждом визите пациента.

5. Метод психосоциальной поддержки и мотивирования (BRENDA) [135, 145]

Этот метод психосоциальной поддержки рекомендуется использовать при проведении курса терапии налмефеном. Краткосрочные сессии проводятся во время визитов пациента к специалисту.

Краткосрочные психотерапевтические вмешательства (краткосрочные программы) — методы психотерапии, основанные на мотивационном интервьюировании и техниках когнитивно-поведенческой терапии. Они включают: скрининг потребления алкоголя пациентом, сравнение уровня его потребления с общепринятыми (медицинскими) нормами, получение пациентом обратной связи о неблагоприятном влиянии установленных доз потребляемого алкоголя, выявление потребностей, планирование изменений и их мониторинг. Мотивационное интервьюирование направлено на мотивирование пациента к следованию той или иной программе лечения (не только зависимости), что является условием достижения эффективности лечебных мероприятий: фармакотерапии, психотерапии, участия в программах медико-социальной реабилитации и т.п.

Краткосрочные психотерапевтические технологии доказали свою эффективность для снижения количества потребляемого спиртного как у зависимых пациентов (F10.2 по МКБ-10), так и у потребляющих алкоголь с пагубными последствиями (F10.1 по МКБ-10), в том числе и в долгосрочной перспективе (как способ профилактики развития зависимости от алкоголя и/или уменьшение нарастания степени тяжести и осложнений заболевания).

Учитывая реальную практику организации медицины в РФ, только краткосрочная интервенция может стать ключевой стратегией психотерапевтической поддержки злоупотребляющих алкоголем пациентов в широкой медицинской практике. Краткосрочная интервенция это алгоритмизированная, структурированная методика, легкая для усвоения и использования любыми специалистами, как врачами психиатрами-наркологами, так и не имеющими специализированной психотерапевтической подготовки (социальными работниками, психологами, врачами общей практики и т.п.).

Основной целью краткосрочного воздействия является снижение уровня потребления алкоголя, уменьшение причиняемого им вреда и, соответственно, снижение степени тяжести и осложнений алко-

голизма и/или профилактика формирования зависимости [51, 150, 151]. В случаях, когда зависимость от алкоголя еще не сформирована, цель снижения потребления спиртного может являться основной, при сформированной алкогольной зависимости, когда пациент по разным причинам сразу (одномоментно) не готов полностью отказаться от спиртного, это может быть и основной целью — употребление на уровне низкого риска вреда, и промежуточной целью — как первый этап на пути к трезвости [1, 21, 22]. При выборе целей и принятии решения о методике терапии специалист должен разобраться, на что мотивирован пациент: на полный отказ от алкоголя или на его сокращение, т.к. установлено, что эффективность и успешность лечения как минимум в два раза выше, если учтены личные предпочтения пациента [112].

К краткосрочным программам, использующимся для сокращения потребления алкоголя лицами с уже сформированной или формирующейся зависимостью в широкой практике, относится целый ряд разнообразных методик («поиск безопасности», «направленное самоизменение», «дружеская забота» и т.п.).

В данных рекомендациях более подробно представлена программа BRENDA [135, 145].

Основные шаги (компоненты) краткосрочной интервенции в модели BRENDA [135, 145]:

B (Biopsychosocial evaluation) или комплексная оценка состояния пациента с позиции биопсихосоциального подхода, то есть с учетом биологических (соматического, психического, психологического), семейного, профессионального, социального и т.п. факторов, влияющих на его состояние и поведение;

R (Report) — сообщение пациенту результатов оценки потребления им спиртного и последствий этого потребления;

E (Empathetic) — эмпатическое или сочувствующее понимание ситуации пациента;

N (Needs) — потребность в изменениях, план которых совместно определен врачом и пациентом;

D (Direct) — прямой совет пациенту в отношении того, как именно могут быть достигнуты запланированные и необходимые изменения;

A (Assessing) — оценка реакции пациента на сделанные ранее рекомендации, динамическое наблюдение за происходящими изменениями,

с подкреплением позитивных результатов.

Рассмотрим компоненты (шаги) модели BRENDA детально.

1. В (Biopsychosocial evaluation). Оценка потребления

Проведение оценки в модели BRENDA требует учета всех составляющих статуса пациента: биологического (соматического, психического, психологического), семейного, профессионального, социального и т.п. Получение достаточно полного описания потребления и связанных с ним проблем, а также позитивных моментов необходимо по ряду причин: 1) проговаривание последствий потребления важно для преодоления анозогнозии (отрицания заболевания) или актуализации недооценки воздействия алкоголя пациентом; 2) предоставляет специалисту аргументы в пользу необходимости изменения; 3) способствует правильному построению плана изменений.

Однако задача получения значительного объема сведений (в том числе тех, которые дискредитируют пациента) требует хорошего и искреннего контакта специалист — пациент, определенной готовности пациента, «разрешения» с его стороны для обращения к личному опыту, а также особой атмосферы взаимодействия, в которой нет места морализаторству, осуждению, критике и даже конфронтации (кроме мягкой, связанной с необходимостью объективной оценки питейных привычек пациента). Наилучшим способом организации такого доверительного взаимодействия является получение разрешения пациента на это обсуждение (например, путем вопросов: «Скажите, удобно ли / возможно ли нам сейчас поговорить о Вашем потреблении алкоголя?», «Согласны ли Вы проанализировать роль питейных привычек в Вашей болезни?» и т.п.).

При получении согласия для выявления злоупотребления алкоголем необходимо перейти к предложению выполнить скрининговый тест, после чего пациент получает бланк с инструкцией для заполнения, желательно, чтобы заполнение опросника происходило в присутствии специалиста. Если специалист и пациент располагают достаточным временем и готовность к взаимодействию особенно высока, возможно и желательно провести структурированное интервью о количестве и частоте потребления алкоголя.

Тесты, используемые для проведения скрининга уровня потребления и алкогольных проблем, включают: АУДИТ (AUDIT-C; 3 вопроса (приложение 3) и AUDIT; 10 вопросов (приложение 2) [66, 141], также для анализа применяют Календарь употребления алкоголя (TLFB) (приложение 1) [128]. Любой из тестов предполагает оценку характера упо-

требления алкоголя, знакомство пациента с понятиями «стандартной дозы алкоголя» (на основе определения стандартной дозы по данным ВОЗ), обучение пациента правильному подсчитыванию количества доз, употребленных в определенный период времени (чаще за неделю и месяц).

Наиболее распространенным является тест или опросник АУДИТ: AUDIT-C (3 вопроса) или полная его версия AUDIT (10 вопросов) (AUDIT— Alcohol Use Disorders Identification Test) [66, 141]. АУДИТ— это разработанный ВОЗ опросник, состоящий из 10 вопросов и применяющийся для получения подробной информации о характере потребления алкоголя. Этот тест можно использовать для выявления недавнего злоупотребления алкоголем, потребления с вредными последствиями, а также возможной алкогольной зависимости. Широко применяется сокращенная его версия АУДИТ-C (AUDIT-C), состоящая из 3 вопросов [66, 141]. Тест заполняет пациент, затем врачом анализируются результаты, производится диагностика и вырабатываются рекомендации. Каждый пункт оценивается путем выбора пациентом варианта ответа, который ближе всего подходит ему по значению.

Календарь для фиксации количества выпитого спиртного (TLFB) [128] впервые заполняется на первичном визите к врачу для оценки количества алкоголя, принятого за месяц, предшествующий этому визиту (месяц 0), а затем в динамике — ежемесячно для сбора данных о потреблении алкоголя, если оно имело место. Таблица может использоваться на визите или отдается пациенту для самостоятельного заполнения.

Еще одним методом определения уровня потребления алкоголя является «Структурированное интервью для оценки потребления». Этот инструмент может быть более точным и заменить собой тесты на уровень потребления, однако он требует большего времени и искренности в ответах от пациента. Примерные вопросы, которые предстоит задать пациенту при проведении структурированного интервью о количестве и частоте потребления алкоголя:

- В среднем сколько дней в обычную (среднюю) неделю Вы употребляете напитки, содержащие алкоголь?
- В дни, когда Вы выпиваете, сколько обычно граммов или миллилитров алкогольного напитка Вы употребляете?
- Какие алкогольные напитки и в каком количестве Вы обычно выпиваете в течение недели (с понедельника по воскресенье)? Давайте вместе обсудим и посчитаем.
- Давайте посчитаем, сколько стандартных доз алкоголя это составляет

(по данным ВОЗ).

На основе проведения скрининга можно отнести пациента к одной из групп в зависимости от уровня риска потребления алкоголя для здоровья, что позволяет планировать объем дальнейших мероприятий.

2. R (Report). Сообщение пациенту о результатах оценки употребления алкоголя

Информирование о результатах оценки — важная часть технологии BRENDA и поэтому осуществляется по определенным правилам. Полное и объективное информирование пациента о последствиях и рисках употребления им алкоголя всегда носит индивидуализированный характер, с опорой на данные медицинских (физикальных, лабораторных, инструментальных) обследований конкретного пациента. Можно использовать уровни риска вредного воздействия алкоголя, разработанные ВОЗ. Ранее проведенные исследования показали, что даже простое обсуждение вреда, причиненного алкоголем, его вклада в патогенез серьезных соматических и психических заболеваний позволяет существенно снизить объем потребления, причем эффект наблюдался даже спустя несколько лет после консультирования [61].

3. E (Empathetic). Эмпатия как основа продуктивной интервенции

Слово «эмпатия» у специалистов, не являющихся профессионалами в области психотерапии и консультирования, вызывает представление об особом отношении к партнеру по общению, когда имеет место предельное сочувствие к другому человеку, принятие его точки зрения, разделение его чувств, переживаний. Однако при выполнении требования эмпатического отношения к пациенту для решения задачи изменения от врача не требуется полная поддержка привычных для пациента взглядов, восприятия ситуации и своего поведения, включая потребление.

Эмпатия — это особый стиль контакта с больным, необходимый для формирования терапевтического альянса, подкрепления самоуважения пациента, достижения понимания врачом больного. Этот стиль лишен проявлений осуждения, прямой критики и конфронтации, способствует минимизации сопротивления изменениям. Реализуется эмпатическое отношение через ряд приемов, где ведущим является рефлексивное слушание. Последняя техника широка как по диапазону применения, так и по многообразию вариантов. Рефлексия — как способность точно отображать сказанное (а иногда и не сказанное) больным — возможна

в разных формах. Так, на начальном этапе взаимодействия специалист проводит активный опрос пациента, оставаясь при этом директивным, задавая много вопросов, уточняя сказанное, выявляя значимые чувства, размышления, сомнения и убеждения больного. Однако все сказанное пациентом не только используется врачом, но должно стать предметом рефлексии самого больного и частью «конструктивной конфронтации». Поэтому далее требуются приемы повтора ключевых пунктов, перефразирования, акцентирования, подведения итогов или суммирования. Важно, что, несмотря на требование соблюдения эмпатичности, в терапевтических взаимоотношениях нет места наивности, и специалист, проводящий консультирование, обязан быть проницательным, замечать больше, чем пациент сказал, и иногда даже больше, чем тот хотел сказать, его вопросы и заключения должны восприниматься пациентом как высококомпетентное мнение. У любого сообщения есть текст и подтекст, и для проницательного понимания важно именно эмпатически чувствовать больного, воспринимать слабые сигналы, свидетельствующие о его эмоциональном состоянии (мимику, парамимику, интонирование), расшифровывать запинки, задержки в речи, отклонения от темы, неточности, дублирования высказываний и слов, и многое другое. Что касается «возвращения» пациенту смысла сказанного, так называемой «обратной связи», то она — результат выбора врача. Нельзя «обрушить» на неподготовленного больного все, что удалось заметить и понять, но важно сделать предметом обсуждения те чувства, мысли, переживания, образы, которые имеют отношение к обсуждаемой теме и проводимому лечению. Собственно, их понимание и «возвращение» пациенту компетентного, специализированного мнения и есть основной смысл терапевтической эмпатии при консультировании в рамках краткосрочных интервенций, к которым относится BRENDA. Подходящие для обсуждения вопросы:

- Что Вас беспокоит в связи с Вашим здоровьем?
- Что Вас беспокоит в связи с употреблением спиртного?
- Что именно Вы чувствуете по поводу состояния собственного здоровья?
- Что именно Вы чувствуете (замечаете, наблюдаете) по поводу употребления того количества спиртного, которое имеет место в настоящий период Вашей жизни?
- Что Вы знаете о вреде потребления такого, как у Вас, объема спиртно-

го? (или «Что Вы знаете о вреде приема таких доз спиртного?»).

Таким образом, в рамках эмпатического выслушивания и последующего обсуждения, связанных с последствиями потребления, требуется особым образом, с точки зрения эксперта, донести до пациента информацию об объеме употребляемого им спиртного (возврат к пункту 2). Кроме констатации собственно объема спиртного, требуется четкое, согласованное с пациентом и оформленное в ясных фразах суммирование полученных данных о последствиях потребления, отражающее как объективные показатели физического состояния, так и эмоциональные переживания пациента (страхи, тревожные ожидания, ощущения бессилия и невозможности что-либо изменить, иные), выявленные в период обсуждения.

4. N (Needs). Формулирование потребности в изменении поведения, связанного с употреблением алкоголя

Основываясь на описании потребления алкоголя и связанных с ним проблем, а также позитивных моментах, необходимо акцентировать внимание пациента на том, что может улучшиться при сокращении потребления алкоголя (здоровье, функционирование, семейные и рабочие отношения, социальное положение и т.п.). Лица, зависимые от алкоголя или формирующие такую зависимость, как правило, не заявят прямо и однозначно о своей готовности изменить привычное потребление. У них наблюдается феномен амбивалентности, то есть наличие противоречивой позиции, включающей «за» и «против» потребления, нестабильной, ситуативно изменяющейся оценки своего поведения (от готовности признать катастрофический характер потребления спиртного и себя в качестве зависимого, до полного отрицания проблем и объявления себя «таким, как все», с ненужностью каких-либо изменений). Справиться с подобной противоречивостью (не глобально, ликвидируя ее навсегда, что обычно невозможно) по крайней мере на данный момент, в актуальной ситуации, возможно через прояснение целей пациента и повышение его мотивации к переменам, его уверенности в возможности таких перемен.

В связи с этим цели должны быть лаконично и четко сформулированы, согласованы с больным и определены как:

- сокращение частоты выпивок;
- уменьшение объема выпиваемого алкоголя;
- более безопасное поведение в период выпивки: контроль обстанов-

ки, места и ситуации, в которой выпивает, качества потребляемого спиртного, окружения, способствующего принятию алкоголя и т.п.;

- обращение за специализированным наркологическим лечением (для слушаев, когда иные цели недостижимы вследствие признаков сформировавшегося зависимости и влечения к спиртному непреодолимой силы).

Полезными на 4-м шаге процедурами являются оценка готовности к изменениям и оценка уверенности пациента в своей способности изменить привычки употребления алкоголя. Возможно (и продуктивно) использование шкал градуированной оценки таких параметров, как «готовность к изменениям», «стремление к изменениям», «уверенность в достижении намеченного результата» (например, по шкале от 0 до 10 баллов, где 0 — минимальный уровень готовности, стремления и уверенности, а 10 — максимальный). Также важно получить от пациента ответы на вопросы, отражающие его стремление к изменениям, такие как:

- Хотите ли Вы прекратить или как-то иначе изменить прием спиртного?
- Как Вы относитесь к необходимости изменить Ваши «питейные» привычки?
- Вы действительно хотели бы полностью прекратить прием спиртного?
- Что именно Вы хотели бы сделать по поводу данной проблемы (употребления спиртного)?
- Что вселяет в Вас уверенность в том, что сейчас подходящий момент для необходимых изменений?

Последний вопрос нацелен также на повышение уверенности пациента в возможности актуальных изменений (так как найти аргументы в пользу этого можно всегда). При этом, получая ответы, отражающие положительное стремление к изменениям, необходимо предоставлять обратную связь (рефлексивное слушание) и подкреплять позитивным эмпатичным отношением или соответствующими фразами.

5. D (Direct). Совет по поводу способов достижения необходимых изменений

При выполнении интервенции по модели BRENDA предполагается возможность предложения пациентам готовых советов и рекомендаций по снижению потребления спиртного и/или выбору вариантов лечения. Но важно помнить, что такой совет бесполезен и не достигнет желаемых эффектов, если он дан до установления позитивных, доверительных и прочных терапевтических отношений врач — пациент. Подобные отношения устанавливаются на предыдущих шагах работы по модели,

и особое значение имеют эмпатический стиль контакта и совместное с пациентом обсуждение и формулирование его (пациента) ведущих потребностей, желаний. Целенаправленное планирование действий по изменениям, в рамках чего может быть дан прямой совет, есть следствие предварительного установления актуальных потребностей пациента. При планировании действий учитываются:

- данные анализа объективного состояния и проблем пациента;
- определение ситуаций повышенного риска;
- определение приоритетов пациента и мер по их достижению;
- данные анализа ресурсов пациента;
- заключение договоренности по конкретным шагам.

Последний пункт особенно важен, и при любой возможности такую договоренность лучше фиксировать в письменном виде. Следует также помнить, что предложение советов осуществляется обязательно с предоставлением выбора, альтернатив, с акцентом на собственном выборе и личной ответственности пациента.

Совместная и согласованная постановка целей терапии требует четкости формулировок, как например: «Снижение потребления алкоголя в день/в неделю/в месяц, до какой дозы (цифра)», «Отказ от приема спиртного в ситуации...», «Замена употребления крепкого алкоголя более легким (например, водки вином или пивом)», «Замена приема спиртного следующими мероприятиями, направленными на поддержание здорового образа жизни и сопряженными с получением удовольствия» и т.д. Фактически обязательным является заранее оговоренная, совместно выбранная форма мониторинга, наиболее простая из которых — ведение дневника. Очень важно помнить, что поскольку цели изменения определяются согласованно, совместно с пациентом, в ряде случаев они могут быть очень скромными, минимальными (например, вместо «выпивать каждый день» перейти к «одному трезвому дню в неделю»). Для хода терапии не столь важно, с каких именно целей начинаются изменения, так как значительные достижения могут наблюдаться и в случаях, изначально представлявшихся почти безнадежными [23].

6. А (Assessing). Оценка изменений поведения пациента и следования им сформулированным целям, советам и рекомендациям

Для пациентов с алкогольной зависимостью лучше, если такая оценка проводится периодически на протяжении нескольких недель или месяцев, и включает следующие элементы:

- оценку актуального состояния в свете проблем, определенных в качестве основных на начальном этапе консультирования, с акцентом пусть даже на небольшие, но позитивные изменения;
- обращение к ранее сформулированным целям изменений, утверждение этих целей или их корректировка и установление новых, достижимых в динамике целей;
- мониторинг выполнения пациентом совместно спланированных мероприятий и выявление фактов нарушения выполнения;
- анализ степени вовлеченности пациента в лечение и в изменение своего поведения (с подчеркиванием его личной ответственности за достижение своих целей).

На протяжении ряда встреч (или заочных сессий, например, по телефону) специалист непременно должен отметить и поддержать позитивные результаты, активность и усилия пациента в их достижении. Этот прием позволяет не только акцентировать личную ответственность пациента, он также мотивирует и снижает сопротивление изменениям.

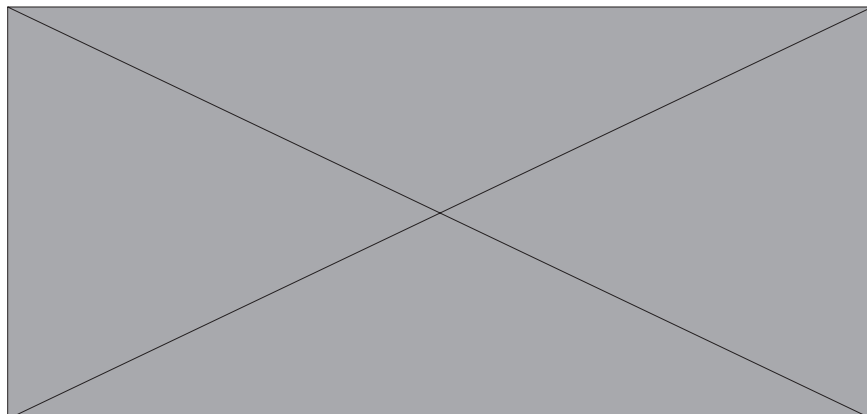
6. Анализ социально-экономической эффективности метода снижения потребления алкоголя

Высокое потребление алкоголя ассоциируется с повышенным риском инвалидности и смертности вследствие травматизма и целого ряда заболеваний, таких как цирроз печени, сердечно-сосудистые заболевания, некоторые виды рака. Доказана связь между высоким потреблением алкоголя и более чем 200 заболеваниями, включая ВИЧ-инфекцию, туберкулез и пневмонию. По данным ВОЗ, в 2012 г. около 3,3 млн. смертей (5,9% всех смертей, 7,6% смертей мужчин и 4,0% — женщин) и 5,1% глобального бремени заболеваний в мире были связаны со злоупотреблением алкоголем [58].

Преждевременная смертность, а также вызванные алкоголизмом потери производительности труда, криминальная активность и аварии приводят к значительным экономическим затратам. Стоимость чрезмерного потребления алкоголя в мире превышает 200 млрд USD в год, во многих странах достигая 2–3% от валового национального продукта [115]. Кроме того, алкогольная зависимость связана с существенными неосозаемыми затратами (переживания пациента и его близких, семейные проблемы, снижение качества жизни и др.). Последствия чрезмерного употребления алкоголя выражаются в демографических и экономических потерях

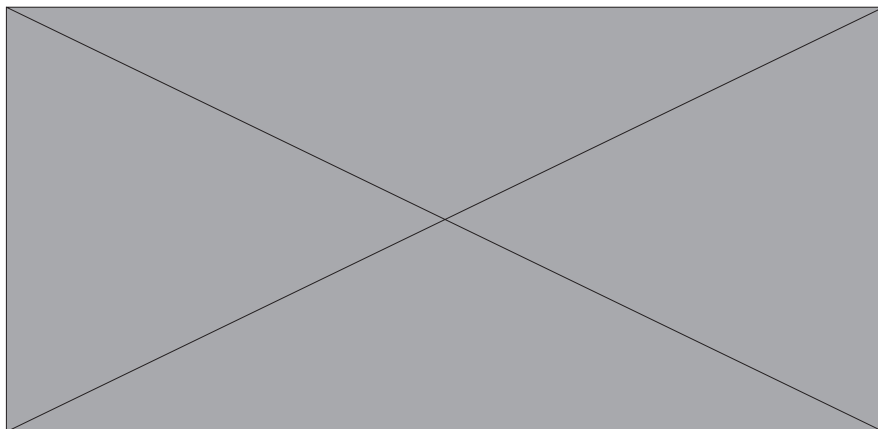
(рис. 1) [26].

Рис. 1. Последствия чрезмерного употребления алкоголя



Негативные тенденции динамики продолжительности жизни и смертности в РФ в сравнении с европейским сообществом во многом обусловлены значительной алкоголизацией населения (рис. 2). Ожидаемая продолжительность жизни мужчин в РФ значительно уступает этому показателю для большинства развитых стран, причем разница между ними увеличивается в последние полвека (рис. 2) [26].

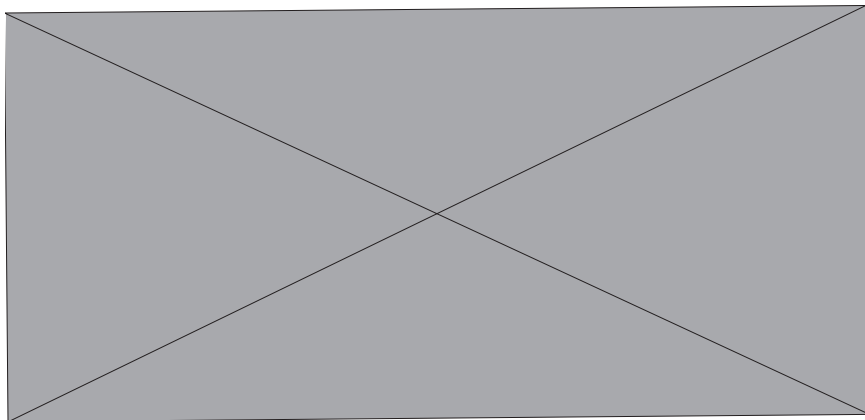
Рис. 2. Продолжительность жизни мужчин в разных странах



При этом ожидаемая продолжительность жизни мужчин в РФ име-

ет высокую корреляцию с потреблением алкоголя (рис. 3) [17].

Рис. 3. Корреляция (взаимосвязь) ожидаемой продолжительности жизни мужчин от потребления алкоголя в РФ



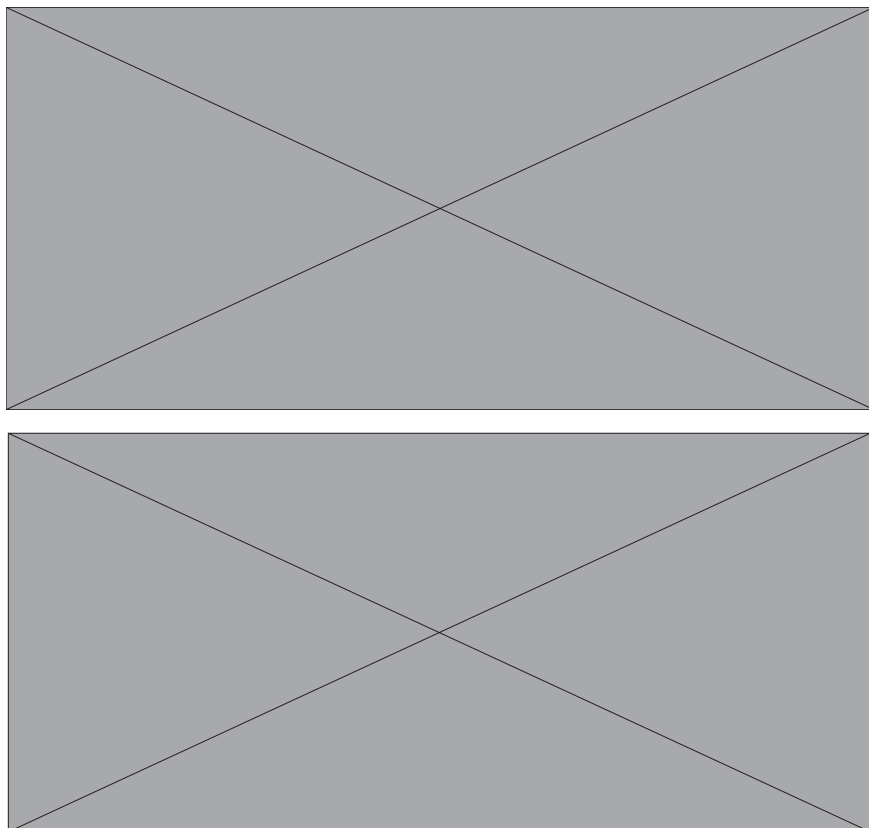
Резкое снижение потребления алкоголя во время антиалкогольной кампании 1985–1987 гг. с 14 до 10,5 литра на человека в год практически одновременно вывело продолжительность жизни на пик, соответствующий 65 годам.

Напротив, рост потребления алкоголя, наблюдаемый во второй половине 80-х — первой половине 90-х (с 10,5 до 14,5 литра в год) привел к семилетнему снижению продолжительности жизни в этот же период. С 1998 года потребление алкоголя снова начинает расти, доходя к середине 2000-х до 15–18 литров — в это время также фиксируется снижение продолжительности жизни почти на три года, с 61 до 58 лет.

Выделяются четыре основных класса причин смертности в ЕС-15 и в РФ — болезни системы кровообращения, новообразования, а также внешние и прочие причины⁴. Положительная европейская динамика контрастирует с нулевой (а до последнего десятилетия отрицательной) российской динамикой (рис. 4) [4, 26].

4 Внешние причины заболеваемости и смертности (МКБ-10, класс 20: ДТП, убийства, самоубийства и пр.); прочие причины — все прочие причины смерти, например смерти от болезней органов дыхания, органов пищеварения и др.

Рис. 4. Основные классы причин смерти в ЕС-15 и в РФ



Сравнительная динамика смертности за предыдущие 40 лет в ЕС и РФ примечательна следующими фактами:

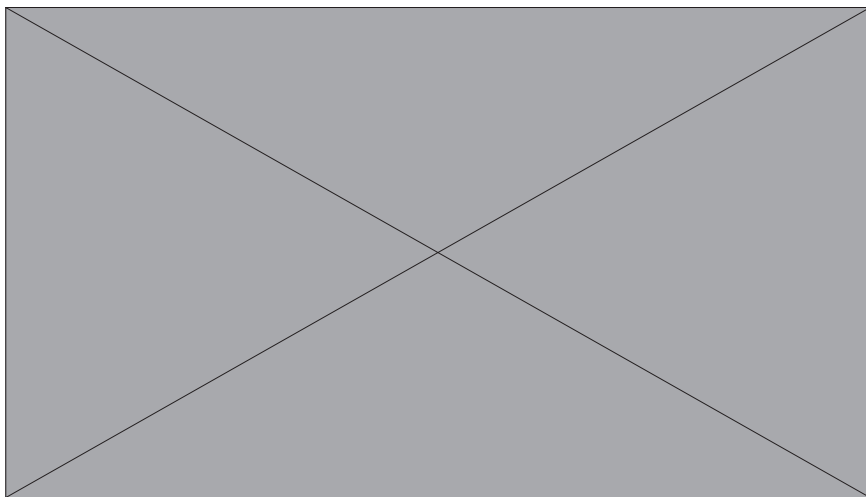
- Смертность от болезней системы кровообращения в ЕС снизилась в 2,9 раза, а в России осталась на прежнем уровне.
- Смертность от внешних причин в ЕС снизилась в 2,2 раза, а в России только в 1,1 раза.
- Смертность от прочих причин в ЕС снизилась в 2 раза, а в России только в 1,2 раза.
- Смертность от злокачественных новообразований оказалась гораздо более стабильной и практически не изменилась ни в ЕС, ни в РФ (снижение на 18 и 12% соответственно).

Таким образом, смертность от болезней системы кровообращения,

от внешних и прочих причин в наибольшей степени является алкоголь-обусловленной. В то же время смертность от злокачественных новообразований в меньшей степени зависит от употребления алкоголя.

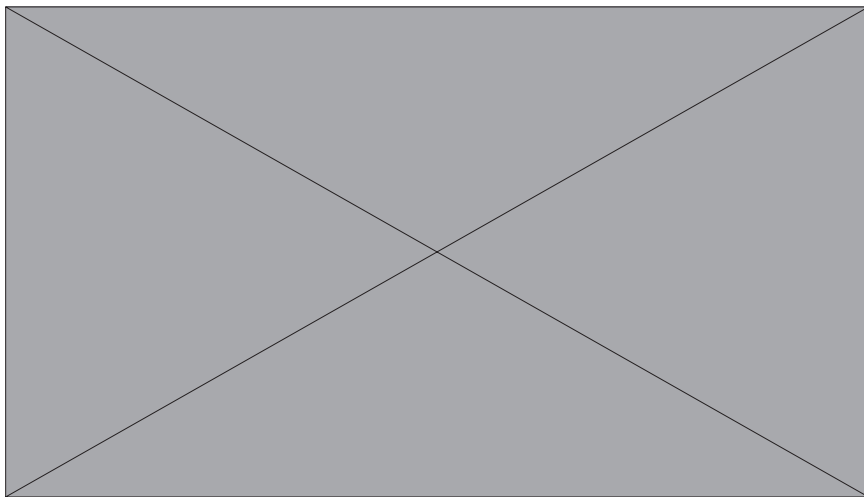
Риски смерти от многих причин серьезно возрастают при увеличении потребления алкоголя (рис. 5 и 6) [26].

Рис. 5. Изменение относительного риска смерти мужчин в зависимости от объема потребления крепкого алкоголя



Потребление четырех бутылок 40% алкоголя или эквивалентного количества алкоголя в неделю (90,6 грамма чистого спирта в день) по сравнению с употреблением 0,25 бутылки 40% алкоголя в неделю (5,7 грамма чистого спирта в день) увеличивает для мужчин риск смерти от убийств в 9,5 раза, от самоубийств в 8,6 раза, от фиброза, цирроза печени и гепатита в 6,2 раза, от прочих несчастных случаев в 6,1 раза. Для ряда других причин смерти риск возрастает в среднем в 3,1 раза.

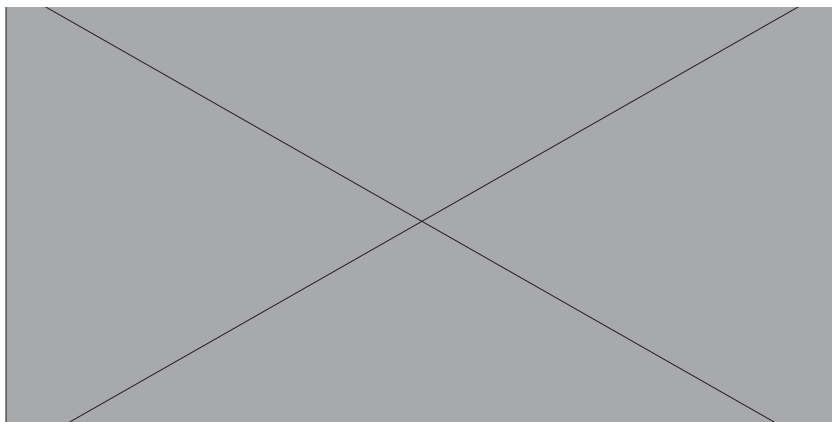
Рис. 6. Изменение относительного риска смерти женщин в зависимости от объема потребления крепкого алкоголя



Аналогичное увеличение потребления алкоголя для женщин еще более угрожающе: риск смерти от острого и хронического панкреатита возрастает в 19,3 раза, от убийств в 19,1 раза, от самоубийств в 14,8 раза, от фиброза, цирроза печени и гепатита в 12,1 раза. Для ряда других причин смерти риск возрастает в среднем в 4,8 раза.

Экономические издержки в РФ, обусловленные злоупотреблением алкоголем, согласно официальной статистике наркологической службы, достигают 200 млрд рублей в год (рис. 7) [26].

Рис. 7. Экономические издержки государства, обусловленные злоупотреблением алкоголем в 2013 г. (млрд рублей в год)



Существующие модели позволяют рассчитать вклад алкоголя в смертность (AAF — alcohol-attributable fractions) от определенных заболеваний. Это дает возможность оценить экономические издержки от преждевременной смертности населения трудоспособных возрастов от чрезмерного потребления алкоголя. В 2013 году подобные издержки в РФ составили 88,5 млрд рублей [26].

Затраты на оказание медицинской помощи лицам, страдающим злоупотреблением алкоголя, складываются из затрат на вызовы скорой медицинской помощи (СМП), затрат на амбулаторные приемы, затрат на стационарное лечение, стоимости лекарственных средств и изделий медицинского назначения.

В 2013 году затраты на лечение алкогольно-обусловленных заболеваний, травм и отравлений в РФ оценивались в 98,1 млрд рублей [26].

Вследствие чрезмерного употребления алкоголя происходит инвалидизация населения, с последующими социальными обязательствами государства в адрес лиц, получивших группу инвалидности (страховые пенсии). В 2013 году затраты на содержание инвалидов в РФ оценивались в 5,5 млрд рублей [26].

Проблема социального сиротства детей плотно связана с хроническим алкоголизмом родителей с последующим лишением их родительских прав и передачей детей под опеку государства. В 2013 году затраты на содержание социальных сирот в институциональных учреждениях РФ оценивались в 6,9 млрд рублей [26].

Задачи уменьшения социально-экономического бремени злоупотребления алкоголем находятся в двух областях — государственного регулирования оборота алкоголя и медицинской помощи (включающей фармакотерапию, психотерапию и социальную поддержку) для лиц, злоупотребляющих алкоголем.

Алкогольная политика государства имеет много способов регулировать потребление спиртного как населением в целом, так и отдельными его группами (например, водители транспорта). С помощью подавления нелегального производства, акцизных и таможенных сборов государство способно влиять на цены различных напитков, а значит — на их доступность и, соответственно, на уровень потребления. Система акцизов позволяет смещать потребление с крепких напитков к слабоградусным (вину или пиву), что также способствует снижению общего уровня потребления алкоголя. Перечень мер, принимаемых на государственном уровне в большинстве стран с целью снижения потребления алкоголя и минимизации социально-экономических и медицинских последствий алкоголизма:

- запрет продажи алкоголя несовершеннолетним;
- лимит содержания алкоголя в крови при управлении транспортными средствами;
- ограничения на рекламу алкогольных напитков;
- ограничения по времени и месту продажи алкогольной продукции;
- ужесточение административной и уголовной ответственности за правонарушения, совершенные в состоянии алкогольного опьянения.

Планомерное и неуклонное снижение потребления спиртных напитков и связанных с этим негативных последствий — главная функция государства в области алкогольной политики, особенно в случае высокого уровня потребления.

Тем не менее государственной ограничительной политике противостоит множество факторов, из которых главным как у нас в стране, так и в мире является физиологическая и психологическая зависимость от потребления алкоголя. Отсюда вытекает необходимость разработки и применения новых методов специфической фармакотерапии для лиц, страдающих злоупотреблением алкоголя, особенно принимая во внимание низкую эффективность существующего арсенала средств лечения хронического алкоголизма.

Описываемый в данных методических рекомендациях новый под-

ход к терапии основан как на снижении объема потребляемого алкоголя (в день, неделю, месяц, год), так и на уменьшении числа дней тяжелого пьянства (в неделю, месяц, год). Использование данного метода позволяет снизить риски развития алкоголь-обусловленных заболеваний, связанную с ними инвалидизацию, смертность и другие неблагоприятные последствия, в том числе социальные и экономические.

Как уже было показано в 1 и 2 разделах данных методических рекомендаций, число зарегистрированных в России больных хроническим алкоголизмом в 7–8 раз меньше реального их количества. Подобная неполнота статистики обусловлена комплексом причин со стороны пациента:

- Пациент не считает себя больным (анозогнозия).
- Пациенту стыдно признать себя «алкоголиком» (социальная стигма).
- Он боится дискриминации в связи с постановкой на учет в наркологический диспансер.
- Он предполагает, что нарколог предложит ему только одно: «бросить пить».

Терапия в рамках концепции полного отказа от алкоголя сопряжена с низким уровнем комплаенса (согласие с целями и методами терапии) со стороны пациента и с низким уровнем эффективности, лишь 3,3% пациентов снимается с наркологического наблюдения в результате стойкой ремиссии.

Возникает критическая точка разрыва целей врача и родственников пациента, с одной стороны, и пациента, с другой стороны. Это приводит к массовому отказу больных от терапии с усугублением недоверия с их стороны к возможностям медицинской и социальной реабилитации. Эффективность затрат на оказание медицинской помощи лицам без ответа на терапию крайне низка, т.к. результат лечения не достигается, пациент продолжает злоупотреблять алкоголем, тем самым генерируя дальнейшие медицинские, социальные, демографические и производственные экономические издержки государства.

Реальные масштабы экономических потерь, включающие лиц, злоупотребляющих алкоголем, но не учтенных официальной наркологической статистикой, оцениваются более 720 млрд рублей (исходя из числа незарегистрированных лиц, злоупотребляющих алкоголем) [20].

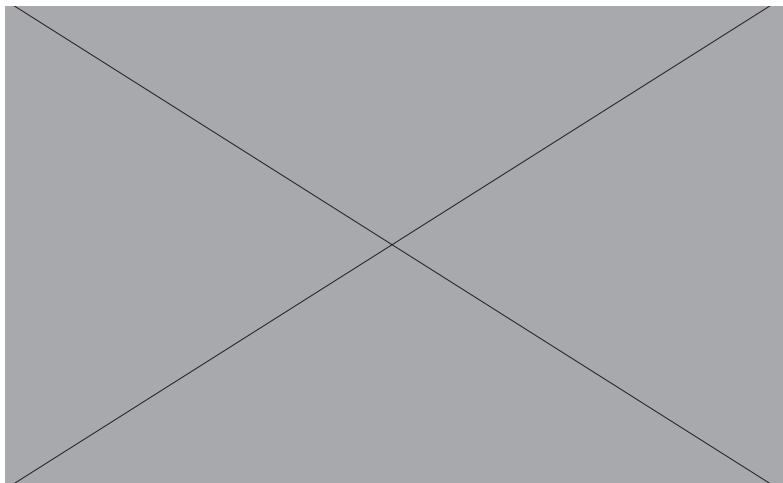
Терапия в рамках концепции снижения потребления алкоголя значительно повышает уровень согласия пациента с целями и методами терапии. Принятие пациентом целей и методов терапии и добровольное следование рекомендациям врача повышают комплаенс терапии. Остав-

для себе некоторую возможность употребления алкоголя (что важно с психологической точки зрения), пациент, используя налмефен, постепенно перестраивает свою систему ценностей. Ценность приема алкоголя вытесняется на второстепенный план, замещаясь такими ценностями, как вкусная еда, музыка, чтение, общение с друзьями и родственниками, спортивные игры, физические упражнения, секс.

Снижение потребления алкоголя могло бы стать целью терапии для 40–45% больных хроническим алкоголизмом [39, 53, 62, 108, 109], которые не готовы полностью прекратить употребление алкоголя и, соответственно, либо отказываются от медицинской помощи в рамках традиционного подхода к лечению, либо демонстрируют отсутствие ответа на терапию.

Проведенное на основе исследований Селинкро микроаналитическое моделирование показало, что потенциальная выгода от уменьшения потребления алкоголя для снижения риска заболеваний и травм у пациентов с алкогольной зависимостью представляется весьма значимой [52]. Так, например, сокращение при приеме Селинкро количества дней тяжелого пьянства с 23 до 10 дней в месяц (или с 220 и более до 120–140 дней в год) позволит снизить ежегодно общее число заболеваний и травм на 6813 случаев в расчете на 100 000 пациентов (данные 6-месячных исследований) (рис. 8) [52, 150].

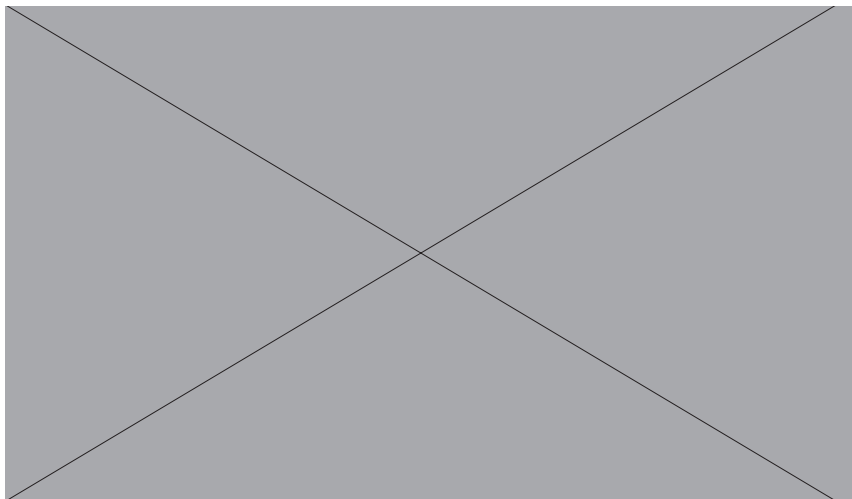
Рис. 8. Снижение общего числа заболеваний и травм в год при сокращении количества дней тяжелого пьянства с 23 до 10 дней в месяц (в расчете на 100 000 пациентов)



Сокращение при применении в течение года с 19 до 7 дней тяжелого пьянства в месяц позволило бы ежегодно избежать 9 004 случаев заболеваний и травм на 100 000 пациентов [52, 151].

В случае сокращения потребления чистого алкоголя у пациентов, получающих налмефен (6 месяцев) со 102 до 44 г/день, показано, что в течение 1 года снижение общей заболеваемости и травматизма, связанных с алкоголем, составит 4 886 случаев на 100 000 пациентов (рис. 9) [52, 151].

Рис. 9. Снижение общего числа заболеваний и травм в год при сокращении потребления алкоголя со 102 г/день до 44 г/день (в расчете на 100 000 пациентов)



В другом шестимесячном исследовании значение потребления чистого алкоголя у пациентов, пролеченных налмефеном, уменьшилось со 113 до 43 г/день [60, 150]. В этом случае различия в риске заболеваний и травм в течение 1 года составят 5 558 случаев на 100 000 пациентов [52, 150]. Динамика уменьшения потребления чистого алкоголя при применении налмефена в течение 1 года со 100 г/день в начале до 33 г/день при окончании терапии позволит ежегодно избежать 5 702 случаев заболеваний и травм, связанных с этим потреблением, из расчета на 100 000 пациентов [52, 151].

Важнейшим выводом из клинических исследований налмефена является установленное снижение риска смертности. Учитывая изначально высокие риски смертности лиц с алкогольной зависимостью, воздержание от алкоголя/снижение потребления алкоголя должны рассматриваться как важнейшие цели терапии.

Анализ результатов двойных слепых рандомизированных контролируемых исследований показал, что снижение употребления алкоголя в группе налмефена ассоциировано со снижением 9-летнего риска смертности в среднем на 8% (доверительный интервал: 2%, 13%) по сравнению с группой плацебо, что является клинически значимым показателем [119].

Использование современного блокатора опиоидных рецепторов Селинкро (МНН: налмефен) в соответствии с концепцией снижения потребления алкоголя и за счет увеличения степени соответствия целей пациента целям терапии позволит дополнительно вовлечь в лечебный

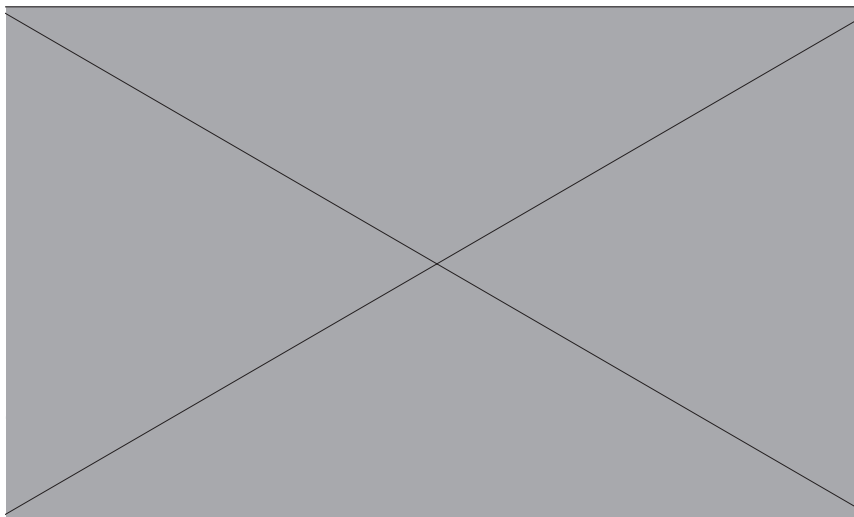
процесс десятки и сотни тысяч больных алкогольной зависимостью, и в том числе не учтенных российской наркологической статистикой.

Суммируя алкоголь-обусловленные затраты на лечение вторичных заболеваний, на содержание инвалидов и социальных сирот, косвенные затраты от преждевременной смертности трудоспособного населения, экономические издержки в пересчете на одного пациента, зарегистрированного российской наркологической службой, получаем 81,6 тыс. рублей [20].

Дополнительное вовлечение в терапию, нацеленную на снижение потребления алкоголя хотя бы 10% незарегистрированных лиц, злоупотребляющих алкоголем (891 000 человек) (рис. 10) позволит, таким образом, снизить бюджетную нагрузку на 18,2 млрд рублей в год⁵ [20].

При дополнительном вовлечении в терапию 20% незарегистрированных лиц, злоупотребляющих алкоголем (именно такой уровень охвата терапией на сегодня достигнут в РФ в отношении лиц, зарегистрированных наркологической службой), годовая экономия бюджетных средств составит 36,3 млрд рублей в год⁶; терапию с адекватным ответом получат 1 782 000 больных (рис. 10) [20].

Рис. 10. Влияние включения налмефена в терапию алкоголизма на алкоголь-обусловленные экономические издержки государства (зависимость увеличения охвата пациентов терапией налмефеном (тыс. чел.) и рост уровня дополнительной экономии бюджетных средств (млн рублей))



Применение налмефена, вызывая значительное уменьшение потребления алкоголя и дней тяжелого пьянства, сократит экономические затраты и издержки бюджетов на алкоголь-обусловленное лечение заболеваний, травм и отравлений, на содержание инвалидов и социальных сирот, преждевременную смертность, а также прочие социально-экономические затраты, ассоциированные с чрезмерным употреблением алкоголя (рис. 10).

Конкретные данные по российским регионам, отражающие: 1) показатели смертности от алкоголь-обусловленных заболеваний, 2) цифры экономических издержек, ассоциированных с алкоголь-обусловленными заболеваниями, преждевременной смертностью и социальными последствиями алкоголизма, 3) прогноз сокращения смертности по субъектам РФ при снижении потребления алкоголя, 4) прогноз сокращения экономических затрат по субъектам РФ при снижении потребления алкоголя у трудоспособного населения, содержатся в приложениях 7–10.

7. Выводы

1. Злоупотребление алкоголем в России является национальной проблемой. Число страдающих алкогольной зависимостью, по данным экспертного сообщества, составляет около 13 млн человек, при этом только 1,8 млн находятся под наблюдением в наркологической службе. Паттерн приема алкоголя характеризуется употреблением высоких доз крепких напитков, общее количество выпиваемых россиянами алкогольных напитков значительно превосходит аналогичные показатели европейцев. Крайне высока доля умерших в связи с алкоголь-ассоциированными заболеваниями (до 30%). В среднем за год около 500 тыс. человек умирают вследствие последствий злоупотребления алкоголем.
2. Эффективность противоалкогольного лечения, измеряемая годами полной трезвости, не очень высока. Двухлетняя ремиссия зарегистрирована лишь у 9% больных алкогольной зависимостью. Снимается с учета в связи с длительной, стойкой ремиссией всего 3% пациентов.
3. Одним из основных принципов лечения хронического алкоголизма в России является полный отказ пациента от приема алкоголя, т.е. достижение абстиненции. Требование полной трезвости базируется на убеждении, что даже небольшие дозы спиртного обязательно

должны приводить к рецидиву, поскольку имеющееся у больных вторичное патологическое влечение не позволяет контролировать количество принимаемого алкоголя.

4. Вместе с тем масштабные эпидемиологические программы с анализом десятков тысяч случаев со всей убедительностью доказывают, что к части хронических алкоголиков с течением времени спонтанно или на фоне терапии возвращается способность пить умеренно, «беспроблемно».
5. Полный отказ от алкоголя является неприемлемым условием для 40–45% больных алкогольной зависимостью, что делает невозможным их вовлечение в терапевтические программы. Более того, ориентация всего лечебного процесса только на достижение трезвости не способствует высокой эффективности терапии.
6. В последние годы начал активно использоваться другой подход к терапии алкогольной зависимости, основанный на постепенном сокращении количества потребляемого алкоголя. Он позволяет вовлечь в терапевтический процесс тех, кто был не готов отказаться от алкоголя совсем, и значительно снизить вред, связанный со злоупотреблением алкоголем (заболеваемость, смертность, экономическую нагрузку на общество).
7. Сокращение потребления алкоголя может быть основной целью терапии, а может быть целью промежуточной, ведущей к полной абстиненции. Почти половина пациентов с хроническим алкоголизмом, начав с сокращения приема алкоголя, постепенно приходит к идее достижения полной трезвости.
8. Дополнительный импульс применению этого подхода придало появление первого фармакологического препарата, официально зарегистрированного для сокращения потребления алкоголя — Селинкро (МНН: налмефен).
9. По механизму действия Селинкро является модулятором опиоидной системы с выраженным сродством к μ - (мю), δ - (дельта) и κ - (каппа)-опиоидным рецепторам. Он проявляет свойства антагониста в отношении μ - и δ -рецепторов и частичного агониста в отношении κ -рецепторов.
10. На клиническом уровне за счет воздействия на μ -опиоидные рецепторы (МОР) Селинкро блокирует эйфорическое действие принимаемого алкоголя, тем самым редуцирует вторичное влечение

к алкоголю, способствует сохранению количественного контроля и препятствует развитию рецидива.

11. С другой стороны, воздействуя на к-опиоидные рецепторы (КОР), Селинкро редуцирует негативные эмоциональные симптомы в виде дисфории, ангедонии, тревоги и депрессии, которые имеются у хронических алкоголиков в перерывах между выпивками и заставляют их принимать алкоголь для смягчения состояния.
12. В 6-месячных клинических испытаниях с участием 2 тыс. больных алкогольной зависимостью Селинкро значительно сокращал общее количество выпиваемого алкоголя (на 60–65%) и число дней тяжелого пьянства (также на 60%).
13. Поскольку метод сокращения потребления алкоголя может применяться как для достижения малорискованных, беспроблемных уровней потребления алкоголя, так и для достижения полной трезвости через промежуточную фазу редукции потребления, то и практическое использование Селинкро может преследовать обе эти цели.
14. Селинкро может применяться «по потребности», т.е. когда решение о приеме препарата принимает сам пациент. В части случаев, когда имеется частое употребление спиртных напитков, имеет смысл назначить Селинкро каждый день.
15. Длительность курса терапии обычно составляет от 6 до 12 месяцев. Суточная доза — 18 мг налмефена (1 таблетка).
16. Назначение препарата рекомендуется сочетать с психосоциальной поддержкой.
17. Применение Селинкро, приводящее к сокращению потребления алкоголя и числа дней тяжелого пьянства, позволяет снизить общее число заболеваний, травм и отравлений и сократить экономические затраты и издержки бюджетов не только на алкоголь-обусловленное лечение различных заболеваний, но и на содержание инвалидов и социальных сирот, преждевременную смертность, а также прочие социально-экономические затраты, ассоциированные с чрезмерным употреблением алкоголя.

Число месяца	День недели	Число доз алкоголя (А)						
		Месяц 0	Месяц 1	Месяц 2	Месяц 3	Месяц 4	Месяц 5	Месяц 6
19								
20								
21								
22								
23								
24								
25								
26								
27								
28								
29								
30								
31								

Календарь употребления алкоголя (TLFB). Инструкция для пациента [128]

Для того чтобы определить характер Вашего употребления алкоголя в последние 30 дней, мы просим Вас заполнить этот календарь. Заполнить календарь не сложно. Понятно, что не все точно помнится. Просто постарайтесь вспомнить как можно точнее.

- Общая идея заключается в том, чтобы проставить количество доз на календаре для каждого дня.
- В те дни, когда Вы ничего не пили, поставьте 0.
- Для дней, когда Вы употребляли какое-то количество алкоголя, запишите общее число доз, которое Вы выпили за этот день.
- Мы просим Вам указывать количество алкоголя в «стандартных дозах».

Универсальной мерой алкоголя является одна стандартная доза (drink), термин официально принят во всемирном здравоохранении (ВОЗ). 1 стандартная доза (drink) равняется 10 граммам чистого алкоголя.

1 доза алкоголя это: 100 мл сухого вина (12% об.), 280 мл пива (4,5% об.), 250 мл пива (5% об.), 30 мл водки/коньяка/виски (40% об.), 65 мл крепленого вина/ликера (18% об.).

Для легкого пересчета количества алкоголя, выпитого Вами, в стандартные дозы можно применить коэффициенты. Так, кружка/банка обычного пива (4,5% об.) емкостью 0,5 литра равняется 1,8 стандартной дозы. В случае, если Вы выпили 3 кружки пива, это означает, что Вы приняли 5,4 стандартной дозы. 100 граммов водки равняются 3,3 стандартной дозы, а бутылка водки 0,5 л — 16,6 ст. дозы. Бутылка сухого вина — 7,7 ст. дозы.

Вы должны отмечать в соответствующей клеточке, обозначающей конкретный день число стандартных доз алкоголя, Вами выпитых. Важно, чтобы Вы указали количество выпитого в клеточке за каждый день, даже если это «0».

Заполняйте, даже если можете припомнить только приблизительно.

- Понятно, что непросто все можно вспомнить совершенно точно.
- Например, если Вы не уверены, выпили ли Вы 3 или 6 доз за день или было это в четверг или в пятницу, дайте приблизительный ответ, который Вам кажется наиболее правильным. Для приведенного примера можно написать 4 или 6 доз, но не 1 или 12. Наша цель — получить представление о частоте и характере употребления алкоголя.

Как легче вспомнить:

- Если Вы пользуетесь ежедневником, это может помочь Вам вспомнить, в какие дни Вы употребляли алкоголь.
- Праздники, такие как Новый год или 8 марта, отмечены в календаре, чтобы Вам было легче вспомнить. Вспомните Ваши семейные праздники, дни рождения друзей, поездки за город, просто выходные дни или встречи с друзьями или сослуживцами.
- Если у Вас есть определенные привычки, связанные с употреблением алкоголя, например, посещение бани по пятницам или встреча с друзьями по субботам, это может помочь Вам вспомнить.

Теперь перейдите к заполнению, начиная.

от: ___/___/___ и двигаясь в обратном направлении до ___/___/___

Заполнение календаря:

- Впишите число стандартных доз, которое Вы употребляли в каждый из предыдущих 30 дней назад.
- Старайтесь вспомнить как можно более точно. Если точно не помните, оцените примерно.
- Проверьте, что Вы заполнили каждую клеточку, не пропустив ни одного дня.

Приложение 2.

Тест (опросник/шкала) АУДИТ (10 вопросов) [66, 141]

	Вопросы	Баллы				
		0	1	2	3	4
1	Как часто Вы употребляете алкогольные напитки?	Никогда	1 раз в месяц или реже	2–4 раза в месяц	2–3 раза в неделю	4 или более раз в неделю
2	Какова Ваша обычная доза алкогольных напитков в день выпивки?	1–2	3–4	5–6	7–9	>10
3	Как часто Вы употребляете одновременно 6 или более доз?*	Никогда	Реже чем 1 раз в месяц	1 раз в месяц	1 раз в неделю	Ежедневно или почти ежедневно
4	Как часто в течение последнего года Вы обнаруживали, что не могли остановиться, когда начинали пить	Никогда	Реже чем 1 раз в месяц	1 раз в месяц	1 раз в неделю	Ежедневно или почти ежедневно
5	Как часто в течение последнего года в связи с потреблением алкоголя Вы не могли выполнить повседневные дела?	Никогда	Реже чем 1 раз в месяц	1 раз в месяц	1 раз в неделю	Ежедневно или почти ежедневно
6	Как часто в течение последнего года Вам нужно было выспить утром, чтобы прийти в себя после неумеренного потребления алкоголя?	Никогда	Реже чем 1 раз в месяц	1 раз в месяц	1 раз в неделю	Ежедневно или почти ежедневно
7	Как часто в течение последнего года у Вас возникало чувство вины или угрызения совести после потребления алкоголя?	Никогда	Реже чем 1 раз в месяц	1 раз в месяц	1 раз в неделю	Ежедневно или почти ежедневно

	Вопросы	Баллы				
		0	1	2	3	4
8	Как часто в течение последнего года Вы не могли вспомнить, что случилось накануне вечером, потому что Вы выпивали?	Никогда	Реже чем 1 раз в месяц	1 раз в месяц	1 раз в неделю	Ежедневно или почти ежедневно
9	Получили ли Вы или кто-то еще травмы в результате потребления Вами алкоголя?	Нет		Да, но не за прошедший год		Да, за прошедший год
10	Был ли родственник, друг, врач или другой медработник обеспокоен тем, что Вы потребляете алкоголь, и предложил уменьшить его количество?	Нет		Да, но не за прошедший год		Да, за прошедший год
Общий балл (сумма баллов ответов на 10 вопросов):						

*180 мл водки или 600 мл сухого вина, или 1500 мл пива.

Интерпретация АУДИТ: оценка потребления алкоголя, выявленного при помощи теста AUDIT [141]

Сумма баллов	Уровень риска	Вид помощи
0–7	Беспроблемное употребление	Информирование по проблемам и рискам, связанным с употреблением алкоголя
8–15	Зона риска	Информирование по проблемам и рискам, связанным с употреблением алкоголя + совет по ограничению приема алкоголя
16–19	Зона употребления алкоголя с вредными последствиями	Информирование по проблемам и рискам, связанным с употреблением алкоголя + совет по ограничению приема алкоголя + краткая психотерапевтическая помощь + постановка диагноза и решение вопроса о фармакотерапии + поддерживающий мониторинг
20–40	Зона алкогольной зависимости	Информирование по проблемам и рискам, связанным с употреблением алкоголя + совет по ограничению приема алкоголя + краткая психотерапевтическая помощь + постановка диагноза и решение вопроса о фармакотерапии + поддерживающий мониторинг

Приложение 3.

Тест (опросник/шкала) АУДИТ-С [66, 141]

1.1. Как часто Вы употребляете алкогольные напитки?	Никогда	1 раз в месяц или реже	2–4 раза в месяц	2–3 раза в неделю	4 и более раз в неделю
	___ 0 баллов	___ 1 балл	___ 2 балла	___ 3 балла	___ 4 балла
2. Какова Ваша обычная доза алкогольных напитков в день выпивки?	1–2 дозы	3–4 дозы	5–6 доз	7–9 доз	Более 10 доз
	___ 0 баллов	___ 1 балл	___ 2 балла	___ 3 балла	___ 4 балла
Крепкие напитки (40% об.)	30–60 мл	90–120 мл	150–180 мл	210–270 мл	300 мл
Креплёное вино (17–20% об.)	75–150 мл	200–300 мл	350–450 мл	500–650 мл	750 мл и более
Сухое вино (12–13% об.)	100–200 мл	300–400 мл	500–600 мл	700–900 мл	1 литр и более
Пиво (5% об., бутылка — 0,5 л)	250–500 мл (½–1 бут.)	750–1 000 мл (1,5–2 бут.)	1250–1 500 мл (2,5–3 бут.)	1750–2250 мл (3,5–4 бут.)	2 500 мл (≥ 5 бут.)
3. Как часто Вы употребляете одновременно 6 или более доз?*	Никогда	Реже, чем 1 раз в месяц	1 раз в месяц	1 раз в неделю	Ежедневно или почти ежедневно
	___ 0 баллов	___ 1 балл	___ 2 балла	___ 3 балла	___ 4 балла
Итого баллов (сумма баллов ответов на 3 вопроса):					

*180 мл водки или 600 мл сухого вина, или 1500 мл пива.

Интерпретация теста (шкалы) АУДИТ-С* (сумма баллов от 0 до 12) [66, 141]:

- количество баллов 0 — отражает отсутствие употребления алкоголя;
- тест считается положительным, если: у мужчины ≥ 4 баллов, а у женщины ≥ 3 баллов;
- в этом случае пациенту предлагается заполнить полную версию теста АУДИТ.

Приложение 4.

Насколько пациент при обращении готов изменить свое отношение к алкоголю

(обвести соответствующую цифру)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Совершенно не готов						Полностью готов			

Приложение 5.

Краткий опросник по оценке влечения к алкоголю (Alcohol Craving Questionnaire-Short Form-Revised (ACQ-SF-R)) [126]

Данный опросник заполняется пациентом во время первого визита к врачу, а затем ежемесячно

Пожалуйста, укажите, насколько Вы согласны или не согласны с нижеприведенными утверждениями. Поставьте X в соответствующем месте между двумя утверждениями «полностью не согласен» и «полностью согласен» в зависимости от Ваших мыслей и ощущений в момент заполнения опросника. Чем ближе к краю Вы расположите свою оценку, тем более Вы согласны с утверждением, стоящим по эту сторону. Пожалуйста, заполните все пункты.

1. Если бы я имел спиртное, то, вероятно, выпил бы его.

Полностью не согласен _____ Полностью согласен

2. Я скучаю по выпивке.

Полностью не согласен _____ Полностью согласен

3. Я не строю никаких планов в отношении выпивки.

Полностью не согласен _____ Полностью согласен

4. Я не смогу не выпить, если получу спиртное.

Полностью не согласен _____ Полностью согласен

5. Я так хочу выпить, что буквально чувствую вкус алкоголя.

Полностью не согласен _____ Полностью согласен

6. Я бы почувствовал себя менее раздраженным, если бы выпил.

Полностью не согласен ___ : ___ : ___ : ___ : ___ : ___ : ___ Полностью согласен

7. Если бы я выпил, то почувствовал бы себя менее напряженным.

Полностью не согласен ___ : ___ : ___ : ___ : ___ : ___ : ___ Полностью согласен

8. Прием алкоголя не приносит радости.

Полностью не согласен ___ : ___ : ___ : ___ : ___ : ___ : ___ Полностью согласен

9. Я бы чувствовал меньше беспокойства, если бы выпил.

Полностью не согласен ___ : ___ : ___ : ___ : ___ : ___ : ___ Полностью согласен

10. Я бы меньше нервничал, если бы выпил.

Полностью не согласен ___ : ___ : ___ : ___ : ___ : ___ : ___ Полностью согласен

11. Я бы легко мог отказаться от возможности принять спиртное.

Полностью не согласен ___ : ___ : ___ : ___ : ___ : ___ : ___ Полностью согласен

12. Выпивка могла бы сделать мое настроение лучше.

Полностью не согласен ___ : ___ : ___ : ___ : ___ : ___ : ___ Полностью согласен

пункты среднее значение

1 фактор I ___ I ___ I ___ I ___ I

2 фактор I ___ I ___ I ___ I ___ I

3 фактор I ___ I ___ I ___ I ___ I

4 фактор I ___ I ___ I ___ I ___ I

ОИК I ___ I

Ключ к расшифровке

Оценка по каждому из 12 пунктов проводится самим пациентом, который ставит X в одной из клеточек в зависимости от степени согласия/несогласия с утверждением. Эти клеточки имеют нумерацию, которая соответствует баллам:

Полностью не согласен 1 ___ : 2 ___ : 3 ___ : 4 ___ : 5 ___ : 6 ___ : 7 ___ Полностью согласен

При этом несколько пунктов имеют **обратную нумерацию**, от 7 до 1 (пункты 3, 8, 11).

Полностью не согласен 7 : 6 : 5 : 4 : 3 : 2 : 1 Полностью согласен
 Все 12 пунктов разделены на 4 «фактора», т.е. кластера:

1 фактор. **Компульсивность.** Предчувствие потери контроля. Пункты 4, 5 и 6.

2 фактор. **Ожидание.** Предчувствие позитивного эффекта от приема алкоголя. Пункты 1, 2 и 12.

3 фактор. **Целенаправленность.** Желания, связанные с планированием выпивки. Пункты 3, 8 и 11 (с обратной нумерацией).

4 фактор. **Эмоциональность.** Желание избавиться с помощью алкоголя от негативных аффективных состояний. Пункты 7, 9 и 10.

При оценке выраженности каждого из четырех факторов следует суммировать значения по 3 входящим в него пунктам и разделить на 3.

Для определения общего индекса Крейвинга (ОИК) следует суммировать баллы всех 12 пунктов и разделить на 12.

Вы можете использовать для подсчетов значений по факторам и ОИК графическую форму, расположенную под опросником. В первые три клетки Вы переносите значение баллов по 3 пунктам, входящим в этот фактор, а в четвертую, расположенную справа, отдельно — среднее значение, Вами рассчитанное.

Полученные таким образом оценки 4 составляющих частей крейвинга (факторов) и значение ОИК могут сравниваться у пациента в динамике, под воздействием терапии.

Приложение 6.

Опросник последствий употребления алкоголя (The Drinker Inventory of Consequences (DrInC) [99])

Ниже перечислены события, которые могут происходить с выпивающими людьми. Прочитайте внимательно, вспомните, были ли такие события у Вас за последний год и обведите кружком цифру, соответствующую ответу (1 — да, 0 — нет).

Случалось ли это когда-либо с Вами?	Нет	Да
1. У меня было похмелье / я чувствовал себя плохо после приема алкоголя	0	1
2. Я плохо думал о себе из-за выпитого алкоголя	0	1
3. Я прогулял работу / учебу из-за выпивки	0	1
4. Моя семья или друзья беспокоились из-за моих выпивок	0	1
5. Мне нравится вкус пива, вина или крепкого алкоголя	0	1
6. Качество выполняемой мной работы страдает из-за моих выпивок	0	1

Случалось ли это когда-либо с Вами?	Нет	Да
7. Я плохо выполнял свои родительские обязанности из-за выпивок	0	1
8. После приема алкоголя мне трудно уснуть, я часто просыпаюсь, мне снятся кошмары	0	1
9. Я садился за руль после приема алкоголя в объеме 3 и более доз (90 г водки, 300 г сухого вина и т.п.)	0	1
10. Когда я выпивал, то принимал больше других наркотических средств	0	1
11. Меня тошнило или рвало после приема алкоголя	0	1
12. Я был несчастен из-за выпивок	0	1
13. Из-за приема алкоголя я неправильно питался	0	1
14. Из-за приема алкоголя я не смог сделать то, что от меня ожидали	0	1
15. Алкоголь помогал мне расслабиться	0	1
16. Я чувствовал вину или стыд из-за выпивок	0	1
17. Из-за приема алкоголя я говорил постыдные вещи и попадал в неловкие ситуации	0	1
18. Когда я выпью, я меняюсь в худшую сторону	0	1
19. Когда я нетрезв, я подвергаю себя бессмысленному риску	0	1
20. Я попадал в беду из-за алкоголя	0	1
21. Будучи пьяным, я говорил резкие или жестокие вещи другим людям	0	1
22. В нетрезвом состоянии я совершал импульсивные поступки, о чем потом жалел	0	1
23. В нетрезвом состоянии я лез в драку	0	1
24. Мое физическое здоровье подорвано приемом алкоголя	0	1
25. Прием алкоголя помогал смотреть на жизнь позитивнее	0	1
26. Я имел финансовые проблемы из-за выпивки	0	1
27. Алкоголь негативно влиял на мой брак или взаимоотношения с любимым человеком	0	1
28. Когда я пил алкоголь, я больше курил	0	1
29. Мой физический облик страдал из-за приема алкоголя	0	1
30. Тот факт, что я пью, причиняет боль моей семье	0	1
31. Из-за выпивки страдали взаимоотношения с друзьями и близкими	0	1
32. У меня была избыточная масса тела из-за приема спиртного	0	1
33. Моя сексуальная жизнь страдала из-за выпивок	0	1
34. Я потерял интерес к хобби или развлечениям из-за алкоголя	0	1
35. Когда я выпью, общение с другими становится приятнее	0	1
36. Моя духовная жизнь разрушалась алкоголем	0	1
37. Из-за алкоголя я жил не той жизнью, какой хотел	0	1
38. Алкоголь мешал моему росту как личности	0	1

Случалось ли это когда-либо с Вами?	Нет	Да
39. Алкоголь разрушал мою общественную жизнь, популярность и репутацию	0	1
40. Я тратил или терял много денег из-за выпивок	0	1
41. Меня задерживали за вождение в нетрезвом виде	0	1
42. У меня были другие проблемы с законом (кроме вождения в нетрезвом виде) из-за алкоголя	0	1
43. Я развелся или порвал отношения с любимой/мым из-за приема алкоголя	0	1
44. Я был отстранен или уволен с работы, или бросил учебу из-за алкоголя	0	1
45. Я пил алкоголь нормально, без последствий	0	1
46. Я потерял друга из-за спиртного	0	1
47. Со мной случался несчастный случай в состоянии алкогольного опьянения	0	1
48. Когда я был в нетрезвом состоянии, я получил травму или ожог	0	1
49. Когда я был в нетрезвом состоянии, я наносил травмы другим людям	0	1
50. Я ломал вещи в нетрезвом состоянии	0	1

Расшифровка опросника

Группы нарушений	Физические симптомы	Межличностные проблемы	Психические нарушения	Контроль поведения	Социальное функционирование	Общий балл
Номера вопросов	1, 8, 11, 13, 24, 29, 33, 48	4, 7, 17, 21, 27, 30, 31, 39, 43, 46	2, 12, 16, 18, 34, 36, 37, 38	9, 10, 19, 22, 23, 28, 32, 41, 42, 47, 49, 50	3, 6, 14, 20, 26, 40, 44	
Профиль для мужчин						
Оценка уровня нарушений	Физические симптомы	Межличностные проблемы	Психические нарушения	Контроль поведения	Социальное функционирование	Общий балл
10						43–45
9. Очень высокий						41–42
8	8	10		10		39–40
7. Высокий				9	7	37–38
6	7	9		8		36
5. Средний		8	8		6	33–35
4	6	7				31–32
3. Низкий		6	7	6	5	28–30
2	5	5	6	4–5	4	23–27

1. Очень низкий	0–4	0–4	0–5	0–3	0–3	0–22
Количество баллов						
Профиль для женщин						
10				11–12		42–45
9 Очень высокий		10		10	7	39–41
8	8			9		37–38
7 Высокий		9		8	6	35–36
6	7	8	8	7		32–34
5 Средний		7		6	5	29–31
4	6	5–6	7	5	4	26–28
3 Низкий	5	4		4	3	24–25
2	4		6	3	2	19–23
1 Очень низкий	0–3	0–3	0–5	0–2	0–1	0–18
Количество баллов						
Проверка правдивости ответов (Control scale) 5, 15, 25, 35, 45						

Инструкция по заполнению и расшифровке

Лучше, чтобы пациент заполнял этот опросник в Вашем присутствии, чтобы у него была возможность задать вопрос и прояснить непонятные для него вещи.

Из 50 вопросов опросника 5 относятся к проверочной шкале на честность заполнения (проверка правдивости ответов — пункты 5, 15, 25, 35, 45). Ответы на эти вопросы не входят в общий балл. Балл по этой подшкале подсчитывается отдельно и указывается внизу. Чем меньше баллов, тем меньше правды в ответах и на остальные вопросы.

Остальные 45 вопросов разделены на 5 групп нарушений (см. таблицу расшифровки, где указано, какие пункты к каким группам относятся). Ответ «да» — 1 балл, ответ «нет» — 0. Минимальное значение общего балла — 0, а максимальное — 45. В этой таблице в серой строке (количество баллов) Вы суммируете для своего пациента значения по каждой из групп нарушений, и в конце этой строки справа указываете сумму этих значений в виде общего балла. Обратите внимание на наличие отдельных частей таблицы для мужчин и женщин. Должна быть заполнена только одна серая строка в зависимости от пола. Выше серой строки приведены стандартные/референтные значения, показывающие степень нарушения (крайняя левая колонка), отдельно для мужчин и женщин. Эти значения

позволят Вам понять, насколько значимы нарушения у Вашего пациента по отдельным группам нарушений и в целом.

Приложение 7.

Рейтинг субъектов РФ по показателю смертности от алкоголь-обусловленных заболеваний

Ранг	Субъект РФ	Число смертей, обусловленных алкоголем, на 1 000 населения в год (2013)
1	Псковская область	6,74
2	Новгородская область	6,45
3	Орловская область	6,14
4	Пензенская область	6,11
5	Тверская область	6,10
6	Тульская область	5,68
7	Нижегородская область	5,67
8	Владимирская область	5,53
9	Калужская область	5,52
10	Вологодская область	5,37
11	Белгородская область	5,32
12	Ленинградская область	5,21
13	Смоленская область	5,16
14	Ярославская область	5,04
15	Еврейская автономная область	5,02
16	Костромская область	5,00
17	Брянская область	4,98
18	Кировская область	4,96
19	Архангельская область	4,95
20	Московская область	4,93
21	Амурская область	4,90
22	Иркутская область	4,78
23	Омская область	4,74
24	Сахалинская область	4,72
25	Республика Тыва	4,71
26	Челябинская область	4,67

Ранг	Субъект РФ	Число смертей, обусловленных алкоголем, на 1 000 населения в год (2013)
27	Хабаровский край	4,66
28	Новосибирская область	4,56
29	Оренбургская область	4,52
30	Приморский край	4,50
31	Республика Хакасия	4,48
32	Республика Бурятия	4,48
33	Ростовская область	4,48
34	Ульяновская область	4,44
35	Удмуртская Республика	4,43
36	Чукотский автономный округ	4,42
37	Воронежская область	4,42
38	Красноярский край	4,38
39	Волгоградская область	4,36
40	Рязанская область	4,35
41	Саратовская область	4,35
42	Липецкая область	4,34
43	Пермский край	4,32
44	Свердловская область	4,31
45	Республика Карелия	4,28
46	Курганская область	4,27
47	Алтайский край	4,21
48	Тамбовская область	4,17
49	Забайкальский край	4,09
50	Калининградская область	4,07
51	Кемеровская область	4,06
52	Республика Марий Эл	4,03
53	Магаданская область	4,00
54	г. Санкт-Петербург	3,91
55	Астраханская область	3,88
56	Республика Адыгея	3,87
57	Республика Северная Осетия — Алания	3,85
58	Республика Коми	3,83

Ранг	Субъект РФ	Число смертей, обусловленных алкоголем, на 1 000 населения в год (2013)
59	Республика Алтай	3,82
60	Курская область	3,73
61	Мурманская область	3,62
62	Республика Мордовия	3,56
63	Чувашская Республика	3,55
64	Республика Башкортостан	3,51
65	Камчатский край	3,48
66	Ивановская область	3,46
67	Краснодарский край	3,45
68	Самарская область	3,41
69	Республика Калмыкия	3,24
70	Ставропольский край	3,24
71	Томская область	3,22
72	Республика Татарстан	3,16
73	Карачаево-Черкесская Республика	3,01
74	г. Москва	2,78
75	Тюменская область	2,66
76	Республика Саха (Якутия)	2,57
77	Кабардино-Балкарская Республика	1,80
78	Республика Дагестан	1,43
79	Чеченская Республика	0,73
80	Республика Ингушетия	0,40

Приложение 8.

Рейтинг субъектов РФ по сумме экономических издержек, ассоциированных с алкоголь-обусловленными заболеваниями, преждевременной смертностью и социальными последствиями алкоголизма

Ранг	Субъект РФ	Экономический ущерб, обусловленный алкоголем, млрд руб. в год (2013)
1	г. Москва	18,69
2	Тюменская область	11,21

Ранг	Субъект РФ	Экономический ущерб, обусловленный алкоголем, млрд руб. в год (2013)
3	Московская область	9,97
4	г. Санкт-Петербург	6,98
5	Свердловская область	6,52
6	Краснодарский край	6,20
7	Республика Башкортостан	5,98
8	Республика Татарстан	5,47
9	Красноярский край	5,15
10	Нижегородская область	4,50
11	Челябинская область	4,46
12	Ростовская область	4,23
13	Самарская область	4,16
14	Пермский край	4,13
15	Иркутская область	4,11
16	Кемеровская область	3,82
17	Новосибирская область	3,65
18	Оренбургская область	3,14
19	Воронежская область	3,01
20	Ленинградская область	2,97
21	Приморский край	2,85
22	Волгоградская область	2,84
23	Саратовская область	2,79
24	Омская область	2,72
25	Алтайский край	2,52
26	Ставропольский край	2,52
27	Республика Дагестан	2,28
28	Сахалинская область	2,28
29	Хабаровский край	2,19
30	Архангельская область	2,17
31	Удмуртская Республика	2,12
32	Республика Коми	2,07
33	Тульская область	2,04
34	Белгородская область	2,02
35	Республика Саха (Якутия)	1,87

Ранг	Субъект РФ	Экономический ущерб, обусловленный алкоголем, млрд руб. в год (2013)
36	Владимирская область	1,78
37	Ярославская область	1,76
38	Тверская область	1,73
39	Вологодская область	1,71
40	Томская область	1,51
41	Липецкая область	1,49
42	Забайкальский край	1,46
43	Кировская область	1,42
44	Калужская область	1,41
45	Ульяновская область	1,40
46	Пензенская область	1,39
47	Брянская область	1,38
48	Чувашская Республика	1,32
49	Калининградская область	1,31
50	Амурская область	1,30
51	Смоленская область	1,27
52	Курская область	1,27
53	Рязанская область	1,26
54	Тамбовская область	1,26
55	Республика Бурятия	1,21
56	Мурманская область	1,17
57	Астраханская область	1,13
58	Ивановская область	1,06
59	Курганская область	1,04
60	Новгородская область	1,02
61	Республика Карелия	0,89
62	Чеченская Республика	0,88
63	Орловская область	0,87
64	Республика Мордовия	0,83
65	Республика Марий Эл	0,82
66	Псковская область	0,79
67	Костромская область	0,73
68	Кабардино-Балкарская Республика	0,70

Ранг	Субъект РФ	Экономический ущерб, обусловленный алкоголем, млрд руб. в год (2013)
69	Республика Хакасия	0,70
70	Республика Северная Осетия — Алания	0,62
71	Камчатский край	0,59
72	Республика Адыгея	0,41
73	Магаданская область	0,40
74	Республика Тыва	0,39
75	Карачаево-Черкесская Республика	0,39
76	Республика Ингушетия	0,31
77	Республика Калмыкия	0,27
78	Еврейская автономная область	0,25
79	Чукотский автономный округ	0,24
80	Республика Алтай	0,23

Приложение 9.

Прогноз сокращения смертности по субъектам РФ при снижении потребления алкоголя, человек в год

ФО	Субъект РФ	Снижение потребления алкоголя, г/день			
		-10	-20	-30	-40
ЦФО	г. Москва	3422	6216	8441	10323
ЦФО	Московская область	3575	6494	8818	10784
ЦФО	Воронежская область	1053	1913	2597	3176
ЦФО	Белгородская область	840	1526	2072	2534
ЦФО	Тульская область	888	1613	2191	2679
ЦФО	Владимирская область	802	1457	1979	2420
ЦФО	Пензенская область	854	1551	2106	2576
ЦФО	Тверская область	830	1508	2047	2503
ЦФО	Ярославская область	656	1192	1618	1979
ЦФО	Брянская область	636	1156	1569	1919
ЦФО	Липецкая область	516	937	1273	1556
ЦФО	Рязанская область	509	925	1256	1536
ЦФО	Курская область	427	776	1054	1289
ЦФО	Тамбовская область	458	832	1129	1381

ФО	Субъект РФ	Снижение потребления алкоголя, г/день			
		-10	-20	-30	-40
ЦФО	Ивановская область	371	673	914	1 118
ЦФО	Калужская область	568	1 032	1 401	1 713
ЦФО	Смоленская область	513	932	1 266	1 548
ЦФО	Орловская область	486	882	1 198	1 465
ЦФО	Костромская область	337	612	831	1 016
СЗФО	г. Санкт-Петербург	2 032	3 691	5 011	6 129
СЗФО	Ленинградская область	936	1 701	2 310	2 825
СЗФО	Архангельская область	607	1 103	1 497	1 831
СЗФО	Вологодская область	657	1 194	1 621	1 982
СЗФО	Калининградская область	399	725	985	1 205
СЗФО	Республика Коми	344	625	848	1 037
СЗФО	Мурманская область	288	523	710	868
СЗФО	Псковская область	455	826	1 122	1 372
СЗФО	Республика Карелия	278	505	686	839
СЗФО	Новгородская область	412	748	1 016	1 242
ЮФО	Краснодарский край	1 895	3 443	4 674	5 716
ЮФО	Ростовская область	1 947	3 538	4 803	5 874
ЮФО	Волгоградская область	1 148	2 086	2 833	3 464
ЮФО	Астраханская область	403	732	993	1 215
ЮФО	Республика Адыгея	176	320	435	532
ЮФО	Республика Калмыкия	94	171	232	283
СКФО	Республика Дагестан	431	784	1 064	1 301
СКФО	Ставропольский край	926	1 681	2 283	2 792
СКФО	Чеченская Республика	100	181	246	301
СКФО	Кабардино-Балкарская Республика	159	288	391	479
СКФО	Республика Северная Осетия — Алания	278	505	685	838
СКФО	Карачаево-Черкесская Республика	145	264	358	438
СКФО	Республика Ингушетия	18	33	45	55
ПФО	Республика Башкортостан	1 459	2 650	3 598	4 400
ПФО	Республика Татарстан	1 238	2 249	3 053	3 734
ПФО	Нижегородская область	1 905	3 461	4 700	5 748
ПФО	Самарская область	1 121	2 037	2 766	3 383
ПФО	Пермский край	1 166	2 118	2 876	3 517
ПФО	Саратовская область	1 113	2 022	2 746	3 358

ФО	Субъект РФ	Снижение потребления алкоголя, г/день			
		-10	-20	-30	-40
ПФО	Оренбургская область	931	1 692	2 297	2 809
ПФО	Удмуртская Республика	689	1 251	1 699	2 078
ПФО	Кировская область	668	1 213	1 647	2 014
ПФО	Ульяновская область	578	1 050	1 425	1 743
ПФО	Чувашская Республика	451	819	1 112	1 360
ПФО	Республика Мордовия	297	539	732	896
ПФО	Республика Марий Эл	284	516	701	857
УФО	Свердловская область	1 905	3 461	4 700	5 748
УФО	Тюменская область	961	1 745	2 370	2 898
УФО	Челябинская область	1 667	3 029	4 112	5 029
УФО	Курганская область	385	700	951	1 163
СФО	Красноярский край	1 278	2 321	3 151	3 854
СФО	Кемеровская область	1 139	2 068	2 808	3 435
СФО	Новосибирская область	1 271	2 309	3 135	3 834
СФО	Иркутская область	1 185	2 152	2 922	3 574
СФО	Алтайский край	1 032	1 875	2 546	3 114
СФО	Омская область	957	1 738	2 360	2 886
СФО	Забайкальский край	458	832	1 129	1 381
СФО	Томская область	352	639	868	1 061
СФО	Республика Бурятия	446	811	1 101	1 346
СФО	Республика Хакасия	245	445	604	739
СФО	Республика Тыва	150	272	370	452
СФО	Республика Алтай	83	150	204	249
ДВФО	Приморский край	895	1 627	2 209	2 701
ДВФО	Хабаровский край	639	1 161	1 577	1 929
ДВФО	Республика Саха (Якутия)	252	457	621	759
ДВФО	Амурская область	408	742	1 007	1 231
ДВФО	Сахалинская область	238	432	586	717
ДВФО	Камчатский край	114	207	282	344
ДВФО	Еврейская автономная область	88	160	217	266
ДВФО	Магаданская область	62	113	153	187
ДВФО	Чукотский автономный округ	23	42	57	69

Приложение 10.

Прогноз сокращения экономических затрат по субъектам РФ при снижении потребления алкоголя у трудоспособного населения, млн рублей в год

ФО	Субъект РФ	Снижение потребления на (граммы/день)			
		-10	-20	-30	-40
ЦФО	г. Москва	2907	5260	7173	8734
ЦФО	Московская область	1551	2807	3827	4660
ЦФО	Воронежская область	468	848	1156	1408
ЦФО	Белгородская область	315	570	777	946
ЦФО	Тульская область	317	573	781	951
ЦФО	Владимирская область	276	500	682	830
ЦФО	Пензенская область	216	391	533	649
ЦФО	Тверская область	268	486	662	806
ЦФО	Ярославская область	274	497	677	825
ЦФО	Брянская область	214	387	528	643
ЦФО	Липецкая область	232	420	573	697
ЦФО	Рязанская область	196	355	484	589
ЦФО	Курская область	197	357	487	593
ЦФО	Тамбовская область	196	354	483	588
ЦФО	Ивановская область	164	297	405	493
ЦФО	Калужская область	220	398	542	660
ЦФО	Смоленская область	198	358	488	594
ЦФО	Орловская область	135	245	334	407
ЦФО	Костромская область	114	206	281	342
СЗФО	г. Санкт-Петербург	1085	1963	2677	3260
СЗФО	Ленинградская область	462	837	1141	1389
СЗФО	Архангельская область	338	612	835	1016
СЗФО	Вологодская область	266	482	657	800
СЗФО	Калининградская область	203	368	502	611
СЗФО	Республика Коми	321	581	793	965

ФО	Субъект РФ	Снижение потребления на (граммы/день)			
		-10	-20	-30	-40
СЗФО	Мурманская область	182	330	449	547
СЗФО	Псковская область	123	222	303	369
СЗФО	Республика Карелия	138	250	341	415
СЗФО	Новгородская область	158	287	391	476
ЮФО	Краснодарский край	965	1 746	2 381	2 899
ЮФО	Ростовская область	658	1 191	1 624	1 978
ЮФО	Волгоградская область	442	800	1 091	1 328
ЮФО	Астраханская область	176	318	433	528
ЮФО	Республика Адыгея	64	116	158	192
ЮФО	Республика Калмыкия	42	76	104	126
СКФО	Республика Дагестан	355	642	876	1 066
СКФО	Ставропольский край	392	709	967	1 177
СКФО	Чеченская Республика	137	248	338	412
СКФО	Кабардино-Балкарская Республика	109	198	270	329
СКФО	Республика Северная Осетия — Алания	97	175	239	291
СКФО	Карачаево-Черкесская Республика	60	109	149	181
СКФО	Республика Ингушетия	48	87	119	144
ПФО	Республика Башкортостан	930	1 683	2 296	2 795
ПФО	Республика Татарстан	850	1 538	2 098	2 554
ПФО	Нижегородская область	700	1 268	1 728	2 105
ПФО	Самарская область	647	1 170	1 596	1 943
ПФО	Пермский край	643	1 164	1 587	1 932
ПФО	Саратовская область	434	786	1 071	1 304
ПФО	Оренбургская область	488	884	1 205	1 467
ПФО	Удмуртская Республика	329	596	813	990
ПФО	Кировская область	221	399	545	663
ПФО	Ульяновская область	218	395	539	656
ПФО	Чувашская Республика	205	371	505	615
ПФО	Республика Мордовия	129	234	319	389
ПФО	Республика Марий Эл	127	230	313	382

ФО	Субъект РФ	Снижение потребления на (граммы/день)			
		-10	-20	-30	-40
УФО	Свердловская область	1 015	1 836	2 504	3 049
УФО	Тюменская область	1 743	3 154	4 302	5 238
УФО	Челябинская область	694	1 256	1 712	2 085
УФО	Курганская область	162	292	399	486
СФО	Красноярский край	800	1 448	1 975	2 405
СФО	Кемеровская область	594	1 075	1 465	1 784
СФО	Новосибирская область	568	1 028	1 401	1 706
СФО	Иркутская область	639	1 156	1 576	1 920
СФО	Алтайский край	392	709	967	1 177
СФО	Омская область	423	765	1 043	1 270
СФО	Забайкальский край	227	411	560	682
СФО	Томская область	236	426	581	708
СФО	Республика Бурятия	188	340	464	565
СФО	Республика Хакасия	109	196	268	326
СФО	Республика Тыва	61	110	150	183
СФО	Республика Алтай	36	66	90	109
ДВФО	Приморский край	443	802	1 094	1 332
ДВФО	Хабаровский край	340	616	840	1 022
ДВФО	Республика Саха (Якутия)	290	525	716	872
ДВФО	Амурская область	202	365	498	606
ДВФО	Сахалинская область	354	641	874	1 065
ДВФО	Камчатский край	91	165	226	275
ДВФО	Еврейская автономная область	38	69	95	115
ДВФО	Магаданская область	63	113	155	188
ДВФО	Чукотский автономный округ	38	69	94	114

Приложение 11.

Нейробиологическая основа механизма действия антагонистов опиатных рецепторов

Какова же нейробиологическая составляющая вышеописанных процессов, а также механизма действия антагонистов опиатных рецепторов? Ключевым звеном системы «награды» в ЦНС являются дофаминергические проекции среднего мозга, точнее, вентральной области покрышки (VTA) в прилежащее ядро (nucleus accumbens, NAc) вентрального стриатума (VS) и префронтальную кору (PFC) [110]. Активация восходящей дофаминергической системы определяет не только гедонический ответ на внешние стимулы, но также придает внешним стимулам положительную мотивационную значимость [116], являясь, таким образом, нейробиологическим субстратом побуждения — поведения, направленного на достижение цели [124]. Гедонический потенциал алкоголя и наркотиков определяется способностью индуцировать немедленное высвобождение дофамина в NAc и опосредуется активацией D2-рецепторов [79, 106].

В то же время существует контур отрицательной обратной связи, призванной гасить избыточную дофаминергическую нейротрансмиссию. Система обратной связи опосредована активацией D1-рецепторов, расположенных на телах и дендритах ГАМК-ергических нейронов вентрального стриатума, проецирующих обратно в средний мозг на тела дофаминергических нейронов. Таким образом, активация D1-рецепторов в NAc приводит к подавлению активности дофаминергических нейронов VTA. Описанный ГАМК-ергический контур не оказывает ингибиторного влияния на активность дофаминергических нейронов VTA в физиологических условиях (т.е. является «молчащим») и задействуется лишь при чрезмерной активации дофаминергической нейротрансмиссии [78], например при избыточном потреблении алкоголя.

Эндогенная опиоидная система является одной из нейропептидных систем, модулирующих активность дофаминергических нейронов VTA. В настоящее время выделяют четыре типа опиоидных рецепторов: мю (μ), дельта (δ), каппа (κ) и ноцицептиновый. Эндогенными лигандами этих рецепторов являются эндорфины, энкефалины, динорфины и ноцицептин соответственно. По характеру влияния на активность дофаминергических нейронов среднего мозга опиоидные рецепторы можно разделить на две противоположные группы. Активация μ - и δ -рецепто-

ров сопровождается повышением активности дофаминергических нейронов, в то время как активация κ - и ноцицептинового рецепторов — снижением [136, 139]. В связи с тем, что применяемые в настоящее время для лечения алкогольной зависимости опиоидные антагонисты не обладают значимым сродством к δ -ноцицептиновым рецепторам, их терапевтический эффект в основном определяется воздействием на μ (μ -опиоидные рецепторы, МОР) и κ (κ -опиоидные рецепторы, КОР) опиоидные рецепторы.

Как уже было отмечено, активация МОР и КОР оказывает противоположно направленное влияние на дофаминергический тонус ЦНС. Активация МОР (эндогенный лиганд эндорфин) вызывает увеличение уровня мезолимбического дофамина и сопровождается развитием гедонистического эффекта. Активации КОР (эндогенный лиганд динорфин) приводит к снижению мезокортиколимбической дофаминергической [75, 105] и глутаматергической нейротрансмиссии [59, 64, 93] и за счет этого способствует развитию отрицательных эмоций [101, 125, 149].

Налтрексон, преимущественно являясь блокатором МОР, предотвращает повышенное выделение дофамина при употреблении алкоголя. При этом происходит подавление чувства эйфории, исчезает смысл в приеме алкоголя, и в результате снижается вторичное влечение к алкоголю [19]. По определению, приведенному в «Руководстве по наркологии» под ред Н. Н. Иванца, 2008 [9], «вторичное влечение возникает под влиянием выпитого алкоголя и определяет неспособность больного удержаться от дальнейшего потребления спиртного» (стр. 251). С другой стороны, налтрексон слабо влияет на КОР, поскольку его сродство к КОР в 20 раз ниже, по сравнению с МОР. Иными словами, налтрексон можно считать селективным антагонистом МОР (Шагиахметов Ф. Ш. с соавт., 2015) [28].

Как уже было отмечено, острое введение алкоголя вызывает гедонический ответ, активируя главным образом систему положительного подкрепления. По мере алкоголизации активность μ -опиоидной системы прогрессивно снижается, в то же время активность κ -опиоидной неуклонно растет. Развивающаяся толерантность μ -опиоидной системы определяет необходимость приема все больших доз алкоголя для компенсации эмоциональной аверсии, вызванной гиперактивацией κ -опиоидной системы. Таким образом, формирование зависимости характеризуется преобладанием отрицательного подкрепления в структуре

мотивации к потреблению алкоголя. Введение селективного антагониста МОР налтрексона на этом фоне приводит не только к невозможности достичь состояния алкогольного опьянения, но и к невозможности облегчить синдром отмены приемом алкоголя. Невозможность редуцировать состояния эмоциональной аверсии и связанного с ней снижения качества жизни не способствует приверженности пациентов лечению пероральными формами налтрексона [54].

Приложение 12.

Инструкция по медицинскому применению налмефена

Описание. Активным веществом является налмефена гидрохлорид дигидрат (в одной таблетке содержится 21,917 мг) в пересчете на налмефена гидрохлорид 20,0 мг; в пересчете на налмефен 18,06 мг.

Таблетки налмефена овальные, двояковыпуклые, белые, покрытые пленочной оболочкой, с тиснением «S» на одной стороне.

Налмефен относится к группе средств, применяемых для лечения алкогольной зависимости. Код АТХ: N07BB05.

Фармакодинамика

Налмефен является модулятором опиоидной системы с выраженным сродством к μ - (мю), δ - (дельта) и κ - (каппа)-опиоидным рецепторам. Исследования *in vitro* показали, что налмефен является селективным лигандом опиоидных рецепторов, *проявляя свойства антагониста в отношении μ - и δ -рецепторов и частичного агониста в отношении κ -рецепторов.*

Исследования *in vivo* показали, что налмефен снижает потребление алкоголя, модулируя кортико-мезолимбические функции.

Данные, полученные из доклинических исследований, клинических исследований и литературы, не предполагают наличия у налмефена способности вызывать зависимость или злоупотребление.

Фармакокинетика

Всасывание. После введения однократной пероральной дозы 18,06 мг налмефен быстро всасывается. Максимальная концентрация в плазме крови (C_{\max}) — 16,5 нг/мл — достигается приблизительно через 1,5 ч. Абсолютная биодоступность налмефена после приема внутрь составляет 41%. Одновременный прием с пищей с высоким содержанием жиров увеличивает общую экспозицию (AUC) на 30% и C_{\max} на 50%, при этом время достижения максимальной концентрации в плазме крови (T_{\max}) увели-

чивается на 30 мин, что не считается клинически значимым.

Распределение. Связывание с белками плазмы составляет около 30%. По данным, полученным в ходе исследования позитронно-эмиссионной томографией (ПЭТ), после однократного и повторного приема налмефена в суточной дозе 18,06 мг связывание 94–100% рецепторов достигается уже через 3 ч, что предполагает возможность налмефена легко проникать через гематоэнцефалический барьер.

Биотрансформация. При приеме внутрь налмефен подвергается экстенсивному метаболизму до основного метаболита налмефен-3-О-глюкуронида главным образом под действием изофермента UGT2B7 и в меньшей степени за счет изоферментов UGT1A3 и UGT1A8. Относительно небольшое количество налмефена метаболизируется до норналмефена под действием изофермента CYP3A4/5 и налмефен-3-О-сульфата сульфированием. Норналмефен в свою очередь превращается в норналмефен-3-О-глюкуронид и норналмефен-3-О-сульфат. Метаболиты не вносят значимого вклада в фармакодинамические эффекты, связанные с воздействием на опиоидные рецепторы у людей.

Выведение. Связывание с глюкуронидами является главным механизмом, определяющим клиренс налмефена. Почечная экскреция является основным путем выведения налмефена и его метаболитов. 54% выводится с мочой в виде налмефен-3-О-глюкуронида, сам же налмефен и другие его метаболиты определяются в моче в количестве, не превышающем 3% каждый.

Клиренс налмефена при приеме внутрь (CL/F) составляет 169 л/ч. Конечный период полувыведения ($T_{1/2}$) равен 12,5 ч. Приведенные данные о распределении, метаболизме и выведении налмефена свидетельствуют о его высоком печеночном клиренсе.

Линейность/нелинейность. Фармакокинетика налмефена носит дозозависимый линейный характер в диапазоне доз от 18,06 до 72,24 мг. Не выявлено значимых различий в фармакокинетике налмефена в зависимости от пола, возраста или этнической принадлежности. Обнаружено, что размер тела в минимальной степени влияет на фармакокинетические параметры налмефена (с увеличением размера тела клиренс возрастает), но, вероятно, это различие не является клинически значимым.

Нарушение функции почек. В настоящее время нет данных по фармакокинетике налмефена при пероральном приеме у пациентов с почечной недостаточностью.

Нарушение функции печени. При приеме однократной дозы налмефена 18,06 мг у пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью наблюдалось увеличение экспозиции налмефена по сравнению со здоровыми субъектами. У пациентов с легкой печеночной недостаточностью наблюдались увеличение экспозиции препарата в 1,5 раза и снижение клиренса приблизительно на 35%. У пациентов с умеренной печеночной недостаточностью экспозиция возрастала в 2,9 раза, C_{\max} в 1,7 раза, а клиренс снижался примерно на 60%. Изменения T_{\max} и $T_{1/2}$ не имели клинического значения ни в одной группе пациентов. В настоящее время нет данных по фармакокинетике налмефена после перорального приема у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью.

Показания к применению

Снижение потребления алкоголя у взрослых пациентов с алкогольной зависимостью, имеющих высокий риск злоупотребления алкоголем, при отсутствии физических проявлений синдрома отмены или необходимости проведения немедленной детоксикации.

Селинкро рекомендовано применять в сочетании с продолжительной психосоциальной поддержкой, направленной на сохранение приверженности лечению и снижение потребления алкоголя.

Селинкро назначается после двух недель наблюдения за пациентом с сохраняющимся высоким риском злоупотребления алкоголем.

Противопоказания

Гиперчувствительность к налмефену или любому из компонентов препарата; наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Применение у пациентов, принимающих в настоящее время опиоидные анальгетики.

Текущая или недавняя опиоидная зависимость.

Острые симптомы отмены опиоидов.

Подозрение на недавний прием опиоидов.

Тяжелая печеночная недостаточность (классификация по Чайлд-Пью).

Тяжелая почечная недостаточность (рассчитанная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) < 30 мл/мин на 1,73 м²).

Состояние отмены алкоголя (включая галлюцинации, судороги и алкогольный делирий) в недавнем прошлом.

Детский и подростковый возраст (до 18 лет) (эффективность и безопасность применения не подтверждены).

Беременность, период грудного вскармливания.

С осторожностью: сопутствующие психические расстройства в фазе декомпенсации (в связи с отсутствием клинических данных); судорожные расстройства в анамнезе, включая судороги, развивающиеся при отмене алкоголя; легкая или умеренная почечная или печеночная недостаточность, повышенный уровень АЛТ и АСТ (более чем в 3 раза превышающий верхнюю границу нормы); одновременное применение мощных ингибиторов изофермента UGT2B7 в течение длительного времени; пожилые пациенты (≥ 65 лет).

Способ применения и дозы

Режим дозирования

Во время первичного визита, до назначения Селинкро, врачу необходимо оценить клиническое состояние пациента и уровень потребления алкоголя (с его слов). В случаях, где требуется дополнительная информация, пациенту предлагается зарегистрировать уровень потребления алкоголя приблизительно в течение последующих двух недель. Тем пациентам, у которых на протяжении этих двух недель сохранился сопоставимый с начальным уровень потребления алкоголя, Селинкро может быть назначен при повторном визите.

Селинкро рекомендован к применению в сочетании с психосоциальной поддержкой, направленной на сохранение приверженности лечению и снижение уровня потребления алкоголя.

Селинкро не предназначен для достижения немедленного воздержания от алкоголя. Снижение потребления алкоголя является промежуточной целью на пути к полному воздержанию.

Селинкро применяется по необходимости. Решение о приеме препарата принимает сам пациент: в те дни, когда, по его мнению, высока вероятность употребления алкоголя, за 1–2 часа до предполагаемого момента приема принимается 1 таблетка Селинкро в дозе 18 мг. Если пациент начал принимать алкоголь, не приняв предварительно таблетку Селинкро, ему нужно это сделать как можно быстрее.

Максимальная суточная доза Селинкро составляет 1 таблетку. Селинкро можно принимать вне зависимости от приема пищи.

В ходе клинических исследований максимальное улучшение наблюдалось в течение первых 4 недель терапии. Ответ пациента на лечение и целесообразность продолжения фармакотерапии необходимо оценивать регулярно (например, ежемесячно). Врач должен постоянно определять прогресс пациента в снижении потребления алкоголя, его общее состояние, приверженность терапии и возникновение побочных эффектов.

Длительность клинических исследований Селинкро не превышала 12 месяцев, поэтому его назначение на срок более одного года должно осуществляться с осторожностью.

Способ применения

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, следует принимать целиком. Таблетки не следует делить или иным способом нарушать их целостность, так как налмефен может вызвать раздражение в случае прямого контакта с кожей.

Особые группы пациентов

Пожилые (≥ 65 лет) — у данной группы пациентов коррекции дозы не требуется.

Нарушения функции почек — у пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью коррекции дозы не требуется.

Нарушения функции печени — у пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью коррекции дозы не требуется.

Дети и подростки (до 18 лет) — безопасность и эффективность Селинкро у пациентов моложе 18 лет не установлена. Данные по этой возрастной группе отсутствуют.

Побочное действие

В клинических исследованиях более 3000 пациентов получили лечение налмефеном. В целом, профиль безопасности выглядел сходным образом во всех проведенных исследованиях.

Наиболее распространенными нежелательными реакциями были тошнота, головокружение, бессонница и головная боль. Большая часть этих реакций имела легкую и среднюю степень тяжести и отмечалась лишь в начале лечения.

Спутанность сознания и, реже, галлюцинации и диссоциативные расстройства также наблюдались в ходе клинических исследований. Большая часть этих реакций имела легкую и среднюю степень тяжести и отмечалась лишь в начале лечения (первые часы или дни). Большинство подобных нежелательных реакций разрешалось при продолжении терапии и не возобновлялось при повторном применении препарата. Эти расстройства, в целом носящие кратковременный характер, могут являться симптомами алкогольных психозов, алкогольного похмельного синдрома или коморбидных психических расстройств.

Передозировка

В исследовании у пациентов с диагнозом патологического пристрастия к азартным играм налмефен применялся в дозах до 90 мг/сут на

протяжении 16 недель. В исследовании у пациентов с интерстициальным циститом 20 пациентов принимали налмефен в дозе 108 мг/сут на протяжении более 2 лет. Сообщалось о случае однократного приема налмефена в дозе 450 мг, который не сопровождался изменением артериального давления, частоты сердечных сокращений, частоты дыхательных движений или температуры тела.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Исследований взаимодействия с другими лекарственными препаратами *in vivo* не проводилось.

В соответствии с данными исследований *in vitro* нет оснований предполагать наличие клинически значимого взаимодействия между налмефеном или его метаболитами и лекарственными препаратами, подвергающимися метаболизму с участием большинства изоферментов CYP450 и UGT или мембранными переносчиками. Одновременное применение с препаратами, являющимися мощными ингибиторами изофермента UGT2B7 (например, диклофенак, флуконазол, медроксипрогестерона ацетат, меклофенамовая кислота), может значительно повысить экспозицию налмефена. Редкое применение данных лекарственных препаратов одновременно с налмефеном вряд ли может привести к клинически значимым последствиям. В то же время в случае длительного одновременного применения мощных ингибиторов изофермента UGT2B7 нельзя исключать потенциально возможного повышения экспозиции налмефена (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности»). Соответственно, одновременное применение с индукторами UGT (например, дексаметазон, фенobarбитал, рифампицин, омепразол) может потенциально привести к снижению концентрации налмефена в плазме ниже терапевтического уровня.

В случае применения налмефена одновременно с опиоидными агонистами (например, некоторые противокашлевые, противопростудные, противодиарейные средства и опиоидные анальгетики) может наблюдаться снижение их терапевтического эффекта (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности»).

Не существует клинически значимого фармакокинетического взаимодействия между налмефеном и алкоголем.

После применения налмефена может отмечаться незначительное ухудшение когнитивных и психомоторных функций. Однако результат одновременного приема налмефена и алкоголя не превосходил сумму

эффектов каждого вещества, применявшегося по отдельности.

Одновременное применение алкоголя и Селинкро не предотвращает развития алкогольной интоксикации.

Особые указания и меры предосторожности

Селинкро не предназначен для достижения немедленного воздержания от алкоголя. Снижение потребления алкоголя является промежуточной целью на пути к полному воздержанию.

Применение опиоидов. В экстренной ситуации, когда пациенту, принимающему Селинкро, необходимо введение опиоидов, дозы последних, требующиеся для достижения желаемого эффекта, могут превышать стандартные. При этом следует внимательно отслеживать симптомы угнетения дыхания, являющегося результатом введения опиоидов, и другие нежелательные реакции.

Если для оказания помощи пациенту в экстренной ситуации необходимо введение опиоидов, их дозы должны подбираться индивидуально. В случае, когда требуется применение слишком высоких доз опиоидов, следует тщательно наблюдать за состоянием пациента.

Селинкро необходимо временно отменить за 1 неделю до предполагаемого применения опиоидов, например в ходе планового хирургического вмешательства.

Врач, назначающий Селинкро, должен рекомендовать пациенту сообщить медицинским работникам о времени последнего приема препарата в случаях, когда становится необходимым применение опиоидов.

Необходимо соблюдать осторожность в случае, когда лекарственные препараты, содержащие опиоиды (например, противокашлевые препараты и опиоидные анальгетики), применяются у пациентов, уже получающих терапию Селинкро.

Налмефен противопоказан пациентам, принимающим в настоящее время опиоидные анальгетики.

Сопутствующие заболевания

Психические расстройства

В ходе проведения клинических исследований сообщалось о побочных реакциях со стороны психики (см. раздел «Побочное действие»). Если у пациента возникают расстройства со стороны психики, не связанные с началом применения Селинкро и/или они не являются временными, врач должен учесть альтернативные причины возникновения данных симптомов и оценить необходимость продолжения терапии

препаратом Селинкро.

Селинкро не исследовался у пациентов с нестабильным течением психических заболеваний. Следует назначать Селинкро с осторожностью пациентам с сопутствующими психическими заболеваниями в фазе декомпенсации, в том числе пациентам с диагнозом «большое депрессивное расстройство».

Судорожные расстройства

Опыт применения препарата у пациентов с судорожными расстройствами в анамнезе, включая судороги, развивающиеся при отмене алкоголя, ограничен. Рекомендуется соблюдать осторожность, если Селинкро применяется с целью уменьшения потребления алкоголя пациентами данной группы.

Нарушения функции почек или печени

Селинкро активно метаболизируется в печени и выводится преимущественно с мочой. По этой причине следует соблюдать осторожность при назначении Селинкро пациентам с легкой или умеренной почечной или печеночной недостаточностью. Следует соблюдать осторожность при назначении Селинкро пациентам с повышенным уровнем АЛТ и АСТ (более чем в 3 раза превышающим верхнюю границы нормы), так как данная категория пациентов исключалась в ходе клинических исследований.

Пожилые пациенты (≥ 65 лет)

Клинические данные по применению Селинкро у пациентов с алкогольной зависимостью в возрасте 65 лет и старше ограничены. Следует соблюдать осторожность при назначении Селинкро пациентам в возрасте 65 лет и старше.

Другие. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении Селинкро с мощными ингибиторами изофермента UGT2B7.

Лактоза. Пациенты с такими редкими наследственными проблемами, как непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция не должны применять данный препарат.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Данные по применению налмефена у беременных женщин ограничены (менее 300 случаев исходов беременности). Исследования у животных выявили репродуктивную токсичность налмефена.

Исследования у животных не выявили прямого вредного воздействия налмефена в отношении фертильности, беременности, эмбрио-фетального развития, родов и постнатального развития. Доклиниче-

ские данные не выявили особой опасности налмефена для человека на основании стандартных исследований фармакологической безопасности, токсичности при многократном применении, генотоксичности и канцерогенного потенциала. Селинкро не рекомендовано применять во время беременности.

Доступные фармакодинамические и токсикологические данные у животных показали способность налмефена и метаболитов проникать в грудное молоко. Неизвестно, проникает ли налмефен в грудное молоко человека.

В настоящее время нельзя исключить потенциальный риск для новорожденных/младенцев, поэтому Селинкро не рекомендовано применять во время грудного вскармливания.

Фертильность. Исследования на крысах не выявили влияние налмефена на фертильность, процесс спаривания, беременность или процесс сперматогенеза.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Влияние налмефена на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не изучалось.

Селинкро может вызывать нежелательные реакции, такие как тошнота, головокружение, бессонница и головная боль. Большая часть этих реакций имела легкую и среднюю степень тяжести и отмечалась лишь в начале лечения.

Пациентам, принимающим Селинкро, не рекомендуется управлять транспортными средствами и работать с механизмами до тех пор, пока не будет выяснена индивидуальная реакция на препарат.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 18 мг.

Упаковки: 7 шт., 14 шт. и 28 шт. По 7 или 14 таблеток в контурной ячейковой упаковке (блистере) из ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой. 1 блистер по 7 таблеток либо 1 или 2 блистера по 14 таблеток с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения

При температуре не выше 30°C. Хранить в недоступных для детей местах.

Срок годности

3 года.

Условия отпуска из аптек

По рецепту врача.

Производитель

Х. Лундбек А/О Оттилиавай 9, ДК-2500 Вальбю, Дания.

Литература

1. Агибалова Т. В., Тучина О. Д., Шустов Д. И. и др. Стратегия снижения потребления алкоголя как новая возможность в терапии алкогольной зависимости // Социальная и клиническая психиатрия. – 2015. – Т. 25, № 3. – С. 61-68.
2. Альтшулер В. Б. Алкоголизм. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
3. Говорин Н. В., Сахаров А. В. Алкогольное бремя соматического стационара. – Томск, 2010. – 160 с.
4. Данные Федеральной службы государственной статистики (<http://www.gks.ru>).
5. Департамент здравоохранения г. Москвы. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения МНЦПН. Приказ № 457 директора ГБУЗ «МНПЦ наркологии ДЗМ» Е. А. Брюн.
6. Доклад Общественной Палаты Российской Федерации «Злоупотребление алкоголем в Российской Федерации: социально-экономические последствия и меры противодействия. Доклад утвержден Советом Общественной палаты Российской Федерации 13 мая 2009 г. – М., 2009.
7. Егоров А. Ю. и др. Злоупотребление алкоголем у больных, экстренно госпитализированных в больницу скорой помощи // Обзорение психиатрии и медицинской психологии. – 2013. – № 1. – С. 36-43.
8. Егоров А. Ю. Опыт клинического применения Селинкро (налмефена) в России: результаты опроса практикующих врачей-наркологов» (в печати).
9. Иванец Н. Н. и др. Наркология. Национальное руководство / Под ред. Н. Н. Иванца, И. П. Анохиной и М. А. Винниковой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 720 с.
10. Инструкция по применению лекарственного препарата Селинкро.
11. Киржанова В. В., Григорова Н. И., Сидорюк О. В. Министерство здравоохранения Российской Федерации НИИ наркологии – филиал ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В. П. Сербского». Основные показатели деятельности наркологической службы в Российской Федерации в 2013-2014 гг. Статистический сборник. – М., 2015.
12. Кошкина Е. А. и др. Изучение особенностей употребления алкоголя населением г. Ярославля // Вопросы наркологии. – 2014. – № 3. – С. 106-119.

13. Крупицкий Е. М. Краткосрочное интенсивное психотерапевтическое вмешательство в наркологии с позиций доказательной медицины // Неврологический вестник. – 2010. – Т. XLII, № 3. – С. 25-27.

14. Кулеша Н. В. Медико-социальная оценка дорожно-транспортного травматизма в современных условиях (на примере Амурской области): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Хабаровск, 2006. – 25 с.

15. Менделевич В. Д. «Заграница нам поможет?», или как грамотно организовать антиалкогольное лечение // ГлавВрач. – 2015. – Т. 11-12.

16. Министерство здравоохранения РФ, Приказ от 30 декабря 2015 г. № 1034н.

17. Немцов А. В. Алкогольная история России. Новейший период. – 2009.

18. Немцов А. В. Алкогольная смертность в России и пути снижения алкогольных потерь (опубликовано в книге: Демографические перспективы России и задачи демографической политики: Материалы научно-практической конференции 6-8 апреля 2010 г. / Ред.-сост. проф. Л. Л. Рыбаковский, проф. А. Е. Иванова. – М.: Экон-Информ, 2010. – С. 66-74.

19. Применение препарата Вивитрол при лечении алкогольной зависимости. – Вопросы и ответы для специалистов. 22 стр. издано компанией «Янссен».

20. Расчеты и экспертные оценки НП «Центр социальной экономики».

21. Сиволап Ю. П. Злоупотребление алкоголем и фармакотерапия алкоголизма // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2014. № 3. – С. 4-9.

22. Сиволап Ю. П. Связанные с употреблением алкоголя расстройства: новые подходы к диагностике и лечению // Журнал неврологии и психиатрии. – 2015. – № 9.

23. Сиволап Ю. П., Савченков В. А., Янушкевич М. В., Смирнова В. Н. Налтрексон-депо (вивитрол) в лечении алкоголизма: первый опыт применения в России // Наркология. – 2009. – Т. 8, № 9. – С. 48-52.

24. Сон И. М. и др. Принципы организации системы мониторинга за больными туберкулезом // Пробл. территориального здравоохранения: сб. науч. трудов ЦНИИОИЗ. – М., 2004. Вып. 6. Научная библиотека диссертаций и авторефератов disserCat <http://www.dissercat.com/content/mediko-sotsialnye-aspekty-zabolevaemosti-naseleniya-tuberkulezom->

organov-dykhaniya-na-munits#ixzz49kqttM3H Научная библиотека диссертаций и авторефератов disserCat; <http://www.dissercat.com/content/mediko-sotsialnye-aspekty-zabolevaemosti-naseleniya-tuberkulezom-organov-dykhaniya-na-munits#ixzz49kqQAуус>.

25. Сон И. М., Цыбикова Э. Б. Динамика показателей заболеваемости и смертности от туберкулеза в России в 2005 г. // Пробл. туберкулеза и болезней легких. – 2007. – № 3. – С. 8-11. Научная библиотека диссертаций и авторефератов disserCat; <http://www.dissercat.com/content/mediko-sotsialnye-aspekty-zabolevaemosti-naseleniya-tuberkulezom-organov-dykhaniya-na-munits#ixzz49kqttM3H> Научная библиотека диссертаций и авторефератов disserCat; <http://www.dissercat.com/content/mediko-sotsialnye-aspekty-zabolevaemosti-naseleniya-tuberkulezom-organov-dykhaniya-na-munits#ixzz49kqQAуус>.

26. Тимонин С. Модель оценки социально-экономических последствий чрезмерного потребления алкоголя в регионах России. – 2015.

27. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома зависимости. – 2014.

28. Шагиахметов Ф. Ш., Гришин С. А., Анохин П. К., Шамакина И. Ю. Фундаментальные основы терапевтического действия опиоидных антагонистов при лечении зависимости от алкоголя: роль каппа-опиоидных рецепторов // Вопросы наркологии. – 2015. – № 4. – С. 73-96.

29. Ягудина Р. И., Куликов А. Ю. и др. Фармакоэкономика алкоголизма, 2010.

30. Adamson S. J., Heather N., Morton V., Raistrick D. UKATT Research Team. Initial preference for drinking goal in the treatment of alcohol problems: II. Treatment outcomes // Alcohol Alcohol. – 2010. – Vol. 45, № 2. – P. 136-142. doi: 10.1093/alcalc/agq005.

31. Alcoholics Anonymous: The story of how many thousands of men and women have recovered from alcoholism. – 2d rev. ed., New York. – 1955.

32. Alonso J. et al. Use of mental health services in Europe: results from the European study of the epidemiology of mental disorders (ESEMED) project // Acta Psych. Scand. – 2004. – Vol. 420. – P. 47-54.

33. American Medical Association, Manual on Alcoholism, 1973.

34. Amsterdam & Brink, 83 Jan van Amsterdam and Wim van den Brink. Reduced-risk drinking as a viable treatment goal in problematic alcohol use and alcohol dependence // J. Psychopharmacology. – 2013. – Vol. 27, № 11. – P. 987-997.

35. Anderson P., Baumberg B. Alcohol in Europe A public health perspective A report for the European Commission. Institute of Alcohol Studies, UK June 2006.

36. Aubin H. J., Daeppen J. B. Emerging pharmacotherapies for alcohol dependence: a systematic review focusing on reduction in consumption // *Drug. Alcohol. Depend.* – 2013. Vol. 133, № 1. – P. 15-29. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2013.04.025. Epub 2013 Jun 6. Review.

37. Babor T. F., Zelig Dolinsky, Ph. D., Bruce Rounsaville, Jerome Jaffe. Unitary versus multidimensional models of alcoholism treatment outcome: An empirical study *Journal of Studies on Alcohol.* – 1988. – Vol. 49, № 2. – P. 167-177.

38. Bagnardi V., Zatonski W., Scotti L. et al. Does drinking pattern modify the effect of alcohol on the risk of coronary heart disease? Evidence from a meta-analysis // *J. Epidemiol. Community Health.* – 2008. Vol. 62, № 7. – P. 615-619.

39. Rolland B., Paille F., Gillet C. et al. CLINICAL GUIDELINES pharmacotherapy for alcohol dependence: The 2015 Recommendations of the French Alcohol Society, Issued in Partnership with the European Federation of Addiction Societies. *CNS Neuroscience & Therapeutics.* – 2016. – № 22. – P. 25-37.

40. Benyamina A., Reynaud M. Management of alcohol use disorders in ambulatory care: Which follow-up and for how long? // *Encephale.* – 2016. – Vol. 42, № 1. – P. 67-73. doi: 10.1016/j.encep.2015.12.010. Epub 2016 Jan 13. French.

41. Blincoe L., Seay A., Zaloshnja E. et al. The Economic Impact of Motor Vehicle Crashes, 2000. National Highway Traffic safety Administration Washington, D. C. 20590, 2002.

42. Braillon A. Recommendations of French Alcohol Society and European Federation of Addiction Societies // *CNS Neurosci Ther.* – 2016. – Vol. 22, № 6. – P. 535-536. doi: 10.1111/cns.12556. Epub 2016 May 3. No abstract available.

43. Brochu S. Abstinence versus nonabstinence: the objectives of alcoholism rehabilitation programs in Quebec // *J. Psychoactive Drugs.* – 1990. – Vol. 22, № 1. – P. 15-21.

44. Caddy G. R., Addington H. J., Perkins D. Individualized behaviour therapy for alcoholics: A third year independent double-blind follow-up // *Behavior Research & Therapy.* – 1978. – Vol. 16. – P. 345-362.

-
45. Davies D. L. Normal drinking in recovered alcoholics // *Quart. J. Studies Alcohol.* – 1962. – Vol. 23. – P. 94-104.
 46. Dawson D. A. Defining risk drinking // *Alcohol Research & Health.* – 2011. – Vol. 34. – № 2. – P. 144-156.
 47. Dawson D. A. et al. Recovery from DSM-IV alcohol dependence: United States, 2001–2002 // *Addiction.* – 2005. – Vol. 100, № 3. – P. 281-292.
 48. de Soto C. B., O'Donnell W. E., de Soto J. L. Long-term recovery in alcoholics // *Alcohol Clin. Exp. Res.* – 1989. – Vol. 13, № 5. – P. 693-697.
 49. Di Castelnuovo A., Costanzo S., Bagnardi V. et al. Alcohol dosing and total mortality in men and women: An updated metaanalysis of 34 prospective studies // *Archives Internal Med.* – 2006. – Vol. 166. – P. 2437-2445 PMID: 17159008.
 50. Finney J. W., Moyer A., Swearingen C. E. (). Outcome variables and their assessment in alcohol treatment studies: 1968-1998. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research.* – 2003. – № 27. – P. 1671-1679.
 51. Fleming M. F., Barry K. L., Manwell L. B. et al. Brief physician advice for problem drinkers. A randomised controlled trial in community-based primary care practices // *JAMA.* – 1997. – № 277. – P. 1039-1045.
 52. Francois C. et al. A Predictive microsimulation model to estimate the clinical relevance of reducing alcohol consumption in alcohol dependence // *Eur. Addict Res.* – 2014. – Vol. 20. – P. 269-284.
 53. Gastfriend D. R., Garbutt J. C., Pettinati H. M., Forman R. F. Reduction in heavy drinking as a treatment outcome in alcohol dependence // *J. Substance Abuse Treatment.* – 2007. – Vol. 33. – P. 71-80.
 54. Gerra G., Fantoma A., Zaimovic A. Naltrexone and buprenorphine combination in the treatment of opioid dependence // *J. Psychopharmacol.* – 2006. – Vol. 20, № 6. – P. 806-814.
 55. Global Information System on Alcohol and Health (GISAH), Global Health Observatory Data Repository, Alcohol-attributable fractions, all-cause deaths (%) by country.
 56. Global Status report on Alcohol and Health, WHO 2000.
 57. Global Status report on Alcohol and Health, WHO 2004.
 58. Global Status report on Alcohol and Health, WHO 2014.
 59. Gray A., Rawls S., Shippenberg T., McGinty J. The kappa-opioid agonist, U-69593, decreases acute amphetamine-evoked behaviors and calcium dependent dialysate levels of dopamine and glutamate in the ventral striatum // *J. Neurochem.* – 1999. – Vol. 73. – P. 1066-1074.

60. Gual A., He Y., Torup L. et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled, efficacy study of nalmefene, as-needed use, in patients with alcohol dependence // *Europ. Neuropsychopharmacology*. – 2013. – Vol. 23, № 11. – P. 1432-1442.

61. Hall W. British drinking: a suitable case for treatment? // *BMJ*. – 2005. – № 331. – P. 527-528.

62. Heather N., Adamson S., Raistrick D. et al. Initial preference for drinking goal in the treatment of alcohol problems: I. Baseline difference between abstinence and non-abstinence groups // *Alcohol & Alcoholism*. – 2010. – Vol. 45. – P. 128-135.

63. Heinz A., Löber S., Georgi A. et al. Reward craving and withdrawal relief craving: assessment of different motivational pathways to alcohol intake // *Alcohol Alcohol*. – 2003. – Vol. 38, № 1. – P. 35-39.

64. Hjelmstad G., Fields H. Kappa opioid receptor inhibition of glutamatergic transmission in the nucleus accumbens shell // *J. Neurophysiol*. – 2001. – Vol. 85. – P. 1153-1158.

65. Hodgins D. C., Leigh G., Milne R. et al. Drinking goal selection in behavioral selfmanagement treatment of chronic alcoholics // *Addictive Behaviors*. – 1997. – Vol. 22, № 2. – P. 247-255.

66. http://www.medpsy.ru/dictionary/metod_01_001.php.

67. International Center for Alcohol Policy ICAP <http://www.icap.org/>

68. Jellinek E. M. The disease concept of alcoholism. New Brunswick, NJ7 Hillhouse Press. 1960.

69. Jürgen Rehm et al. Alcohol dependence treatment in the EU: A literature search and expert consultation about the availability and use of guidelines in all EU countries plus Iceland, Norway, and Switzerland // *IJADR*. – 2013. – Vol. 2, № 2.

70. Jürgen Rehm, Maximilien Xavier Rehm, Hannu Alho et al. Alcohol dependence treatment in the EU: A literature search and expert consultation about the availability and use of guidelines in all EU countries plus Iceland, Norway, and Switzerland // *Int. J. Alcohol Drug Research*. – 2013. – Vol. 2, № 2. – P. 53-67.

71. Jürgen Rehm, Ph. D., Gerhard Gmel, Ph. D., Christopher T. Sempos, Ph. D. et al. Alcohol-related morbidity and mortality // *Alcohol Research & Health*. – 2003. – Vol. 27, № 1. – P. 39-51.

72. Keller M. On the loss-of-control phenomenon in alcoholism // *Br. J. Addict. Alcohol Other. Drugs*. – 1972. – Vol. 3. – P. 153-166.

73. Khantzian E. The self-medication hypothesis of substance use disorders: a reconsideration and recent applications // *Harvard Rev. Psychiatry*. – 1997. – Vol. 4. – P. 231-244.

74. Klingemann H., Rosenberg H. Acceptance and therapeutic practice of controlled drinking as an outcome goal by Swiss alcohol treatment programmes // *Eur. Addict. Res.* – 2009. – Vol. 15, № 3. – P. 121-127. doi: 10.1159/000210041. Epub 2009 Mar 31.

75. Knoll A., Carlezon W. Dynorphin, stress, and depression // *Brain. Res.* – 2010. – Vol. 1314. – P. 56.

76. Koob G. Addiction is a reward deficit and stress surfeit disorder // *Front Psychiatry*. – 2013. – Vol. 4. – P. 72.

77. Koob G. F. Dynamics of neuronal circuits in addiction: reward, antireward, and emotional memory // *Pharmacopsychiatry*. – 2009. – Vol. 42, Suppl 1. – P. S32– S41. doi: 10.1055/s-0029–1216356. Epub 2009 May 11.

78. Koob G. F. The dark side of emotion: the addiction perspective // *Eur. J. Pharmacol.* – 2015. – Vol. 15, № 753. – P. 73-87.

79. Koob G. F. The neurobiology of addiction: a neuroadaptational view relevant for diagnosis. // *Addiction*. – 2006. – Vol. 101, Suppl. 1. – P. 23-30.

80. Koob G. F., Ann N. Y. Neurobiology of Addiction Toward the Development of New Therapies *Acad Sci.* – 2000. – № 909. – P. 170-185.

81. Koob G. F., Le Moal M. Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation // *Science*. – 1997. – Vol. 278 (5335). – P. 52-58.

82. Koob G. Neuroadaptive mechanisms of addiction: studies on the extended amygdala // *Eur. Neuropsychopharmacology*. – 2003. – Vol. 13. – P. 442-452.

83. Koob G. Neurocircuitry of alcohol addiction: synthesis from animal models // *Handb. Clin. Neurol.* – 2014. – Vol. 125. – P. 33-54.

84. Koob G., Kreek M. Stress, dysregulation of drug reward pathways, and the transition to drug dependence // *Am. J. Psychiatry*. – 2007. – Vol. 164, № 8. – P. 1149-1159.

85. Kuerbis A., Armeli S., Muench F., Morgenstern J. Motivation and self-efficacy in the context of moderated drinking: global self-report and ecological momentary assessment // *Psychol. Addict. Behav.* – 2013. – Vol. 27, № 4. – P. 934-943.

86. Leon D., Chenet L., Shkolnikov V. et al. Huge variation in Russian mortality rates 1984-1994: artefact, alcohol, or what? // *Lancet*. – 1997. – Vol. 350. – P. 383-388.

87. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N. et al. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies // *Lancet*. – 2002. – Vol. 360 (9349). – P. 1903-1913.

88. Littleton J. Can craving be modeled in animals? The relapse prevention perspective // *Addiction*. – 2000. – Vol. 95, Suppl 2. – P. S83-S90. Review.

89. Luquiens A., Aubin H. J. Patient preferences and perspectives regarding reducing alcohol consumption: role of nalmefene // *Patient Preferences and Adherence*. – 2014. – Vol. 8. – P. 1347-1352.

90. Luquiens A., Reynaud M., Aubin H. J. Is controlled drinking an acceptable goal in the treatment of alcohol dependence? A survey of French alcohol specialists // *Alcohol Alcohol*. – 2011. – Vol. 46, № 5. – P. 586-591. doi: 10.1093/alcalc/agr083. Epub 2011 Jul 18.

91. Mäkelä P., Martikainen P., Nihtilä E. Temporal variation in deaths related to alcohol intoxication and drinking // *Int. J. Epidemiol.* – 2005. – Vol. 34, № 4. – P. 765-771. Epub 2005 Feb 28.

92. Mann K. et al. Extending the treatment options in alcohol dependence: a randomized controlled study of as-needed nalmefene // *Biol. Psychiatry*. – 2013. Vol. 73. – P. 706-713.

93. Margolis E., Lock H., Chefer V. et al. Kappa opioids selectively control dopaminergic neurons projecting to the prefrontal cortex // *Proc. Natl Acad Sci. USA*. – 2006. – Vol. 103. – P. 2938-2942.

94. Markou A., Kosten T. R., Koob G. F. Neurobiological similarities in depression and drug dependence: a self-medication hypothesis // *Neuropsychopharmacology*. – 1998. – Vol. 18, № 3. – P. 135-174.

95. McGlynn Elizabeth A., Ph. D., Steven M. Asch, M. D., M. P. H., John Adams, Ph. D. et al. The quality of health care delivered to adults in the United States // *N. Engl. J. Med.* – 2003. Vol. 348. – P. 2635-2645.

96. McLellan A. T., McKay J. R., Forman R. et al. Reconsidering the evaluation of addiction treatment: From retrospective follow-up to concurrent recovery monitoring // *Addiction*. – 2005. – Vol. 100. – P. 447-458.

97. Miller N. S., Toft D. The disease concept of alcoholism and other drug addiction. Center City, MN: Hazelden. 1990.

98. Miller W. R., Caddy G. R. Abstinence and controlled drinking in the treatment of problem drinkers // *J. Studies Alcohol*. – 1977. – Vol. 38, № 5.

99. Miller W. R., Tonigan J. S., Longabaugh R. In: Mattson M. E. (Ed.) *The Drinker Inventory of Consequences (DrInC): An Instrument for Assessing*

Adverse Consequences of Alcohol Abuse. Project MATCH Monograph Series: Margaret E. Mattson, Editor Lisa A. Marshall. 1995; Vol. 4. Rockville, Maryland: National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism Project MATCH Monograph Series Volume 4. U. S. Department of Health and Human Services Public Health Service National Institutes of Health. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism 6000 Executive Boulevard Rockville, Maryland 20892-7003. NIH Publication No. 95-3911 Printed 1995.

100. Miller W. R., Walters S. T., Bennett M. E. How effective is alcoholism treatment in the United States? // *J. Studies Alcoholism*. – 2001. – Vol. 62. – P. 211-220.

101. Mucha R., Herz A. Motivational properties of kappa and mu opioid receptor agonists studied with place and taste preference conditioning // *Psychopharmacology (Berl)*. – 1985. – Vol. 86. – P. 274-280.

102. Mukamal K. J., Jensen M. K., Grønbaek M. et al. Drinking frequency, mediating biomarkers, and risk of myocardial infarction in women and men // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112, № 10. – P. 1406-1413. Epub 2005 Aug 29.

103. Murray R. P., Connett J. E., Tyas S. L. et al. Alcohol volume, drinking pattern, and cardiovascular disease morbidity and mortality: Is there a Yshaped function? // *Am. J. Epidemiology*. – 2002. – Vol. 155. – P. 242-248.

104. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, 2005.

105. Nestler E. Historical review: Molecular and cellular mechanisms of opiate and cocaine addiction // *Trends Pharmacol Sci*. – 2004. – Vol. 25, № 4. – P. 210-218.

106. Nestler E. Is there a common molecular pathway for addiction? // *Nat. Neurosci*. – 2005. – Vol. 8, № 11. – P. 1445-1449.

107. NHTSA, Traffic Safety Facts. Research Note. Motor Vehicle Crashes: Overview, 2012.

108. NICE National Clinical Practice Guidelines 115, 2011. Alcohol-use disorders. Diagnosis, assessment and management of harmful drinking and alcohol dependence. – P. 174.

109. NICE. Alcohol-use disorders: diagnosis, assessment and management of harmful drinking and alcohol dependence. Clinical guideline. Published: 23 February 2011 nice.org.uk/guidance/cg115.

110. Olds J., Milner P. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain // *J. Comp. Physiol. Psychol*. – 1954. – Vol. 47, № 6. – P. 419-427.

111. Orford J. et al. Abstinence or controlled drinking in clinical practice:

a test of the dependence and persuasion hypotheses // *Br. J. Addict.* – 1986. – Vol. 81, № 4. – P. 495-504.

112. Orford J., Keddie A. Abstinence or controlled drinking in clinical practice: a test of the dependence and persuasion hypotheses // *Br. J. Addict.* – 1986. – Vol. 81, № 4.

113. Patra J., Taylor B., Irving H. et al. Alcohol consumption and the risk of morbidity and mortality for different stroke types – a systematic review and meta-analysis // *BMC Public Health.* – 2010. – Vol.10. – P. 258. doi: 10.1186/1471-2458-10-258. Review.

114. Rehm J., Gmel G., Sempos, C. T., Trevisan M. Alcohol-related morbidity and mortality // *Alcohol. Research and Health.* – 2003. – Vol. 27. – P. 39-51.

115. Rehm J., Mathers C., Popova S. et al. Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders. 2009.

116. Robinson T., Berridge K. The neural basis of drug craving: an incentivesensitization theory of addiction // *Brain. Res. Rev.* – 1993. – Vol. 18, № 3. – P. 247-291.

117. Roelofs S. M. Hyperventilation, anxiety, craving for alcohol: a subacute alcohol withdrawal syndrome // *Alcohol.* – 1985. – Vol. 2, № 3. – P. 501-505.

118. Roerecke M, Rehm J. Alcohol use disorders and mortality: a systematic review and meta-analysis // *Addiction.* – 2013. – Vol. 108, № 9. – P. 1562-1578.

119. Roerecke M., Sørensen P., Laramée P. et al. Clinical relevance of nalmefene versus placebo in alcohol treatment: Reduction in mortality risk // *J. Psychopharmacology.* – 2015. – P. 1-7.

120. Room R., Babor T., Rehm J. Alcohol and public health // *Lancet.* – 2005. – Vol. 365. – P. 519-530.

121. Rosenberg H., Davis A. K. Acceptance of moderate drinking by alcohol treatment services in the United States // *J. Studies Alcohol.* – 1994. – Vol. 55. – P. 167-172.

122. Rosenberg H., Davis A. K. Differences in the acceptability of non-abstinence goals by type of drug among American substance abuse clinicians // *J. Substance Abuse Treatment.* – 2014. – Vol. 46, № 2. – P. 214-218.

123. Saladin M. E., Santa Ana E. J. Controlled drinking: more than just a controversy // *Current Opinion in Psychiatry.* – 2004. – Vol. 17, № 3. – P. 175-187.

124. Salamone J., Correa M., Farrar A., Mingote S. Effort-related functions of nucleus accumbens dopamine and associated forebrain circuits // *Psychopharmacology (Berl)*. – 2007. – Vol. 191, № 3. – P. 461-482.

125. Shippenberg T., Zapata A., Chefer V. Dynorphin and the pathophysiology of drug addiction // *Pharmacol Ther.* – 2007. – Vol. 116. – P. 306-321.

126. Singleton E. G., Tiffany S. T., Henningfield J. E. *MANUAL Alcohol Craving Questionnaires (ACQ-NOW and ACQ-SF-R) Background, Scoring, and Administration (Revised June 14, 2014)*.

127. Sinha R., O'Malley S. S. Craving for alcohol: findings from the clinic and the laboratory // *Alcohol Alcohol.* – 1999. – Vol. 34, № 2. – P. 223-230. Review.

128. Sobell L. C., Sobell M. B. *Alcohol Timeline Followback Users' Manual*. Toronto, Canada: Addiction Research Foundation. 1995.

129. Sobell L. C., Sobell M. B., Agrawal S. Randomized controlled trial of a cognitive-behavioral motivational intervention in a group versus individual format for substance use disorders // *Psychology of Addictive Behaviors.* – 2009. – Vol. 23, № 4. – P. 672-683.

130. Sobell M. B., Sobell L. C. Alcoholics treated by individualized behavior therapy: one year treatment outcome // *Behav. Res. & Therapy.* – 1973. – Vol. 11. – P. 599-618.

131. Sobell M. B., Sobell L. C. Second year treatment outcome of alcoholics treated by individualized behavior therapy: results // *Behav. Res. Therapy.* – 1976. – Vol. 14. – P. 195-215.

132. Solomon R. The opponent-process theory of acquired motivation: the costs of pleasure and the benefits of pain // *Am. Psychol.* – 1980. – Vol. 35. – P. 691-712.

133. Solomon R., Corbit J. An opponent-process theory of motivation. I. Temporal dynamics of affect // *Psychol. Rev.* – 1974. – Vol. 81, № 2. – P. 119-145.

134. Srisurapanont M., Jarusuraisin N. Opioid antagonists for alcohol dependence. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005 (1), art. no. CD001867.pub2. doi: 10.1002/14651858.CD001867.pub2.

135. Starosta A. N., Leeman R. F., Volpicelli J. R. The BRENDA model: integrating psychosocial treatment and pharmacotherapy for the treatment of alcohol use disorders // *J. Psychiatr. Pract.* – 2006. – Vol. 12, № 2. – P. 80-89.

136. Stevens C. The evolution of vertebrate opioid receptors // *Frontiers in*

bioscience: a journal and virtual library. – 2009. – Vol. 14. – P. 1247-1269.

137. Stewart J., de Wit H., Eikelboom R. Role of unconditioned and conditioned drug effects in the self-administration of opiates and stimulants // *Psychol. Rev.* – 1984. – Vol. 91, № 2. – P. 251-268.

138. Substance abuse and mental health services administration, 2009.

139. Sundström G., Dreborg S., Larhammar D. Concomitant duplications of opioid peptide and receptor genes before the origin of jawed vertebrates // *PLoS One.* – 2010. – Vol. 5, № 5.

140. Taylor B., Irving H. M., Baliunas D. et al. Alcohol and hypertension: gender differences in dose-response relationships determined through systematic review and meta-analysis // *Addiction.* – 2009. – Vol. 104, № 12. – P. 1981-1990. doi: 10.1111/j.1360-0443.2009.02694.x. Epub 2009 Oct 5. Review.

141. Thomas F. Babor, John C. Higgins-Biddle, John B. Saunders et al. The Alcohol Use Disorders Identification Test, Guidelines for Use in Primary Care, Second Edition, World Health Organization Department of Mental Health and Substance Dependence. P. 31, Self-Report Version.

142. Tiffany S. T., Conklin C. A. A cognitive processing model of alcohol craving and compulsive alcohol use // *Addiction.* – 2000. – Vol. 95, Suppl. 2. – P. S145-S153.

143. Tonigan J. S. Applied issues in treatment outcome assessment. In: P. Allen, V. B. Wilson (Eds.), *Assessing alcohol problems. A guide for clinicians and researchers*, (2nd ed.). 2003. Bethesda, MD: National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism.

144. United Nations International Drug Control Programme, 1992.

145. Volpicelli J. R., Pettinati H. M., McLellan A. T. et al. *BRENDA Manual: Compliance Enhancement Techniques with Pharmacotherapy for Alcohol and Drug Dependence*. Gilford Press; Philadelphia, PA: 1997.

146. Walker A., Kershaw C., Nichols S. Crime in England and Wales 2005/06. Home Office Statistical Bulletin. London: Home Office.

147. Walker B., Valdez G., McLaughlin J., Bakalkin G. Targeting dynorphin/kappa opioid receptor systems to treat alcohol abuse and dependence // *Alcohol.* – 2012. – Vol. 46, № 4. – P. 359-370.

148. Wang S. J., Winchell C. J., McCormick C. G. et al. Short of complete abstinence: An analysis exploration of multiple drinking episodes in alcoholism treatment trials // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research.* – 2002. – № 26. – P. 1803-1809.

149. Wee S., Koob G. The role of the dynorphin- κ opioid system in the reinforcing effects of drugs of abuse // *Psychopharmacology (Berl)*. – 2010. – Vol. 210. – P. 121-135.

150. Wim Van den Brink et al. Efficacy of as-needed nalmefene in alcohol-dependent patients with at least a high drinking risk level: results from a subgroup analysis of two randomized controlled 6-month studies alcohol and alcoholism. – 2013. – Vol. 48, № 5. – P. 570-578.

151. Wim Van den Brink et al. Long-term efficacy, tolerability and safety of nalmefene as-needed in patients with alcohol dependence: A 1-year, randomized controlled study // *J. Psychopharmacology*. – 2014. – Vol. 28, № 8. – P. 733-744.

152. Wise R. A. The neurobiology of craving: implications for the understanding and treatment of addiction // *J. Abnorm. Psychol.* – 1988. – Vol. 97, № 2. – P. 118-132.

153. Xin X., He J., Frontini M. G. et al. Effects of alcohol reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Hypertension*. – 2001. – Vol. 38, № 5. – P. 1112-1117.

154. Zaridze D. et al. Alcohol and cause-specific mortality in Russia: a retrospective case-control study of 48557 adult deaths // *Lancet*. – 2009. – № 373. – P. 2201-2014.

155. Zwerling I., Rosenbaum M. Alcoholic addiction and personality (nonpsychotic conditions). Pp. 623-644. In: Arieti, S., ed. *American handbook of psychiatry*. Vol. 1. New York; Basic Books; 1959.