

Фрагмент книги французского кардиолога Olivier Ameisen “The end of my addiction”.

Как работает баклофен: что мы знаем и что нам следует знать.

Мой брат, Жан-Клод, сказал мне: «КАК ЖЕ ХОРОШО, видеть тебя таким, каким ты был прежде».

«Не совсем так», ответил я ему, – «Я никогда себя так не чувствовал раньше. Быть может, внешних перемен заметно не было, но на самом деле я чувствовал себя угнетенным». Применение баклофена позволило мне, прежде всего, избавиться от чувства биологической патологической зависимости, позволив раскрепоститься и найти самого себя.

Уже почти минуло первое десятилетие 21-го века, а мы все еще слишком мало знаем о феномене патологической зависимости. Тем не менее, медицина собирает знания по крупицам, позволяя последующим поколениям приблизиться к истине. Многочисленные фармацевтические компании ожесточенно конкурируют между собой, стремясь к открытию и патентованию эффективного метода борьбы с феноменом патологической зависимости. Вполне возможно, одним из таких методов является применение терапевтического режима на основе высоких доз баклофена.

В соответствии с принципами четвертого издания Диагностического и статистического руководства по психическим заболеваниям (DSM-IV) Американской Ассоциации Психиатров, диагностика патологической зависимости (или привыкания к определенному веществу) осуществляется с учетом наличия у пациента в течение 12 месяцев наблюдения трех и более следующих критериев:

1. Появление толерантности к применяемому веществу, причем ранее использовавшаяся доза не позволяет добиться желаемого эффекта.
2. Дисфория при отмене вещества.
3. Утрата контроля над приемом вещества (появление

психологической потребности в более длительном применении или в больших, чем обычно, дозах).

4. Неспособность к самоограничению дальнейшего использования вещества.
5. Применение вещества, добыча его и попытки отказа от дальнейшего использования данного вещества занимают много времени.
6. Применение вещества нарушает нормальную жизнедеятельность человека.
7. Продолжение приема вещества, несмотря на наличие опасных для здоровья побочных эффектов и нежелательных проявлений¹.

Вышеуказанные симптомы или патологические последствия, связанные с применением определенного вещества, так или иначе проявляются и мешают нормальной жизнедеятельности. Рано или поздно человек осознает наличие патологической зависимости от вещества и начинает предпринимать попытки подчинить данное пристрастие разуму. При этом актуальными становятся различные аспекты. С одной стороны, наличие у человека патологической зависимости к определенному веществу вызывает критику со стороны общества. По мнению окружающих, важную роль играют моральные факторы (нехватка нравственности или силы воли, а также необходимость во вдохновении, в духовной поддержке). С другой стороны, возможными путями выхода из сложившейся ситуации представляются: 12-этапная программа борьбы с патологической зависимостью, психотерапия, а также реабилитационные программы. Целями перечисленных мероприятий являются осознание и постепенное изменение нездорового поведения личности.

Лечение патологической зависимости, основанное на 12-этапной программе, психотерапии и реабилитации, практически не претерпело изменений с 1935 года, когда были сформулированы основополагающие принципы борьбы с патологической зависимостью. Разработанные методики

лечения позволяют добиться выздоровления у большей части лиц, ранее имевших патологическую зависимость к определенному веществу.

Несколько последних десятилетий были ознаменованы созданием нейробиологического подхода к лечению патологической зависимости, что позволяет врачам и пациентам с оптимизмом смотреть в будущее. Нейробиология с высокой точностью продемонстрировала нам, каким образом симптомы и последствия патологической зависимости оказывают свое действие на молекулярном уровне (нейромедиаторный механизм, реализующийся в головном мозге за счет влияния на ряд медиаторов – дофамин, гамма-аминобутиратную кислоту (ГАМК) и глутамат). В частности, дофамин играет ключевую роль в переживании приятных моментах, а также в воспоминании данных моментов – основной механизм, задействованный при возникновении патологической зависимости. Необходимо помнить о том, что каждый медиатор обладает по отношению к другим аналогичным веществам дружественным или обратным действием. Кроме того, в процессе работы головного мозга активируется множество нейромедиаторных механизмов, играющих различные роли в различных сочетаниях.

Рецепторы к различным нейромедиаторам напрямую или косвенно активируются различными веществами, которые, в свою очередь, ускоряют или замедляют высвобождение нейромедиаторов. «Пороговый» механизм действия заключается в том, что для воздействия на нейромедиаторную систему вещество должно достигнуть своей критической (или пороговой) концентрации. Например, низкие концентрации алкоголя активируют ГАМК_A-рецепторы, стимулирующие работу тех отделов головного мозга, которые отвечают за мышление, поиск удовольствий и расслабление тела. При воздействии высоких доз алкоголя стимулируются глутаматовые рецепторы, вследствие чего нарушаются процессы обучения и запоминания (выпадение из памяти событий после злоупотребления алкоголем).

Если обобщить все вышеупомянутые моменты, то получается, что функции и характеристики нейромедиаторов и рецепторов определяют

физическую, эмоциональную и умственную реакцию человека на воздействие различных веществ. Именно таким образом вырабатываются конкретные схемы поведения. Наши ощущения, настроение и мысли самоорганизуются и самоподкрепляются, формируя механизмы поведения. Таким образом, при нарушении психического баланса на фоне волнения или расстройства могут возникать ажитированные состояния или даже депрессии, в том числе, с нарастающей силой и увеличивающейся частотой.

В то же время, подобные нарушения на нейромедиаторном уровне не подчиняются влиянию сознания или какому-либо другому контролю, в отличие от органических заболеваний. Многочисленные исследования показали, что примерно одинаковые нейромедиаторные механизмы играют ключевые роли как при формировании патологической зависимости к препаратам/веществам, так и при других видах зависимости (переедание, компульсивное влечение к азартным играм, шопингу, половым связям). Также схожесть нейромедиаторных механизмов отмечается при волнении, депрессии и при импульсных психических расстройствах.²

В ходе работ по изучению характеристик нейромедиаторных механизмов при наличии феномена патологической зависимости, а также дисфории, связанной с данным феноменом, был отмечен положительный эффект от применения препаратов, угнетающих высшую нервную деятельность. Первым препаратом для лечения алкоголизма является дисульфирам (Антабус), причем необходимо отметить, что угнетение работы головного мозга на фоне приема данного препарата осуществлялось косвенным путем. Основным эффектом дисульфирама заключался в угнетении метаболизма алкоголя. Как следствие, прием алкоголя сопровождался образованием формальдегида в организме, что угнетало физическое самочувствие лиц, злоупотреблявших алкоголем. Именно этот механизм был призван сформировать психологическое отвращение к приему спиртосодержащих напитков.

В 1984 году Управление по контролю качества продовольствия и медикаментов США (FDA) официально одобрила применение налтрексона в

качестве препарата для лечения героиновой зависимости. Таким образом, в клинической практике для лечения патологической зависимости стал использоваться новый класс препаратов, воздействующих непосредственно на нейромедиаторный механизм. Налтрексон (торговые названия – «Ревия» и «Депад»), рекомендованный FDA в 1994 году также в качестве препарата для лечения алкоголизма, ингибирует процесс высвобождения дофамина путем воздействия на опиоидные рецепторы в головном мозге. Вслед за налтрексоном на фармацевтическом рынке появились такие препараты, как акампрозат (торговое название – «Кампрал»), уменьшающий концентрацию глутамата путем воздействия на NMDA-рецепторы в головном мозге; топирамат (торговое название – «Топамакс»), противоэпилептический препарат, активирующий ГАМК_A-рецепторы, что позволяет снизить концентрацию глутамата; а также ондансетрон (торговое название – «Зофран»), увеличивающее концентрацию серотонина. Вышеперечисленные препараты, известные как средства для борьбы с патологической зависимостью, применяются в современной клинической практике в сочетании с 12-этапными программами, а также совместно с психотерапевтическими и реабилитационными мероприятиями.

Важным достижением раздела медицины, посвященного борьбе с патологической зависимостью, стало создание подхода, направленного на уменьшение патологического влечения. В основе данного подхода лежит то, что именно чувство психологического влечения лежит в основе феномена патологической зависимости, приводя к формированию соответствующего поведения (абстинентный синдром). Тем не менее, даже ярые приверженцы разработанного подхода признают, что его эффективность пока что оставляет желать лучшего.

В ходе клинических исследований акампрозата, проведенных в Европе, было продемонстрировано, что эффективность данной методики превышает показатели эффективности подхода, направленного на уменьшение патологического влечения. Тем не менее, результаты исследований,

проведенных в США, свидетельствовали о том, что акампрозат не обладает большей эффективностью, чем плацебо. Единственное, в чем сходятся все исследователи, это то, что акампрозат не обладает серьезными побочными эффектами, которые могли бы ограничивать его использование в клинической практике.

Помимо акампрозата, наиболее часто для лечения патологической зависимости используются налтрексон и топирамат; данные препараты применяются для лечения алкоголизма. В ходе рандомизированных клинических исследований было отмечено, что налтрексон и топирамат снижают патологическую тягу к алкоголю, уменьшают продолжительность запоев и увеличивают интервалы между запоями. Умеренно выраженный эффект от перорального курса налтрексона постепенно снижается с течением времени и полностью нивелируется через три месяца. При применении инъекционного курса налтрексона (торговое название – «Вивитрол») продолжительность терапевтического эффекта составляет шесть месяцев. Тем не менее, в ходе проводимых исследований было отмечено, что на протяжении всего периода наблюдений у пациентов сохранялась патологическая тяга к алкоголю, а прогрессивного уменьшения продолжительности запоев и увеличения интервалов между запоями при этом не наблюдалось.³ Помимо всего прочего, налтрексон и топирамат характеризуются рядом потенциальных побочных эффектов, которые ограничивают применение данных препаратов в клинической практике.

Налтрексон обладает гепатотоксичностью (оказывает повреждающее действие по отношению к печени), вследствие чего данный препарат противопоказан пациентам с циррозом печени.

Топирамат, изначально синтезированный в качестве противосудорожного препарата и зарегистрированный на фармацевтическом рынке под торговым названием «Топамакс», может обуславливать нарушения памяти, мышления, речи и движений. Некоторые пациенты, недовольные данным обстоятельством, язвительно называют препарат «Дофамакс». Применение топирамата может

сопровождаться образованием камней в почках, а также некоторым риском повышения внутриглазного давления (глаукома), что послужило поводом к написанию двумя офтальмологами соответствующей статьи в Журнале американской медицинской ассоциации (JAMA). Смысл данной статьи сводится к тому, что «слепота, пожалуй, является более важной проблемой, чем алкогольная зависимость». В начале 2008 года FDA официально подтвердило тот факт, что на фоне приема топирамата может отмечаться двукратное увеличение риска суицидальных мыслей и соответствующего поведения.⁴

Мерилом эффективности любой методики лечения серьезного заболевания является уменьшение частоты летальных исходов и показателей распространенности, т.е., уменьшение смертности от конкретного заболевания, а также уменьшение распространенности данного заболевания в структуре населения. Например, наблюдается устойчивая взаимосвязь между медикаментозным снижением высокого артериального давления и уменьшением частоты летальных исходов и распространенности патологических состояний, обусловленных артериальной гипертензией. Что же касается методик медикаментозной борьбы с патологической зависимостью, на сегодняшний день не удалось продемонстрировать уменьшение частоты летальных исходов и показателей распространенности патологических состояний, обусловленных наличием патологической зависимости. При этом необходимо принимать во внимание, что внедрение соответствующих методик в клиническую практику было осуществлено менее чем 20 лет назад.

По всей видимости, сложившуюся картину не изменит даже использование нового препарата для борьбы с патологической зависимостью – вигабатрина (торговое название – «Сабрил»). Третья фаза клинических испытаний (использование в группах пациентов с патологической зависимостью) «Сабрила» была проведена FDA в 2008 году. Было продемонстрировано, что вигабатрин снижает кокаиновую и метамфетаминую зависимость; в ближайшем будущем планируется изучение эффектов данного препарата при алкогольной зависимости. В рамках

исследования вигабатрина с целью лечения эпилепсии было отмечено, что использование данного препарата характеризуется недопустимо высокой частотой токсических проявлений по отношению к зрительному нерву. У 30 – 60 % пациентов, получавших вигабатрин, в конечном итоге возникало необратимое концентрическое сужение полей зрения.

Учитывая зафиксированные случаи токсичности вигабатрина по отношению к зрительному нерву, а также отсутствие неоспоримых доказательств эффективности данного препарата, я никогда бы не стал принимать это лекарство для борьбы с алкоголизмом, даже если бы у меня не было выбора. Как врач, я не стал бы подвергать здоровье пациента необоснованному риску при наличии такого эффективного альтернативного варианта, как баклофен (безопасность этого препарата не вызывает сомнений вот уже на протяжении более чем 40 лет).

События последних лет лишний раз подтверждают то, что после появления нового лекарственного препарата на фармацевтическом рынке первые пациенты, получающие данный препарат, подвергаются серьезному риску. Эти слова подтверждаются печальным опытом применения противовоспалительного средства Виокс. Данный препарат появился на фармацевтическом рынке в 1999 году и назначался пациентам повсеместно. Однако, по результатам статистического анализа FDA за 1999 – 2004 годы, было отмечено, что использование Виокса стало причиной 27785 летальных исходов и осложнений со стороны сердца, что послужило достаточным основанием для отказа от применения данного препарата в клинической практике.

Согласно последним данным, серьезные побочные эффекты наблюдаются при применении двух недавно появившихся на фармацевтическом рынке препаратов для отказа от курения, римонабанта (торговое название – «Акомплия») и варениклина (торговое название – «Чантисс»). По предварительным сведениям, римонабант усиливает депрессию, а варениклин (данные FDA за 2008 год) увеличивает риск суицида в два раза.

Нам необходимо пересмотреть понимание состояния ремиссии при патологической зависимости. Согласно существующему на сегодняшний день определению DSM-IV, о полной ремиссии можно говорить при сохранении достигнутого эффекта (отсутствие потребности в веществе, вызывающем патологическую зависимость) в течение 12 месяцев, вне зависимости от наличия патологической тяги и навязчивых мыслей в рамках стремления к веществу, вызывающему патологическую зависимость.

Другими словами, у пациента могут сохраняться первичные симптомы патологической зависимости (если рассматривать с подобных позиций другие заболевания и патологические состояния, то о полной ремиссии не может быть и речи). Тем не менее, согласно конституции Всемирной Организации Здравоохранения, утвержденной в 1948 году, здоровье определяется как состояние, характеризующееся не только отсутствием заболеваний или патологических состояний, но и сопровождающееся эмоциональным благополучием человека.

Даже при наилучшем раскладе, применение препаратов (таких как налтрексон, акампрозат и топирамат) в рамках борьбы с патологической зависимостью не позволяет почувствовать человеку, что он здоров. Во многих случаях, несмотря на лечение, людям приходится ежедневно бороться с патологической тягой к определенному веществу, подавлять навязчивые мысли и соответствующее поведение, что сопровождается риском возникновения дезадаптации (возвращение к использованию вещества, вызывающего привыкание) и смерти. Помимо всего прочего, данные препараты не позволяют устранить явления дисфории, в частности, волнение и депрессию, что создает условия для формирования патологической зависимости у многих людей. С точки зрения соответствия определению здоровья ВОЗ, препараты уменьшают выраженность патологической зависимости, не устраняя ее полностью, а также не позволяют купировать явления хронической дисфории.

Из всех препаратов, используемых на сегодняшний день для лечения патологической зависимости, лишь баклофен подавляет (не уменьшает, а

именно подавляет) мотивацию к употреблению алкоголя, кокаина, героина, никотина и амфетамина (доказано в экспериментах на животных). Уникальность баклофена (как средства для лечения патологической зависимости) также состоит в том, что данный препарат уменьшает выраженность дисфории у человека.

Как ранее было отмечено, в 2003 году я подчеркивал, что дозо-зависимая способность баклофена к угнетению мотивации подопытных животных к использованию веществ, вызывающих привыкание, может быть использована для лечения людей с признаками патологической зависимости. Также я говорил о том, что одним из преимуществ использования баклофена является способность данного препарата к улучшению психического состояния пациентов за счет уменьшения волнения (ажитации). Все вышеупомянутые эффекты я почувствовал на себе, принимая баклофен в высоких дозах. В своей работе «Полное и пролонгированное угнетение симптоматики и последствий алкогольной зависимости при применении высоких доз баклофена: отчет об истории болезни врача» я изложил признаки успешности эксперимента, обосновал необходимость в проведении рандомизированных исследований высокодозных режимов баклофена и предложил новую схему лечения патологической зависимости. Данная схема, выражающаяся в принципе «интегрированное лечение и налаживание эмоционального состояния пациента», заключается в «угнетении симптомов патологической тяги к веществу, в сочетании со снятием сопутствующего волнения». В более обобщенном виде, схема заключается в «блокаде клинической экспрессии симптомов патологической зависимости в сочетании с одновременным уменьшением выраженности дисфории» (полная версия отчета представлена в Приложении).

В конечном итоге, после опубликования статей в медицинских журналах и после непосредственного общения с членами Сообщества по изучению и лечению патологической зависимости, я пришел к выводу, что препараты, используемые для лечения патологической зависимости, должны

подразделяться на препараты, уменьшающие патологическую тягу (CRA-препараты) и препараты, подавляющие патологическую тягу (CSA-препараты). Использование CRA-препаратов, включая низкодозовые режимы баклофена, не позволяет пациентам приблизиться к порогу истинной ремиссии. При этом сохраняются все проявления болезни, в отличие от высокодозных режимов баклофена, позволивших мне излечиться от алкоголизма и избавиться от всех симптомов и последствий данного патологического состояния.

Таким образом, высокодозный режим баклофена является единственным представителем группы CSA-препаратов, в связи с чем очевидна необходимость в поиске и изучении лекарственных средств с аналогичным механизмом действия. Необходимо заметить, что ни одно лекарственное средство не обладает универсальной эффективностью для всех пациентов, и баклофен, конечно же, не является исключением.

В феврале 2008 года я с интересом прочитал обзор статьи Джорджа Д.Т. (George D.T.) в журнале Science под названием «Антагонизм рецепторов нейрокинина-I как возможный механизм лечения алкоголизма». Согласно данным, опубликованным в данном обзоре, «препарат LY686017 [препарат, разработанный Эли Лили (Eli Lilly)], угнетал тягу лиц к алкоголю, улучшал психологическое состояние [и] уменьшал выраженность патологической тяги при наличии возможности употребления алкоголя». В комментариях к данной статье главный автор, доктор Маркус Хейлиг (Dr. Markus Heilig), клинический директор Национального Института по изучению Злоупотребления Алкоголем и Алкоголизма (National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism), отметил, что использование препарата LY686017 является «принципиально новым подходом к лечению алкоголизма», поскольку при этом снимается «ажитация, которая заставляет многих алкоголиков при первой же возможности добраться до бутылки».⁵

В отличие от краткого обзора, в самой статье попросту сказано, что в

рамках проведенного исследования препарат LY686017 лишь уменьшал выраженность патологической тяги к алкоголю, в отличие от высокодозных режимов баклофена. На момент окончания исследования у пациентов все еще отмечалось наличие персистирующей патологической тяги к алкоголю (выраженность данной тяги измерялась по соответствующим стандартным шкалам). Меня несколько огорчили неточности в описании свойств препарата LY686017. В данной связи стоит отметить, что, согласно Американскому словарю Херитидж (The American Heritage Dictionary), выражение «подавить что-либо» означает устранить все проявления определенного фактора и обеспечить полный контроль над этим фактором, а не уменьшить влияние данного фактора; в других словарях приводятся аналогичные определения. Как бы то ни было, краткий обзор статьи лишней раз подчеркивает необходимость в создании лекарственных средств, направленных на борьбу с патологической зависимостью и способных к уменьшению выраженности дисфории.

Я был бы искренне рад, если бы, помимо баклофена, в повседневной клинической практике стали бы использоваться другие препараты, подавляющие патологическую тягу, безопасные при продолжительном применении так же, как и баклофен. Тем временем, баклофен продолжает оставаться основой всех терапевтических режимов при лечении патологической зависимости. Доступные на сегодняшний день данные говорят как о безопасности, так и об эффективности продолжительных курсов баклофена. В конце 2007 года Джованни Аддолорато (Giovanni Addolorato) и др. опубликовали в журнале «The Lancet» данные о том, что баклофен в низких дозах может безопасно использоваться в группах пациентов, у которых на фоне выраженного злоупотребления алкоголем почти развились цирротические изменения печени.⁶

Я уже затрагивал тему безопасности использования пероральных высокодозных режимов баклофена в неврологии с середины 1960-х в дозах до 300 мг/сут (десятикратная доза, используемая для лечения пациентов, сильно злоупотребляющих алкоголем). Уже после того, как я опубликовал

отчет о собственной истории болезни, я выяснил, что пероральные высокодозные режимы баклофена использовались с достаточно высокой безопасностью не только для лечения взрослых субъектов, но также и в группах детей и подростков. В рамках исследования с последующим динамическим наблюдением продолжительностью 8 лет (на базе Медицинского Центра Университета Колумбии (Columbia University Medical Center)) лечение баклофеном детей и подростков с нарушениями походки начиналось с доз 40 мг/сут и достигало 180 мг/сут. При этом значимых побочных эффектов и патологических проявлений, которые бы ограничивали применение баклофена, не наблюдалось.⁷

На протяжении последних двадцати лет специалисты, занимавшиеся изучением патологической зависимости, считали оптимальным применение баклофена в дозах 30 мг/сут при лечении алкоголизма и 60 мг/сут. Данные дозы также могут быть представлены как, соответственно, 0,5 мг и 1 мг в пересчете на 1 кг веса среднестатистического взрослого здорового мужчины. В экспериментах на животных положительный эффект отмечался при применении 1 – 3 мг баклофена на килограмм массы тела в рамках лечения алкогольной зависимости и при применении 1 – 5 мг баклофена на килограмм массы тела в рамках лечения патологической зависимости от других веществ, вызывающих привыкание. В протоколе клинического исследования (в рамках которого лечение пациентов с алкогольной зависимостью осуществлялось с использованием максимальной допустимой дозы 30 мг/сут баклофена), проведенного Джованни Аддолорато и др. (Giovanni Addolorato et al.), было отмечено, что данная дозировка «обеспечивает минимально допустимую терапевтическую дозу, рекомендованную производителем препарата, что позволяет минимизировать побочные эффекты»⁸.

Сонливость и мышечная слабость являются двумя побочными эффектами, потенциально лимитирующими применение высокодозных режимов баклофена, однако указанные проявления характеризуются полной обратимостью и в большинстве случаев сохраняются в течение одного или двух

дней. На своем опыте я отмечал сонливость и связанный с этим дискомфорт при приеме баклофена в дозе 270 мг/сут, тогда как при использовании меньших доз выраженность сонливости была минимальной. При приеме баклофена в дозах от 120 до 160 миллиграммов в сутки сонливость меня не беспокоила. Кроме того, при приеме баклофена я не никогда не отмечал явлений мышечной слабости, вне зависимости от использовавшихся доз.

Хоть я и являюсь первым субъектом, у которого было официально отмечено полное подавление патологической зависимости на фоне приема баклофена, я далеко не уникален в своем роде. Помимо меня, в данную группу входят: пациент доктора Бакнема (Dr Bucknam), г-н А., а также пациент доктора Холлберга (Dr Hallberg); последний клинический случай был представлен доктором Холлбергом вниманию общественности и обсуждался в эфире Общественного Радио Миннесоты (Minnesota Public Radio). В июне 2007 года в *Журнале Клинической Психофармакологии (Journal of Clinical Psychopharmacology)* Роберта Аджабьо и др. (Roberta Agabio et al.) приводят описание клинического случая пациента с алкогольной зависимостью, у которого удалось подавить патологическую тягу к алкоголю путем применения всего лишь 75 миллиграммов баклофена в сутки. Мой друг, доктор Рено де Беарепьер (Dr Renaud de Beaurepaire), работающий в Госпитале Поля Жиро (Hopital Paul Guiraud) в Париже, имеет успешный опыт лечения двух пациентов, страдавших алкогольной зависимостью. Традиционные методики лечения в данных случаях оказались неэффективными, однако применение высокодозных режимов баклофена позволило добиться желаемого эффекта.

В Женеве доктор Паскаль Гаше (Dr Pascal Gache) предпринял попытку лечения семнадцати пациентов, страдающих алкогольной зависимостью, путем проведения перорального высокодозного курса баклофена. За 12 пациентами осуществлялось динамическое наблюдение в течение одного года. В данной группе два пациента, получавшие баклофен в высоких дозах, прекратили контактировать с лечащим врачом (частично из-за недостаточно сильной мотивации контролировать свою патологическую тягу к алкоголю). Десять

пациентов прошли лечение в полном объеме, и у девяти из них, получавших баклофен в дозах от 75 до 300 мг/сут (именно данный диапазон доз был признан неврологами безопасным в 1960-х годах), было отмечено снижение патологической тяги к алкоголю и исчезновение других симптомов алкоголизма.

Примечательно то, что у девяти из десяти пациентов, получивших лечение баклофеном в полном объеме, не наблюдалось сохранения сонливости или других побочных эффектов, доставляющих дискомфорт. Аналогичные результаты не удалось продемонстрировать ни в группе плацебо, ни при применении каких бы то ни было других препаратов. И, как и в моем случае, у всех данных пациентов патологическая тяга к алкоголю была подавлена в течение всего лишь нескольких недель. Таким образом, можно определенно говорить о том, что баклофен в высоких дозах обладает способностью к быстрому достижению основного терапевтического эффекта – подавления алкогольной зависимости.

В данной связи необходимо отметить тот факт, что пациенты зачастую прекращают прием налтрексона, акампрозата и топирамата, поскольку такое лечение обычно малоэффективно. В связи с проблемой низкой приверженности пациентов к пероральному приему налтрексона возникла необходимость в разработке инъекционных форм данного препарата. В отличие от налтрексона, преимуществом терапии с использованием баклофена является то, что эффект от лечения наступает незамедлительно и проявляется в виде расслабленности мышц и улучшения самочувствия. Данный фактор предопределяет высокую приверженность пациентов к лечению баклофеном.

Однажды, когда я был в Париже, ко мне на прием пришла одна из пациенток доктора Гаше, ранее страдавшая алкогольной зависимостью и показавшая ему статью «Вершина Здоровья» (“Top Sante”). Она сказала: «Не могу поверить в то, что со мной произошло», и спросила: «Можно, я буду называть Вас Зигмунд?»

Я поинтересовался: «Почему Зигмунд?»

«В честь Зигмунда Фрейда».

«Ну, вообще-то, я не являюсь поклонником его таланта, так что лучше называйте меня Оливер».

Она сказала: «Люди со всего мира приезжали в Вену для того, чтобы встретиться с Зигмундом Фрейдом. Мне, для того, чтобы попасть к Вам на прием, пришлось ехать в Париж. С ужасом вспоминаю те дни. Бесконечные курсы реабилитации... Жизнь проходила мимо меня... Я не могла быть нормальной матерью. Теперь все по-другому».

Не представляете, как мне было приятно общаться с этой пациенткой и слышать эти слова. То же самое могу сказать и об общении с г-ном А. и его женой, которые пришли ко мне на прием, когда летом 2007 года проводили свой отпуск в Париже. Опубликовав в Интернете историю собственной болезни, я надеюсь получить не только анонимные комментарии, но и отклики конкретных пациентов, которым также помог баклофен, назначенный врачами с целью лечения патологической зависимости.

В Феврале 2008 года на мой электронный почтовый ящик пришло письмо под названием «Алкоголизм и баклофен. Трезвость вот уже в течение 21 месяца [...] Спасибо за спасение моей жизни!!!» Это была женщина из Монтаны, которая впервые написала мне по электронной почте в октябре 2006 года. Тогда она писала:

Я – женщина 47 лет... большую часть своей взрослой жизни я страдаю от алкогольной зависимости. Я вступила в Общество Анонимных Алкоголиков, ходила на тысячи встреч, прошла в общей сложности 9 стационарных и амбулаторных курсов реабилитации.

Я была на приеме у многих врачей, консультантов, психологов, а эффекта от этого не было никакого. Рецидивы возникали вновь и вновь...

Все эти годы были наполнены чувством стыда, отвращения к самой себе и суицидальными мыслями. Я на самом деле думала, что схожу с ума – не говоря уже о потере семьи, друзей, работы и ощущения себя как личности.

В глубине души я знала, что должен быть способ борьбы с моим

заболеванием, однако я не знала, в каком направлении идти... Много раз у меня возникало желание сказать своим сыновьям: «Быть может, я уже не доживу до тех времен, но рано или поздно ученые выяснят, что алкоголизм – это нечто большее, чем просто психо-социальное заболевание».

В конечном итоге я переборола себя и записалась на прием к неврологу... В ночь перед тем днем, на который я была назначена, мой муж сидел в Интернете и наткнулся на историю Вашей болезни.

Короче говоря, невролог рекомендовал мне принимать баклофен, что я и начала постепенно делать... Сейчас принимаю 60 мг препарата три раза в день... Счастлива сообщить Вам, что я не злоупотребляю алкоголем вот уже в течение шести месяцев!! Рецидив случился лишь однажды, в связи с чем я прошла 6-месячный курс реабилитации, как в 1993 году.

В ответном письме я поздравил женщину и сердечно поблагодарил ее за то, что она поделилась со мной своей историей. Я попросил ее оставаться на связи, однако по причине технической неисправности мне не удалось прочитать ее следующее письмо, датированное январем 2007 года; в этом письме женщина сообщала об отличном самочувствии на фоне приема 180 миллиграммов баклофена в день. А затем, в феврале 2008 года, пришло письмо, название которого я уже цитировал. Меня искренне тронуло то, что женщину обеспокоило отсутствие ответа на письмо, датированное январем 2007 года, и она предположила, что у меня случился рецидив вследствие прекращения приема баклофена. Я незамедлительно ответил и успокоил ее, что я продолжаю принимать баклофен и свободен от алкогольной зависимости.

Точный механизм того, как именно баклофен обеспечивает подавление патологической тяги к алкоголю и устраняет явления дисфории, еще предстоит установить в рамках последующих исследований. Однако ключевые аспекты известны уже сейчас. Баклофен воздействует на такие нейромедиаторы, как дофамин, гамма-аминобутиратная кислота (ГАМК) и глутамат. В частности, под действием баклофена увеличивается активность ГАМК, а также

уменьшается концентрация глутамата; благодаря указанным эффектам происходит уменьшение концентрации дофамина.⁹ Таким образом, мотивационно-поведенческие механизмы, регулируемые центральной нервной системой, также изменяются.

Высвобождение дофамина может провоцироваться приемом целого ряда веществ. В 2003 году в журнале «Синапс» (ведущий журнал по неврологии) была опубликована статья, в которой исследователи сообщают о том, что баклофен в экспериментах на животных «в зависимости от терапевтической дозы обладает способностью к угнетению никотин-, морфин- и кокаин-ассоциированной активации высвобождения дофамина». Заключение, сделанное в кратком обзоре статьи, звучит следующим образом: «Принимая во внимание полученные нами данные, а также данные предыдущих исследований, в которых была продемонстрирована способность баклофена к модулированию дофаминергической передачи, можно сделать вывод о том, что баклофен может быть использован в качестве пробного фармакотерапевтического средства для лечения патологической зависимости от широкого спектра веществ».¹⁰ (На научном жаргоне, «пробный» означает скорее «вероятный», чем «предлагаемый» или «рекомендованный»).

Помимо того, что в экспериментах на животных была подтверждена способность баклофена к дозо-зависимому подавлению мотивации к приему алкоголя, кокаина, героина, никотина и амфетамина, также были проведены рандомизированные клинические исследования, которые подтвердили, что низкие дозы баклофена уменьшают патологическую тягу человека к кокаину и опиатам. Кроме того, результаты открытого клинического исследования свидетельствуют о том, что низкие дозы баклофена уменьшают патологическую тягу человека к перееданию и булимии. Как я уже отмечал в своей статье «Алкоголь и алкоголизм», полученные результаты дают вполне достаточное основание для того, чтобы эффект подавления патологической тяги на фоне приема баклофена использовался при лечении не только алкогольной зависимости, но и других типов зависимости у человека. В

частности, целесообразно проведение рандомизированных клинических исследований с целью изучения возможности применения высокодозных режимов баклофена для лечения различных типов немедикаментозной патологической зависимости, в частности, для борьбы с курением.

Многие препараты, обладающие седативно-гипнотическим эффектом, воздействуют на нейромедиаторную передачу ГАМК. Особенностью баклофена, в отличие от других препаратов, является то, что он воздействует не на ГАМК_A-, а на ГАМК_B-рецепторы. Такие вещества, как алкоголь, барбитураты, топирамат, вигабатрин и бензоаты группы Валия обладают тропностью именно к ГАМК_A-рецепторам. Помимо баклофена, единственным веществом, обладающим доказанным свойством воздействия на ГАМК_B-рецепторы, является гамма-гидроксibuтират (ГГБ).

В норме ГГБ образуется в небольших количествах в организме человека и многих других живых существ. Натуральный или эндогенный ГГБ воздействует на различные участки головного мозга, причем эффекты вещества реализуются опосредованно через специфический, недавно открытый, ГГБ-рецептор. Синтетический или экзогенный ГГБ на протяжении нескольких лет широко использовался в Европе в педиатрической практике в качестве анестетика, а также в общей практике в качестве снотворного препарата. В настоящее время данное вещество входит в состав препарата под названием Алковер, использующегося в Италии для лечения алкоголизма. Тем не менее, в других странах применение данного препарата находится под жестким контролем в связи со способностью Алковера вызывать привыкание. Таким образом, многие врачи выбирают данный препарат только лишь при неэффективности прочих средств.

Небольшие концентрации эндогенного ГГБ играют, по всей видимости, исключительно важную роль в организме человека. В настоящее время данная роль пока еще не изучена, однако, как мне кажется, ключевыми являются седативно-гипнотические эффекты ГГБ, позволяющие организму расслабиться и быстрее восстановиться от стресса. В недавно опубликованной мной статье

«Алкоголь и алкоголизм» (см. приложение) я утверждал, что недостаточность ГГБ может подавлять патологическую зависимость за счет воздействия на ГАМК_B-опосредованный дисфорический синдром. Таким образом, при дефиците ГГБ наблюдается уменьшение выраженности седативного эффекта, что автоматически сопровождается волнением (ажитацией), гипертонусом мышц, бессонницей и/или депрессией. Именно поэтому у человека появляется патологическая тяга к алкоголю и другим веществам, чтобы «скорректировать» чувство дискомфорта. Тот факт, что седативно-гипнотические эффекты ГГБ реализуются опосредованно через систему ГАМК_B-рецепторов, служит объяснением тому, почему баклофен (единственное известное на сегодняшний день вещество, воздействующее на данный рецептор) может быть так эффективен при лечении патологической зависимости и ассоциированной дисфории. После того, как данная статья была опубликована, специалисты, занимавшиеся исследованием ГГБ – Фабио Капуто (Fabio Caputo), Джордж Куб (George Koob), Мишель Ле Моал (Michel Le Moal), Джерри Познер (Jerry Posner) и Дейв Робертс (Dave Roberts) уведомили меня, что идея, освещенная мной, весьма интересна и заслуживает дальнейшей разработки.

Кроме того, в статье, опубликованной в *Американском журнале алкогольной и наркотической зависимости (The American Journal of Drug and Alcohol Abuse)*, в ответ на статью Фелисе Нава и др. (Felice Nava et al.) об использовании ГГБ при лечении алкоголизма, я обсудил значимость недостаточности ГГБ при развитии алкогольной зависимости (см. Приложение).

В ответ на мою статью, д-р Нава от имени своих соавторов, в числе которых был и Жан Луиджи Гесса (Gian Luigi Gessa) – всемирно известное имя в сферах лечения патологической зависимости и исследования ГГБ, баклофена и прочих средств – назвали мой комментарий «правомочным». Он писал: «В свете ... доказанной способности ГГБ и баклофена воздействовать на систему ГАМК_B-рецепторов и учитывая результаты недавно проведенной работы, д-р Амейсен (Dr. Ameisen) прав, говоря о том, что алкоголизм может представлять

собой заболевание, характеризующееся недостаточностью ГГБ в головном мозге... Кроме того, поскольку было экспериментально доказано, что прием баклофена способствует подавлению патологической зависимости человека и животных от алкоголя и ряда других веществ, можно сделать предположение об исключительной роли эндогенного ГГБ в патогенезе не только алкоголизма, но и многих других видов патологической зависимости». В заключение д-р Нава отметил: «Если гипотеза д-ра Амейсена будет подтверждена, то это будет способствовать переоценке роли эндогенного ГГБ». Что-то похожее в медицине наблюдалось в 1960-х годах, когда Генри Лаборит (Henri Laborit) начал изучать ГГБ в связи с ГАМК.^{II}

Как я уже ранее отмечал, баклофен сразу же приковал мое внимание, поскольку на примере своего собственного опыта я был убежден, что важным симптомом ажитации при алкогольной зависимости был повышенный тонус мышц, мотивирующий патологическую тягу к алкоголю. Данные, накапливаемые в ходе исследовательской работы, проводимой в последнее время, объясняют то, почему ГАМК_B-опосредованная способность к расслаблению скелетной мускулатуры имеет настолько большой потенциал в лечении патологической зависимости.

В последнее время все большее внимание исследователей вызывает эпифиз (или миндалина) – часть лимбической системы головного мозга, отвечающая за процессы физических ощущений, чувств и эмоций. Именно в данной области головного мозга процессы нейромедиаторной передачи протекают с наибольшей интенсивностью. Было доказано, что эпифиз отвечает за возникновение ощущения взволнованности (ажитации). Нейросциентолог Антонио Дамазियो (Antonio Damasio) и его коллеги в Университете Иова, а также в Университете Южной Калифорнии детально изучили роль островковой области головного мозга (находится по соседству с эпифизом и также входит в состав лимбической системы). Островковая часть головного мозга играет определяющую роль в процессах интеграции чувств и желаний, в том числе, патологической тяги, обеспечивая осознанность этих ощущений. В начале 2007

года четыре коллеги Профессора Дамазио – нейробиологи Антуан Бехара (Antoine Bechara), Хана Дамазио (Hanna Damasio), Назир Накви (Nasir Naqvi) и Дэвид Рудрауф (David Rudrauf) опубликовали в журнале «Science» статью, в которой говорится о том, что при повреждениях островковой области головного мозга у курильщиков пропадает соответствующая патологическая зависимость.¹²

Когда информация, посвященная островковой части головного мозга, была опубликована в журнале «Science», я был в Нью-Йорке и решал вопросы, связанные с выходом в свет данной книги; по случайности обнаружилось, что у меня и у Антонио Дамазио один и тот же литературный агент. Профессор Дамазио в тот момент также находился в Нью-Йорке, и нам удалось встретиться и поговорить. Прочитав мою историю болезни, профессор Дамазио сказал с улыбкой: «Пожалуй, Ваш метод лучше, чем наш. Вы подавляете патологическую тягу при помощи препарата. А инсульт для достижения аналогичной цели отнюдь не лучшее средство».

Он продолжил: «У меня есть кое-какие соображения относительно того, каким образом работает баклофен».

Я ответил: «У меня также есть мысли по данному вопросу».

«И что же Вы думаете на сей счет?», – спросил профессор Дамазио.

Я ответил: «Баклофен является мышечным релаксантом, и я уверен, что мышцы играют прямую роль в реализации проявлений патологической зависимости».

Профессор Дамазио сказал: «Думаю, Вы правы. Нейроны островковой части головного мозга являются преимущественно двигательными и контролируют работу мышц».

Таким образом, цепь патологических изменений и соответствующих проявлений в организме, вследствие чего развиваются дисфория, агитация, депрессия и патологическая тяга, выглядит примерно таким образом: Нарушение нейромедиаторной передачи – Изменение перцепции мышц – Как следствие, изменение эмоций и мыслей. Для того, чтобы успешно бороться с

дисфорией и патологической зависимостью, целесообразно воздействовать на первый компонент указанной цепи.

Как я уже говорил, нам еще предстоит многое узнать о баклофене, причем сведения, которыми мы уже обладаем, являются достаточным основанием для тщательного изучения свойств данного препарата, в том числе, как средства борьбы с патологической зависимостью в рамках рандомизированных клинических исследований.

В начале 2008 года со мной связался профессор Томас Папо (Thomas Papo), являющийся председателем департамента медицины в Госпитале Бичата (Bichat Hospital) – одной из баз подготовки специалистов в структуре Парижского Университета. Профессор Папо сказал, что узнал о моей работе от д-ра Катрин Де Анджелис (Dr Catherine De Angelis), главного редактора журнала *JAMA*, в котором были опубликованы две моих статьи, посвященные патологической зависимости. Профессор Папо предложил мне прочитать в Госпитале Бичата лекцию на тему «Алкоголизм: новый подход к лечению».

Примерно в то же время (несколько позже, весной этого же года) профессор Антуан Хаденге (Antoine Hadengue), глава гастроэнтерологических и гепатологических Университетских Госпиталей Женевы, пригласил меня прочитать курс лекций, посвященных баклофену. Кроме того, Джордж Куб попросил меня оказать консультативную помощь в Калифорнийском Университете Сан-Диего, где он со своим коллегой собирался провести проспективные клинические исследования баклофена. Я с удовольствием принял поступившие предложения и был рад, что удостоился такой чести.

Постепенно все большее внимание исследователей приковывается к применению различных дозирочных режимов баклофена, с того момента как в 1997 году Дейв Робертс опубликовал революционную статью, в которой было описано, что в экспериментах на животных баклофен оказался эффективным средством преодоления кокаиновой зависимости. Несмотря на определенные подвижки, я боюсь, что пройдет еще много времени, прежде чем будут проведены рандомизированные исследования высокодозных режимов

баклофена при лечении патологической зависимости у людей. Вполне возможно, что Джонатан Чик (Jonathan Chick) был прав, предупреждая меня о том, что новый терапевтический подход обычно берется на вооружение лишь последующим поколением исследователей и клиницистов.

Тем временем, мне непонятно, почему проводятся и планируются многочисленные клинические испытания налтрексона, акампрозата и топирамата в качестве средств для лечения патологической зависимости у людей – результаты данных исследований, мягко говоря, не впечатляют. Указанные препараты, вне зависимости от применяемой терапевтической дозы, не подавляют, а уменьшают выраженность симптомов и последствий патологической зависимости. Об этом же говорят и результаты экспериментов на животных: вне зависимости от применяемой терапевтической дозы, вигабатрин и ему подобные средства не подавляют, а всего лишь уменьшают патологическую тягу к веществам, вызывающим зависимость. В данной связи, нужно отметить, что разница между баклофеном (с одной стороны) и акампрозатом, налтрексоном, топираматом и вигабатрином (с другой стороны) состоит в том, что препараты из второй группы являются запатентованными (налтрексон для перорального применения доступен в качестве «женерика», однако инъекционные формы налтрексона запатентованы). Таким образом, фармацевтические компании охотно финансируют лишь нужные им клинические исследования, а медицинские представители с завидной регулярностью посещают лечебно-профилактические учреждения и проводят «разъяснительные» беседы с практикующими врачами (топирамат официально рекомендован FDA в качестве средства для лечения эпилепсии и назначается также при лечении алкоголизма).

На сегодняшний день баклофен является первым и единственным в своем роде препаратом, обладающим доказанной способностью к подавлению патологической зависимости от веществ, вызывающих привыкание. Данное свойство препарата было подтверждено как в экспериментах на животных, так и в рамках клинических исследований с участием людей. Если обобщить

данные о применении высокодозных режимов баклофена в рамках рандомизированных клинических исследований, то эффективность данного препарата как средства борьбы с алкогольной и прочей патологической зависимостью не вызывает сомнений. Проблема состоит в том, что финансирование почти всех клинических исследований, в рамках которых изучаются различные методики лечения патологической зависимости, осуществляется фармацевтическими компаниями, которые придерживаются принципов фармакоэкономической целесообразности и не намерены тратить деньги на изучение незапатентованных препаратов, таких как баклофен.

Теперь необходимо сказать несколько слов о неоднозначности анализа фармакоэкономической целесообразности в масштабах всего общества. Сумма, необходимая для проведения статистически значимого клинического исследования, в рамках которого бы изучалась эффективность высокодозных режимов баклофена при лечении алкогольной зависимости, составляет приблизительно полмиллиона долларов США. Данная сумма ничтожна в сравнении с теми суммами, которые тратятся правительствами разных стран и корпорациями на борьбу с алкоголизмом и его последствиями. Только в США злоупотребление алкоголем является причиной более 100000 смертей в год, что составляет примерно 270 смертей в день. В масштабах всего мира показатель ежегодной смертности населения в связи со злоупотреблением алкоголем выглядит еще более угрожающе – 2 млн. смертей в год. Если подходить к данному вопросу с финансовой стороны, то проблема выглядит также более чем серьезно. Финансовые потери в связи со злоупотреблением алкоголем и последствиями – невыход сотрудников на работу, госпитализации, реабилитационные курсы и прочее лечение – только лишь в США по предварительным оценкам достигают почти 200 миллиардов долларов. Аналогичные средства уходят и на борьбу с другими видами патологической зависимости.¹³

Когда я написал одному высокопоставленному лицу о необходимости изучения высокодозных режимов баклофена в рамках клинических

исследований под эгидой наиболее влиятельных правительственных организаций в области здравоохранения, он ответил: «Коммерческий успех предопределяется на молекулярном уровне, и у нас есть все необходимое для достижения поставленных целей». Другими словами, абсолютно неважно, каковы характеристики препаратов-«женериков», и сколько погибнет людей, пока ведется поиск достаточно эффективных препаратов, которые можно запатентовать.

В 2007 году, на конференции, посвященной лечению алкоголизма, в разговоре со всемирно известным специалистом в области клинических исследований, я вновь затронул тему необходимости проведения рандомизированного клинического исследования высокодозных режимов баклофена при лечении алкогольной зависимости. Он сказал, что должен подумать над данным вопросом, однако, по всей видимости, у него были и более важные дела. А затем, при повторном разговоре, он посмеялся и сказал: «В конце концов, это же не рак».

Когда он ушел, я искренне захотел, чтобы этот человек прошел то, через что пришлось пройти мне (эти бесконечные больницы и реабилитационные центры) несколько лет назад, когда алкогольная зависимость правила моей жизнью. Я помню крик отчаяния одной женщины, также находившейся на лечении по поводу алкогольной зависимости: «Боже, лучше бы у меня был рак груди! По крайней мере, меня бы навещали мои дети».

Ежегодно различные формы зависимости, как и различные формы рака, прямо или косвенно являются причинами смерти примерно одинакового числа людей (я уже не говорю о том факте, что рак во многих случаях обусловлен курением). По данным Института Здравоохранения имени Шнайдера Университета Брандейса (Brandeis University's Schneider Institute for Health Care), в среднем, одна из четырех смертей в США обусловлена последствиями алкогольной, табачной или наркотической зависимости. Что же касается влияния патологической зависимости на жизнь людей и их близких, то сравнение с онкологическим заболеванием в данном аспекте кажется, по

меньшей мере, абсурдным. Зачастую человек, страдающий патологической зависимостью, получает своего рода «клеймо» и перестает являться полноценной частью общества.

Рассматривание патологической зависимости с тех позиций, что это не полноценное заболевание, а всего лишь недостаток воли и расстройство психологического характера, также является несостоятельным. Люди, рассуждающие так, не имеют ни малейшего представления о том, что патологическая зависимость, точно так же, как онкологические заболевания, не подконтрольна разуму. Когда-то подобные «моральные» рассуждения велись и на тему онкологических заболеваний, до тех пор, пока наука постепенно не разрушила сложившиеся стереотипы, представив конкретные сведения. Точно так же, как и некоторые люди (вследствие нехватки позитивного мышления) упорно твердят о том, что рак – это неспособность организма к выживанию, другие (медики и обыватели) отказываются признать, что патологическая зависимость является самостоятельным биологическим заболеванием.

28 марта 2007 года сенатор Джозеф Байден (Joseph Biden) подписал указ, согласно которому патологическая зависимость была официально признана заболеванием. В соответствии с положениями указа, было запланировано переименовать Национальный Институт Наркотической Зависимости (National Institute on Drug Abuse) в Национальный Институт Заболеваний, сопровождающихся Патологической Зависимостью (National Institute on Diseases on Addiction), с сохранением аббревиатуры NIDA. По аналогии, Национальный Институт Лечения Алкогольной Зависимости (National Institute on Alcohol) должен был быть переименован в Национальный Институт Лечения Заболеваний и Патологических Состояний, обусловленных Алкогольной Зависимостью (National Institute on Alcohol Disorders and Health).

Многие ученые и практикующие врачи с одобрением восприняли данные перемены, принимая во внимание тот факт, что до 10 % населения планеты могут потенциально выработать патологическую зависимость от алкоголя, а у

многих других людей может развиваться патологическая зависимость к другим веществам, вызывающим привыкание. Стоит отметить, что данная цифра (10 %) была получена без учета тех людей, которые употребляют спиртные напитки и определенные вещества, однако пока не имеют патологической зависимости. Противники данных перемен аргументируют свою позицию тем, что подобные шаги приведут к тому, что лица, страдающие патологической зависимостью, будут ободрены и перестанут стыдиться своего поведения.

Признавая патологическую зависимость биологическим заболеванием, мы вовсе не принижаем значимость личной ответственности, мотивации и силы воли в процессе выздоровления. В частности, одним из обязательных условий для вступления пациента в терапевтическую группу Паскаля Гаше являлось желание самого пациента прекратить прием вещества, вызывающего привыкание и патологическую зависимость. Мне довелось пообщаться с несколькими людьми, имевшими патологическую зависимость от алкоголя, которые отказались от приема баклофена по той причине, что они не были достаточно мотивированными для того, чтобы прекратить злоупотребление алкоголем. Таким образом, об успешности лечения нельзя вести речь в тех случаях, когда пациент не понимает прелести освобождения от алкогольной зависимости и нормального самочувствия благодаря приему нужного препарата.

Стоит отметить, что имеются неоспоримые доказательства того, что при лечении патологической зависимости баклофеном или другими средствами, подавляющими патологическую тягу и мотивацию к приему вещества, вызывающего привыкание, не требуется прерывания реабилитационных курсов, 12-этапных программ (таких, как AA и NA) или курсов когнитивной поведенческой терапии. Напротив, в совокупности все данные компоненты лечения дают человеку шанс вернуться к полноценной жизни.

Печально осознавать, что частота рецидивов после проведения реабилитационных курсов крайне высока и достигает 90 процентов. Тоже самое можно сказать и о 12-этапных программах преодоления алкогольной

зависимости. На сегодняшний день не представляется возможным четко отследить частоту неудачных попыток преодоления алкогольной зависимости и поддержания пациентов в состоянии абстиненции при помощи участия в АА- и НА-программах и в группах когнитивной поведенческой терапии. Отчасти это объясняется тем, что чаще всего подобные программы используют принцип анонимности, вследствие чего получение информации о пациентах практически невозможно.¹⁴

Лишь сравнительно немногие люди с патологической зависимостью к определенным веществам принимают участие в 12-этапных программах или проходят стационарные или амбулаторные курсы реабилитации, и у еще меньшего числа пациентов удается добиться желаемого эффекта. Немаловажную роль также играет высокая стоимость многих стандартных методик лечения патологической зависимости.

Привлечение лиц, страдающих патологической зависимостью, к участию в реабилитационных курсах или амбулаторных программах создает оптимальные условия для индивидуального подбора врачом терапевтических доз баклофена или более новых препаратов, подавляющих патологическую тягу. Именно при условии комплексного подхода к лечению патологической зависимости мы можем надеяться на увеличение эффективности лечения, что автоматически будет сопровождаться ростом числа желающих принять участие в соответствующих программах и курсах.

Патологическая зависимость на самом деле является комплексным заболеванием, в структуре которого можно выделить биологический и небιологический компоненты. Тем не менее, отталкиваясь от собственного опыта, можно говорить о том, что схемы и модели, излагаемые в рамках АА-программы, на курсах когнитивной поведенческой терапии и на курсах реабилитации, зачастую не работают в реальной жизни. В моем случае решающий вклад в победу над патологической зависимостью внес баклофен, подавивший патологическую тягу к алкоголю и позволивший мне добиться контроля над чувством ажитации. Тем не менее, несмотря на титанические

усилия по поддержанию абстинентного состояния, у пациентов с патологической зависимостью в связи с непреодолимым чувством патологической тяги к веществу, вызывающему привыкание, периодически случаются рецидивы; данный сценарий скорее является правилом, чем исключением. Именно поэтому (а также в свете накопления неоспоримых научных подтверждений) неправомерно говорить о нехватке у таких людей силы воли, моральной выдержки и/или духовной стойкости.

Несмотря на то, что рандомизированное клиническое исследование дозозависимых эффектов баклофена еще не было проведено, я рекомендую всем врачам, занимающимся лечением патологической зависимости, назначать баклофен в случае неэффективности стандартных терапевтических методик. Приложение данной книги является своего рода отправной точкой как для врачей, так и для пациентов, поскольку в данном разделе приведены научные сведения, позволяющие предметно говорить о возможности применения в конкретно взятом клиническом случае. Д-р Маркус Хейлиг (Dr Markus Heilig), клинический директор Национального Института по изучению Злоупотребления Алкоголем и Алкоголизма (National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism) в составе Национальных Институтов Здравоохранения (NIH), писал мне: «Определенно, нет ничего криминального в том, что врачи будут назначать пациентам баклофен при неэффективности других средств для борьбы с патологической зависимостью».¹⁵

С целью сохранения общественного здоровья, а также от имени людей, страдающих патологической зависимостью, я призываю правительственные и неправительственные организации в области здравоохранения, официальные лица, политиков и всех сознательных граждан поддержать мое заявление о необходимости проведения полномасштабных рандомизированных клинических исследований высокодозных режимов баклофена. Недавним примером социальной активности перед лицом общей угрозы может являться разработка целого ряда антиретровирусных препаратов (средств для борьбы со СПИДом) в предельно сжатые сроки, что позволило уменьшить показатели

смертности и инвалидности от СПИДа. С такой же энергией и целеустремленностью нам следует взяться за спасение пациентов, страдающих патологической зависимостью, и их семей. Для проведения рандомизированных исследований, призванных оценить безопасность и эффективность баклофена как средства для подавления патологической тяги при медикаментозных и немедикаментозных формах патологической зависимости, не потребуется много времени, при условии должного подхода к этому, несомненно, важному делу.

В один из солнечных дней, незадолго до сдачи рукописи данной книги на редактирование в издательство, я пришел на кладбище Монтпарнас, где похоронены мои родители. Я часто иду туда в важные моменты жизни. Следуя еврейской традиции, я всегда приношу на могилы родителей несколько камней, которые нахожу во время прогулок в парке, по морскому побережью или в горах. И я мысленно общаюсь со своими родителями, говоря им о том, что все, наконец-то, в порядке, и что алкогольная зависимость навсегда ушла из моей жизни. А еще я рассказываю им о других людях, которым, как и мне, стало лучше благодаря баклофену.

В такие моменты меня переполняют чувства скорби, тоски по ним, а также близости к ним, причем эти чувства гармонично дополняют друг друга. Я не сожалею о чем-то конкретном. Чувствую лишь, как много было мною упущено из-за алкоголизма: разрушение семьи, в особенности, были омрачены последние годы жизни моей матери, разрушились отношения с дорогими мне людьми – Жан-Клодом и Евой, не состоялась моя личная жизнь и карьера кардиолога. Впрочем, ни одна человеческая жизнь не обходится без страданий, и все, что мы можем – извлечь опыт из пережитых потрясений.

Сейчас меня наполняет чувство не сожаления, а благодарности. Я от всего сердца говорю спасибо Жизни за своих родителей, всегда являвшимися для меня блестящим примером; за то, что я узнал о себе и об окружающих (проходя лечение в рамках АА-программы); за то, что мне были даны возможности расти и изменяться; за друзей, поддерживавших меня в течение

болезни, помогавших мне не отчаяться; за возможность наслаждаться музыкой и смехом, красотой и гармонией природы, вдохновлявшей меня на протяжении самых тяжелых отрезков моего пути; за баклофен; а также за благословенное окончание моей зависимости, в особенности, за свое воссоединение с Жан-Клодом и Евой и за обретение стабильности в личной жизни. В конце концов, я благодарю своих родителей за дарованную мне возможность стать врачом. Данная книга написана мной в честь своих родителей в благодарность за этот дар, а также призвана вдохновить людей, страдающих патологической зависимостью, к борьбе с этим злом.

Приложение

В данном приложении вниманию читателя представлены краткие обзоры и статьи, посвященные эффективности баклофена как средства для лечения патологической зависимости. История моей болезни является первым случаем полного подавления алкоголизма, описанным в медицинской литературе; два других случая также служат иллюстрациями дозо-зависимого подавления алкоголизма баклофеном. Три указанных клинических случая сопровождаются краткими обзорами и статьями по нескольким смежным тематикам: способность баклофена в низких дозах уменьшать агитацию и патологическую тягу к алкоголю; дозо-зависимое подавление баклофеном мотивации к приему кокаина, героина, алкоголя, никотина и амфетамина в экспериментах на животных; безопасность продолжительного применения высокодозных режимов баклофена в неврологической практике; преобладание фоновой агитации и нарушений в сфере настроения у субъектов, страдающих патологической зависимостью, что предопределяет необходимость использования таких препаратов, как баклофен, для коррекции дисфории при патологической зависимости. Кроме того, приводится объяснение гипотезы, согласно которой эффективность баклофена при патологической зависимости обусловлена тем, что данный препарат компенсирует дефицит ГГБ – вещества, в норме вырабатываемого в организме и играющего важную роль в нервно-

психических процессах.

Баклофен и полное подавление алкоголизма

История болезни I

Алкоголь и алкоголизм том 40, номер 2, стр. 147-150, 2005

Полное и пролонгированное подавление симптомов и последствий алкогольной зависимости благодаря применению высоких доз баклофена: история собственной болезни врача

Olivier Ameisen

Краткий обзор

Цели: Выяснить, сохраняется ли дозо-зависимый мотивационно-подавляющий эффект баклофена, продемонстрированный в экспериментах на животных, у человека; может ли баклофен использоваться для подавления патологической тяги к алкоголю и для поддержания абстинентного состояния у человека.

Методы: В неврологии высокодозные пероральные режимы баклофена используются с достаточно высокой безопасностью в дозировках до 300 мг/сут (в 10 раз превышает дозы, использующиеся в настоящее время для лечения пациентов с алкогольной зависимостью) для снятия спастических состояний, что позволяет избежать инвазивной терапии. Я – врач, страдающий алкогольной зависимостью в сочетании с фоновой ажитацией. Я самостоятельно решил принимать баклофен в высоких дозах, начиная с 30 мг/сут, повышая дозу на 20 мг каждый третий день и дополнительно принимая дозу 20 – 40 мг/сут при усилении патологической тяги к алкоголю.

Результаты: Патологическая тяга к алкоголю стала лучше поддаваться контролю. После достижения через 5 недель дозы, позволившей полностью подавить патологическую тягу к алкоголю – 270 мг/сут (3,6 мг/кг) – я полностью освободился от симптомов алкогольной зависимости и остаюсь в этом состоянии уже девять месяцев. Ажитация полностью контролируется. Явления сонливости исчезли при уменьшении дозы баклофена до 120 мг/сут

(данную дозу я принимаю уже девятый месяц).

Выводы: Высокодозный режим баклофена индуцировал полное и пролонгированное угнетение симптомов и последствий алкогольной зависимости, а также устранил явления ажитации. Данная терапевтическая модель интегрированного лечения и поддержания состояния абстиненции должна быть изучена в рамках рандомизированных исследований под контролем независимых медицинских организаций. Потенциально может быть разработана новая концепция лечения патологической зависимости: медикаментозно-индуцированное, дозо-зависимое, полное и пролонгированное подавление симптомов патологической зависимости от вещества, вызывающего привыкание, в сочетании с устранением фоновой ажитации.

Введение

Согласно существующим на сегодняшний день критериям, симптомы алкогольной зависимости (патологическая тяга к алкоголю, изменение модели поведения) определяются как хронические (Morse и Flavin 1992); современные терапевтические методики позволяют всего лишь уменьшить степень выраженности симптоматики, но не подавляют патологические проявления. Таким образом, при проведении медицинских исследований по данной тематике цель формулируется как «достижение абстинентного состояния, характеризующегося уменьшением выраженности патологической тяги к веществу, вызывающему привыкание» (Addolorato и др., 2000, 2002a; Pelc и др., 2002; Froehlich и др., 2003; Johnson и др., 2003, 2004).

Я – врач, у которого была диагностирована алкогольная зависимость с сопутствующей ажитацией (диагноз поставлен в соответствии с критериями четвертого издания Диагностического и статистического руководства по психическим заболеваниям – Американская Ассоциация Психиатров, 1994). Я был госпитализирован по экстренным показаниям, в связи с возникновением судорожного синдрома в период алкогольного делирия. Ажитация предшествовала развитию патологической зависимости.

Изначально я пытался придерживаться рекомендуемых дозировок

препаратов, используемых для индукции абстинентного состояния и для уменьшения патологической тяги к веществу, вызывающему привыкание (см «Пациент и Методы»). Мне удавалось достичь пролонгированных абстинентных состояний как с помощью, так и без помощи препаратов. Но я продолжал чувствовать патологическую тягу к алкоголю; также продолжало сохраняться патологическое поведение. Учитывая данные факторы, поддержание абстинентного состояния требовало ежедневного планирования своего поведения, а также постоянного напряжения внимания.

Баклофена является мощным агонистом рецепторов γ -аминомасляной кислоты (ГАМК_B) и применяется в клинической практике для купирования спастических состояний (Давыдов, 1985):

- i. Было продемонстрировано, что у пациентов, страдающих алкогольной зависимостью, низкодозные режимы баклофена – 30 мг/сут (примерно 0,5 мг/кг) эффективно индуцируют абстинентные состояния, уменьшают патологическую тягу к алкоголю. При этом побочных эффектов, лимитирующих использование подобных режимов баклофена, не наблюдалось (Addolorato и др., 2000, 2002a, b).
- ii. У экспериментальных крыс баклофен в 10-кратных дозах (5 мг/кг) подавлял патологическую зависимость от кокаина, алкоголя, героина, никотина и D-амфетамина (Roberts и Andrews, 1997; Shoaib, и др., 1998; Xi и Stein, 1999; Colombo и др., 2000, 2003; Fattore и др., 2002; Vrebner и др., 2004). Для каждого вещества, вызывающего привыкание и патологическую тягу, сохраняется дозо-зависимое действие баклофена. При алкогольной зависимости для достижения желаемого эффекта требуется использование баклофена в дозах до 3 мг/кг.
- iii. Высокодозные (270 мг/сут) пероральные пролонгированные режимы баклофена с достаточно высокой безопасностью применяются в неврологии при рассеянном склерозе для контроля

спастических явлений, а также для того, чтобы необоснованно не назначать инвазивную интратекальную терапию (Smith и др., 1991). Основываясь на опыте безопасного применения баклофена с 1967 года, неврологи при наличии соответствующих показаний (спастические состояния, трудно поддающиеся медикаментозному контролю) назначают баклофен в дозах до 300 мг/сут. Сонливость и/или мышечная слабость не являются факторами, лимитирующими использование баклофена в неврологической практике (John Schaefer, Cornell University Medical College, персональное общение по соответствующим вопросам). Описан случай, когда пациент выжил после существенного превышения предельно допустимых доз баклофена (пероральный прием 2 г препарата) (Gerkin и др., 1986).

Я действовал в соответствии с личным убеждением в том, что дозозависимые ингибирующие эффекты баклофена могут прослеживаться как в экспериментах на животных, так и при лечении людей. Таким образом, потенциально можно было бы, отталкиваясь от диапазона доз в экспериментах на животных, подобрать критическую дозу, позволяющую подавить патологическую тягу и мотивацию у алкоголиков, тем самым, снижая риск рецидивов.

Также имеется богатый опыт успешного применения баклофена при ажитации (Breslow и др., 1989; Drake и др., 2003); кроме того, было продемонстрировано, что баклофен способен купировать некоторые аффективные проявления у пациентов, страдающих алкоголизмом (Krupitsky и др., 1993; Addolorato и др., 2002a,b). При алкоголизме наиболее часто встречающимся сопутствующим расстройством является именно ажитация (Grant и др., 2004), причем необходимо отметить, что до настоящего времени не было получено убедительных доказательств эффективности других препаратов, используемых для лечения алкогольной зависимости (дисульфирам,

налтрексон, акампрозат или топирамат). Для уменьшения выраженности ажитации я использовал баклофен на протяжении более чем 1 года (2002 – 2003). Постепенно я дошел до дозировки 180 мг/сут, при которой отметил существенное улучшение самочувствия; тем не менее, данная дозировка не позволяла подавить патологическую тягу к алкоголю и исключить возникновение алкогольных рецидивов. Не будучи уверенным в безопасности более высоких дозировок, я продолжил принимать по 180 мг баклофена в сутки.

Проанализировав литературные данные, я пришел к выводу, что баклофен, фактически, является единственным препаратом, способным полностью подавлять патологическую тягу к алкоголю и одновременно устранять сопутствующую ажитацию. Несмотря на предостережения моих лечащих врачей, я принял решение использовать высокодозный режим баклофена – 300 мг/сут (4 мг/кг) в качестве максимальной ежедневной дозы, поскольку побочные эффекты не являлись лимитирующими.

Пациент и методы

На 9 января 2004 года я мог охарактеризовать свой статус следующим образом: «50-летний мужчина, представитель европеоидной расы, франко-американского происхождения, врач, страдающий алкогольной зависимостью в сочетании с фоновой ажитацией». Начиная с 1997 года, я многократно госпитализировался по экстренным показаниям в токсикологические отделения, проходил стационарные и амбулаторные курсы реабилитации. У меня не имеется медицинских осложнений, напрямую связанных с алкогольной зависимостью. В состоянии запоя я обычно выпивал примерно 750 мл шотландского виски. В состав назначенного мне лечения входили следующие препараты: 500 мг/сут дисульфирама (я продолжал злоупотреблять алкоголем, несмотря на лечение), затем – налтрексон (50 мг/сут в течение 12 – 18 месяцев), акампрозат (2 г/сут) и баклофен (180 мг/сут). После этого я в течение 3 месяцев принимал топирамат в дозе 300 мг/сут. Решение об отмене налтрексона и акампрозата было принято потому, что не наблюдалось каких-либо

терапевтических эффектов (сохранялась патологическая тяга к алкоголю, периодически случались рецидивы). В течение данного периода я чувствовал эффект только от когнитивной поведенческой терапии и от встреч анонимных алкоголиков в рамках АА-программы. В общей сложности, на протяжении 7 лет я ежегодно посещал около 700 собраний анонимных алкоголиков, в среднем, два раза в сутки.

Ажитация не проходила, несмотря на прием буспирона, специфических ингибиторов захвата серотонина, вальпроата и карбамазепина. В мае 2003 года, пытаясь, наконец, достигнуть состояния абстиненции, я самостоятельно начал принимать баклофен и топирамат, следуя ранее тестированным режимам (Johnson и др., 2003). Несмотря на наличие побочных эффектов от применения топирамата (нарушения речи и памяти), я в течение 3 месяцев продолжал принимать данный препарат. Топирамат оказался в конечном итоге неэффективным, поскольку не позволил мне уменьшить выраженность ажитации, и у меня возник очередной рецидив алкогольной зависимости (продолжительный запой).

9 января 2004 года, на первый же день после выхода из запоя, я принял решение о начале пероральной монотерапии на основе баклофена: 10 мг три раза в сутки (30 мг/сут), увеличивая дозу на 20 мг/сут каждые три дня. Также я дополнительно увеличивал дозу баклофена на 20 – 40 мг/сут при усилении патологической тяги к алкоголю, в моменты стресса и ажитации. Поскольку патологическая тяга к алкоголю усиливалась днем и в вечернее время суток, я неравномерно распределил дозировки: например, на 31-й день лечения (230 мг/сут) я принял утром 50 мг баклофена, а днем и вечером – по 90 мг.

В качестве первичных показателей результатов я использовал следующие критерии: продолжительность состояния абстиненции, личное ощущение безразличия к алкоголю (речь, взгляд, реакция на зрительные, слуховые и обонятельные стимулы в ресторанах) в любых обстоятельствах (стрессовые ситуации, ажитация), наличие патологической тяги к алкоголю, патологического поведения, в том числе, соответствующих снов.

В другую группу первичных показателей результатов я включил следующие критерии: личная оценка степени ажитации, тонус мышц, качество сна, общее самочувствие и побочные эффекты баклофена. На третий и пятый месяцы с момента начала лечения я сдавал кровь на анализы с целью оценки гематологических и биохимических параметров, включая активность печеночных ферментов.

Результаты

Я не употребляю спиртные напитки с 9 января 2004 года. Детоксикация сопровождалась менее выраженным дискомфортом, чем при применении бензодиазепинов. С 1-го же дня лечения существенно уменьшилась выраженность ажитации, равно как и мышечный гипертонус; я стал лучше высыпаться. При появлении осознанной патологической тяги к алкоголю я дополнительно увеличивал дозу баклофена на 20 – 40 мг/сут, что сопровождалось эффектом глубокого расслабления в течение часа, после чего появлялась сонливость. В течение фазы глубокого расслабления мне было гораздо легче, чем обычно, придерживаться методик, освоенных на курсах когнитивной поведенческой терапии и на собраниях анонимных алкоголиков; все это позволяло успешно бороться с патологической тягой к употреблению спиртных напитков. При появлении осознанной патологической тяги к алкоголю я достигал желаемого терапевтического эффекта в течение часа путем дополнительного увеличения дозы баклофена. Начиная с 15-го дня лечения, я перестал видеть сны, в которых я употребляю спиртные напитки (до этого обычно – более одного подобного сна в месяц). На 37-й день лечения (14 февраля 2004 года, дозировка баклофена – 270 мг/сут или 3,6 мг/кг) я впервые почувствовал отсутствие патологической тяги к алкоголю. Даже находясь в ресторане с друзьями, я никак не реагировал на людей, принимающих спиртные напитки. Такого прежде никогда не было. В дальнейшем я не стал увеличивать дозу баклофена в связи с явлениями сонливости; кроме того, не возникало также оснований для дополнительного увеличения дозы баклофена на 20 – 40 мг/сут. На протяжении 12-ти дней (дозировка баклофена – 270

мг/сут) я оставался абсолютно равнодушен к алкоголю. В данном состоянии я стал замечать некоторый дискомфорт в связи с наличием явлений сонливости, что подтолкнуло меня к постепенному уменьшению дозировки баклофена до 120 мг/сут (1,6 мг/кг) (Дни 49 – 63). Начиная с 63-го дня, я стабильно стал принимать скорректированные дозы баклофена, дополнительно увеличивая дозу баклофена на 40 мг/сут в стрессовых ситуациях. Явления сонливости полностью купировались, а мышечная слабость меня не беспокоила и прежде; других побочных эффектов и нежелательных проявлений отмечено не было. Каких-либо отклонений в анализах крови выявлено также не было.

В конце 9-го месяца лечения я почувствовал полное освобождение от симптомов алкогольной зависимости и был абсолютно равнодушен к алкоголю. Состояние абстиненции стало для меня абсолютно нормальным. Жизнь и мои мысли перестали вращаться вокруг алкоголя. Я начал строить личные и профессиональные планы, чего мне не удавалось делать ранее (вследствие своей неспособности преодолевать тягу к алкоголю). В соответствии с методиками, усвоенными в рамках когнитивной поведенческой терапии, я избегал мест, ситуаций, социальных условий и времяпрепровождения, когда мог бы возникнуть соблазн употребления алкоголя. Я перестал акцентировать свое внимание на прилавках со спиртными напитками в супермаркетах. Некоторые из стратегий защитного поведения были разработаны при содействии родственников и друзей.

Из моей жизни навсегда ушла боязнь повторного возникновения рецидивов или опасных ситуаций, в которых мог бы возникнуть соблазн употребления алкоголя. Наконец, я перестал себя чувствовать так, как будто болен тяжелым неизлечимым заболеванием, ставящим на мне клеймо.

Помимо всего прочего, в связи с исчезновением симптомов алкогольной зависимости, у меня нормализовались такие показатели психического здоровья, как самооценка и личностное самосознание.

Обсуждение

Нигде ранее в медицинской литературе, по статистическим данным

реабилитационных центров, программ анонимных алкоголиков и когнитивной поведенческой терапии я не встречал описание случаев полного подавления патологической тяги к алкоголю и купирования прочих симптомов и последствий алкогольной зависимости.

Таким образом, на примере своей собственной истории болезни, я привожу описание того, каким образом использование высокодозного режима баклофена позволило мне через 9 месяцев от начала лечения справиться со всеми проявлениями и последствиями алкогольной зависимости, а также с ажитацией. Хотелось бы подчеркнуть, что описание истории собственной болезни основано на «личной точке зрения», поскольку я не использовал специализированные шкалы для оценки выраженности патологической тяги, ажитации и депрессии.

Принципы подбора дозы для подавления симптоматики (SSD-дозы)

Патологическая тяга к алкоголю, а также другие симптомы алкогольной зависимости в моем случае исчезли при применении SSD-дозы, равной 270 мг/сут (в девять раз превышает дозы, использовавшиеся в рамках клинических исследований по изучению методик лечения алкогольной зависимости). Впоследствии я остановился на дозе 120 мг/сут (1,6 мг/кг), позволявшей контролировать выраженность ажитации и патологической тяги. Таким образом, получается, что поддерживающая доза баклофена существенно ниже, чем SSD-доза данного препарата. Подбор SSD-дозы баклофена в моем случае осуществлялся эмпирически. При условии проведения соответствующих клинических исследований, я убежден, что могут быть четко сформулированы клинические принципы подбора SSD-дозы (для полного освобождения человека от алкогольной зависимости, с учетом влияния мощнейших экзогенных стимулов) при помощи постоянного врачебного контроля процесса лечения и использования специализированных оценочных шкал. У меня не было никакого другого выбора, кроме как начать и продолжить увеличение доз баклофена под собственным контролем. Учитывая риски, которыми сопровождаются явления сонливости, возможная мышечная слабость и прочие

побочные эффекты баклофена, целесообразно провести клинические исследования, специально разработанные для разработки схем увеличения доз баклофена под жестким медицинским контролем.

Самочувствие, фоновые патологические изменения и приверженность лечению

В моем случае алкоголизм появился не на ровном месте: благоприятной почвой для развития данного заболевания являлась длительно существовавшая ажитация. Изначально я употреблял алкоголь для того, чтобы расслабиться, а затем сформировалась алкогольная зависимость. Существуют неопровержимые доказательства взаимосвязи между патологической зависимостью от веществ, вызывающих привыкание, и расстройствами в эмоционально-психической сфере (Grant и др., 2004). Устранение ажитации автоматически сопровождается нормализацией самочувствия, что исключает необходимость в дополнительном приеме алкоголя с целью поднятия настроения.

В недавно проведенном клиническом исследовании было доказано преимущество топирамата по сравнению с плацебо в плане улучшения качества жизни субъектов, страдающих алкогольной зависимостью (Johnson и др., 2004). Авторы делают акцент на том, что клинические эффекты (продолжительность наблюдения не выходит за рамки 12-недельного клинического исследования) отмечаются исключительно у пациентов с умеренно выраженной алкогольной зависимостью. В моем случае выраженность алкогольной зависимости и ажитации были гораздо более серьезными, что автоматически объясняет, почему у меня не отмечалось какого бы то ни было эффекта от приема топирамата.

В недавно проведенном мультицентровом клиническом исследовании было доказано преимущество ежемесячного внутримышечного введения депонируемого налтрексона по сравнению с пероральной формой данного препарата в плане увеличения частоты достижения абстинентных состояний у субъектов, страдающих алкогольной зависимостью (Kranzler и др., 2004). Ключевым моментом в данном исследовании, повлиявшим на результаты, стала

низкая приверженность пациентов к лечению на основе перорального нелтрексона. Налтрексон, равно как и дисульфирам, акампрозат и топирамат, не обладает способностью к эффективному уменьшению выраженности симптомов ажитации. Напротив, баклофен, благодаря дополнительному эффекту снятия ажитации, характеризуется увеличением приверженности пациентов и, по крайней мере, для меня является эффективным монотерапевтическим лечением.

Глубокое расслабление

В периоды усиления патологической тяги к алкоголю мне всегда было сложно использовать методики, усвоенные в рамках когнитивной поведенческой терапии, поскольку выраженная ажитация сильно мешала как следует сконцентрироваться. Напротив, подобных проблем не возникало при использовании тактики дополнительного увеличения дозы баклофена на 20 – 40 мг/сут в случае появления субъективного ощущения патологической тяги к алкоголю. Прием дополнительной дозы позволял уже в течение первого часа почувствовать эффект глубокого расслабления и лучше сконцентрироваться на использовании методик, усвоенных в рамках когнитивной поведенческой терапии и на встречах анонимных алкоголиков.

Толерантность

При продолжительном проведении (в течение нескольких лет) интратекальной терапии на основе баклофена (в неврологической практике для купирования спастических состояний) в редких случаях может встречаться состояние толерантности, требующее незначительной корректировки доз (Nielsen и др., 2002). Если даже в моем случае возникнут признаки толерантности к баклофену, то у меня еще имеется достаточный запас для безопасного увеличения дозировок до тех пор, пока не появятся другие препараты с доказанной клинической эффективностью.

Возможные механизмы действия баклофена

На сегодняшний день перспектива использования препаратов, облегчающих ГАМК-опосредованную нейромедиаторную передачу (баклофен,

топирамат), при лечении алкогольной и кокаиновой зависимости, выглядит более чем заманчивой (Addolorato и др., 2000, 2002a,b; Johnson и др., 2003, 2004; Shoptaw и др., 2003; Kampman и др., 2004). ГАМК-опосредованная нейромедиаторная передача играет важную роль в патофизиологии эмоционально-психических расстройств (Brambilla и др., 2003; Немеров, 2003). Вполне возможно, что подавление алкогольной зависимости на фоне приема баклофена обеспечивается именно за счет влияния данного препарата на систему ГАМК-опосредованной нейромедиаторной передачи. Как бы то ни было, не исключено, что при применении высокодозных режимов баклофена задействуются дополнительные механизмы. Недавно в ходе серии экспериментов у подопытных крыс с индуцированной алкогольной зависимостью были описаны модели поведения, напоминающие соответствующие характеристики и используемые в качестве диагностических критериев у людей (Deroche-Gamonet и др., 2004). Вполне возможно, что созданная биологическая модель позволит провести дальнейшее изучение механизмов, благодаря которым баклофен эффективен при алкогольной зависимости.

Долгосрочное лечение

В настоящее время я применяю баклофен, в первую очередь, для того, чтобы контролировать выраженность ажитации. Я даже мысленно не допускаю возможность того, что симптомы алкогольной зависимости могут появиться вновь, и стараюсь постепенно уменьшать дозы баклофена, будучи не в силах полностью отказаться от приема данного препарата. Если патологические симптомы все же появятся вновь, какова будет реакция моего сознания, оставшегося безразличным к алкоголю вот уже на протяжении нескольких месяцев? Верю, что та отсрочка, которую мне предоставил баклофен, будет использована учеными для исследования других подходов к лечению алкогольной зависимости (я говорю о когнитивной поведенческой терапии), и мне не придется ограничиться пожизненным приемом баклофена. Кроме того, модель пожизненного приема баклофена должна быть исследована в созданной

биологической модели алкогольной зависимости у крыс (Deroche-Gamonet и др., 2004).

Основным недостатком представленного Вашему вниманию описания моей истории болезни является то, что данный анализ не является клиническим исследованием. Тем не менее, следует внимательно отнестись к терапевтической концепции, основанной на блокировании проявления симптомов патологической зависимости от конкретного вещества в сочетании с одновременным снятием ажитации, что и сработало в моем случае. Вполне возможно, что имел место так называемый «эффект плацебо», однако я полагаю, что это не так, поскольку ни в одном из проведенных клинических исследований не наблюдалось настолько полного и пролонгированного эффекта. Естественно, эффективность высокодозных режимов баклофена должна быть исследована в рандомизированных клинических исследованиях в условиях жесткого врачебного контроля, после чего можно будет уже более предметно говорить о дозо-зависимом подавлении симптомов алкогольной зависимости.

Благодарность

За признание данного наблюдения (истории моей болезни) соответствующим всем нормам выражаю свою признательность д-ру Жан-Полю Дескомбею (Jean-Paul Descombey), бывшему заведующему психиатрическим отделением Парижского Госпиталя св. Анны и члену Административного Совета Французского Общества изучения Алкоголизма. Я лично знаю этого человека в течение последних 5 лет. Я утверждаю, что не имею финансовой или любой иной связи с любыми компаниями, продвигающими баклофен на фармацевтический рынок, а также не преследую какие-либо интересы.

Использованная литература

История болезни 2

Алкоголь и алкоголизм том 42, номер 2, стр. 158-160, 2007

Подавление симптомов алкогольной зависимости и патологической тяги к алкоголю благодаря применению высоких доз баклофена

William Bucknam

Краткий обзор

Цели: Провести дальнейшее изучение того, сохраняется ли дозо-зависимый мотивационно-подавляющий эффект баклофена, продемонстрированный в экспериментах на животных, у человека.

Методы: В исследовании участвовал пациент с алкогольной зависимостью, у которого не отмечалось как толерантности, так и эффекта от других методов лечения алкогольной зависимости; было принято решение о применении баклофена в дозировках до 140 мг/сут.

Результаты: У пациента было отмечено выраженное уменьшение патологической тяги к алкоголю, а также исчезновение патологической модели поведения.

Выводы: Высокодозный режим баклофена индуцировал полное и пролонгированное угнетение симптомов и последствий алкогольной зависимости.

Введение

На протяжении последних десяти лет ученым удалось понять многие аспекты нейробиологии, лежащие в основе алкогольной и наркотической зависимости. Как следствие, стали разрабатываться новые фармакотерапевтические методики, существенно улучшающие клинический исход у пациентов, ранее получавших стандартное лечение по поводу алкогольной зависимости (индивидуальная и/или групповая поддерживающая психотерапия, когнитивная поведенческая терапия; 12-этапные программы). На сегодняшний день разрешение FDA на применение в клинической практике для лечения алкогольной зависимости получили три препарата: дисульфирам, пероральная форма налтрексона, акампрозат. На очереди в данном списке инъекционно-суспензионная форма нелтрексона, разработанная совсем недавно и еще не прошедшая клинические испытания в полном объеме. Несмотря на то,

что Garbutt и др. (2005) свидетельствуют об уменьшении продолжительности запоев у лиц, страдающих алкогольной зависимостью и получающих инъекционную форму налтрексона, данный показатель не продолжал уменьшаться на протяжении достаточно продолжительного клинического исследования. Вполне возможно, данный факт обусловлен тем, что, как было многократно доказано, налтрексон никогда не обладал способностью полностью устранять патологическую тягу к алкоголю. В некоторых исследованиях было продемонстрировано, что патологическая тяга к алкоголю предопределяла поведенческую модель (Bottlender и Soyka, 2004). Патологическая тяга к алкоголю, как бы то ни было, остается слабовыраженной. Также нечетко сформулирована позиция по клинической оценке выраженности патологической тяги. Ранее, при проведении рандомизированных клинических исследований пероральной формы налтрексона (Balldin и др., 2003), топирамата (Johnson и др., 2003), баклофена в дозе 10 мг/сут (Addolorato и др., 2002) и акампрозата (Soyka и Chick, 2003) для оценки эффективности лечения в качестве ключевого критерия использовалось уменьшение продолжительности запоя.

В ходе серии экспериментов на специально созданной оценочной модели патологической тяги к алкоголю у подопытных животных (Koob, 2000) было продемонстрировано, что баклофен, являющийся агонистом ГАМК_B-рецепторов, в высоких дозах полностью подавляет мотивацию к употреблению алкоголя. Супрессивный эффект характеризуется дозо-зависимостью (Colombo и др., 2003). В экспериментах на крысах, у которых индуцировали патологическую зависимость от алкоголя, было продемонстрировано, что патологическая тяга к алкоголю также уменьшалась под действием акампрозата (Cowen и др., 2005). Как показали многочисленные исследования, налтрексон не подавляет, а всего лишь уменьшает патологическую тягу к алкоголю. Что касается топирамата, изучение данного препарата в экспериментах на животных не проводилось (Ameisen, 2005a).

Согласно имеющимся на сегодняшний день данным, применение

баклофена позволяет устранять нервно-психические расстройства (Breslow и др., 1989, Drake и др., 2003), а также агитацию, ассоциированную с аффективными расстройствами (Addolorato и др., 2002a,b, 2006). Клинически выраженная агитация нередко присутствует при алкогольной зависимости (Grant и др., 2004). На сегодняшний день ни один из препаратов (кроме баклофена), используемых для лечения алкогольной зависимости, не продемонстрировал эффективности в плане снятия агитации (Ameisen, 2005b). Таким образом, основываясь исключительно на данных литературы, можно говорить о том, что баклофен является единственным препаратом, способным полностью подавлять патологическую тягу к алкоголю, а также устранять фоновую агитацию.

Приведенные данные ранее были в письменном виде представлены издателю журнала JAMA (Ameisen, 2005a), при описании научного разбора клинического случая доктора Оливера Амейсена, являвшегося субъектом исследования (Ameisen, 2005b). До приема баклофена д-р Амейсен придерживался рекомендованных доз дисульфирама, налтрексона для перорального применения, акампрозата и топирамата, и добивался достаточно продолжительных периодов абстиненции благодаря использованию методик, усвоенных на курсах когнитивной поведенческой терапии и на собраниях анонимных алкоголиков (в рамках АА-программы). Тем не менее, у него сохранялась патологическая тяга к алкоголю в сочетании с симптомами агитации, что не позволяло избавиться от алкогольной зависимости, несмотря на применение бупропиона, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, вальпроата и карбамазепина. Предположив, что эффект дозозависимого подавления патологической тяги к алкоголю баклофеном (3 мг/кг веса) может наблюдаться как в экспериментах на животных, так и у пациентов, Амейсен принял решение о назначении себе данного препарата. Самостоятельно в течение первых 37 дней он принимал до 270 мг/сут (3,6 мг/кг веса), что позволило впервые за долгое время почувствовать отсутствие патологической тяги к алкоголю. Д-р Амейсен описал данное состояние как

полное и устойчивое безразличие к алкоголю в сочетании с выраженным уменьшением ажитации; на момент отчета продолжительность данной фазы составляла 9 месяцев. В связи с наличием явлений сонливости, Амейсен впоследствии уменьшил дозировки баклофена до 120 мг/сут и использовал дополнительное увеличение дозы на 40 мг/сут в стрессовых ситуациях. Явления сонливости купировались и, кроме того, Амейсен никогда не отмечал появления мышечной слабости или других побочных эффектов. Анализы крови также были в норме.

Пациент и методы

Г-н А – 59-летний женатый мужчина, успешный предприниматель, достаточно часто принимающий участие в международных конференциях и имеющий опыт выступления перед большими аудиториями. Он наслаждается стабильной домашней жизнью, не курит, регулярно занимается спортом и не страдает какими-либо хроническими заболеваниями. В мае 2005 года он обратился ко мне (психиатру, специализирующемуся в области патологической зависимости) за консультативной помощью, несмотря на то, что в тот момент наблюдался также у психолога и психиатра по поводу депрессии и ажитации. Г-ну А был поставлен диагноз «большое депрессивное расстройство». За 2-3 года до этого эффект отмечался при приеме пароксетина. До назначения пароксетина г-н А получал флуоксетин, циталопрам и сертралин, однако, со слов пациента, данные попытки были тщетными и выраженная алкогольная зависимость продолжала сохраняться. Затем он спонтанно идентифицировал себя как алкоголика, ссылаясь на отягощенный наследственный анамнез по данному патологическому состоянию. Г-н А категорически был настроен против того, чтобы участвовать в собраниях анонимных алкоголиков, поскольку изначально предпринятые шаги в данном направлении оказались неэффективными. Также г-н А не был заинтересован в участии в амбулаторных программах лечения патологической зависимости. В ходе консультаций перед ним была поставлена основная цель: достичь абстинентного состояния (состояния независимости от алкоголя).

Г-н А страстно желал добиться контроля над своей тягой к спиртным напиткам, поскольку зависимость эпизодически мешала, в том числе, и профессиональной деятельности. Именно поэтому он принял решение участвовать в программе Drinkwise, проводимой на базе Мичиганского Университета. В основе данной программы лежит использование методик когнитивной поведенческой терапии для того, чтобы помочь людям, которым поставлен диагноз «алкогольная зависимость», в той или иной степени подчинить контролю свое пристрастие к алкоголю. Попытка не увенчалась успехом, и г-н А сделал вывод, что у него имеется скорее алкогольная зависимость, чем просто пристрастие к алкоголю.

Психиатр, консультировавший г-на А на тот момент, рекомендовал ему принимать налтрексон. Изначально потребовалось увеличение дозы препарата до 100 мг/сут для того, чтобы хоть немного уменьшить патологическую тягу к алкоголю. Вскоре, на тот момент, когда г-н А повторно пришел ко мне на прием, он отмечал, что желаемый эффект не достигается даже при применении препарата в дозе 150 мг/сут. Он еженедельно продолжал употреблять до 3500 мл спиртных напитков, причем за один рецидив мог принять до 1200 мл. Г-н А выражал сильную озабоченность тем, какой вред алкогольная зависимость могла нанести здоровью, профессиональной и семейной жизни. Я рекомендовал ему продолжить прием налтрексона в дозе 150 мг/сут и добавить акампрозат в дозе 2 мг/сут. Через 1 месяц выяснилось, что предложенная схема не позволила снизить патологическую тягу к алкоголю, в связи с чем я рекомендовал г-ну А попробовать принимать топирамат. Точно так же как и предыдущие препараты, топирамат оказался неэффективным, и его применение сопровождалось возникновением побочных эффектов (затруднения при подборе слов), что побудила г-на А прекратить прием данного средства.

В свете сложившейся ситуации, в сентябре 2005 года было решено прибегнуть к использованию баклофена. Я не использовал специализированные шкалы для оценки выраженности патологической тяги к алкоголю и не осуществлял контроль лабораторных показателей. На протяжении первого

месяца доза баклофена была постепенно увеличена до 100 мг/сут, и г-н А субъективно отметил улучшение самочувствия. Со слов пациента, «употребление спиртных напитков как будто теперь было в другом измерении». В условиях стресса использовалась повышенная доза баклофена – 140 мг/сут. При этом пациент отмечал лишь умеренно выраженное расслабление, при отсутствии явлений седации и каких-либо других побочных эффектов. Благоприятный эффект сохранялся, и пациент даже стал называть баклофен «мое чудодейственное лекарство». Если г-н А принимал решение употребить алкогольные напитки, то количество выпитого не превышало 1200 мл в неделю или 300 мл за один раз, и чувство эйфории от спиртного не было таким выраженным, как раньше. По рекомендации другого психиатра г-н А прекратил прием пароксетина, после чего вновь почувствовал симптомы депрессии и агитации. Было принято решение о назначении препарата Эффексор XR (75 мг), однако желаемого эффекта не удалось достичь, в связи с чем пароксетин был назначен вновь.

Обсуждение

Я специализируюсь на пациентах, страдающих алкогольной и наркотической зависимостью, вот уже более чем 20 лет, являюсь активным сторонником обществ анонимных алкоголиков и анонимных норкоманов. Полагаю, что лишь при условии активного участия в соответствующих проектах у человека есть шанс на избавление от патологической зависимости. Тем не менее, я периодически сталкиваюсь с пациентами, которые, несмотря на титанические усилия, не могут сопротивляться импульсам, стимулирующим патологическую тягу к веществу, вызывающему привыкание и зависимость. Подобные ситуации возникали даже тогда, когда мне казалось, что я успешно излечил фоновое психиатрическое расстройство. В таких клинических случаях у пациентов достигался положительный эффект от приема пероральной формы налтрексона, акампрозата или от использования обоих препаратов в комбинации. Я назначаю дисульфирам также тем пациентам, у которых предполагаю возникновение положительного эффекта от проводимого лечения,

однако знаю, что данный препарат не всегда уменьшает патологическую тягу к веществу, вызывающему привыкание и зависимость. Стоит также отметить, что у меня пока что не имеется богатого опыта лечения пациентов путем назначения инъекционной формы налтрексона.

Г-н А является одним из тех пациентов, которым не помогли как препараты, одобренные FDA в качестве средств для лечения алкогольной зависимости, так и топирамат. Высокодозный режим баклофена позволил добиться желаемого результата, сохранявшегося в течение более чем 10 месяцев; каких-либо существенных побочных эффектов и патологических проявлений при этом отмечено не было. В отличие от пероральной формы налтрексона, применение баклофена не сопровождалось развитием толерантности. В литературе имеются описания случаев толерантности к баклофену, однако подобные ситуации, как правило, встречаются только при проведении продолжительной (на протяжении нескольких лет) интратекальной терапии по поводу выраженных спастических состояний (Nielsen и др., 2002). В отличие от опыта д-ра Амейсена, в данном клиническом случае имела необходимость в назначении селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (выбор был сделан в пользу пароксетина), поскольку сам по себе баклофен не купировал явления агитации или депрессии у г-на А.

Вниманию читателя представлен всего лишь анализ конкретного клинического случая, вследствие чего результаты лечения не могут быть использованы для формулировки каких-либо общих выводов. Вполне возможно, при лечении г-на А имел место так называемый «эффект плацебо». Как бы то ни было, в таком случае не имеется четкого объяснения, почему эффект не возник раньше, при применении налтрексона или акампрозата, в рамках монотерапии или комбинированного лечения, или в сочетании с топираматом. Принимая во внимание почти 40-летний опыт безопасного использования высокодозных режимов баклофена с целью достижения продолжительного терапевтического эффекта у пациентов с гипертонусом мышц на фоне различных неврологических заболеваний (повреждения

спинного мозга, рассеянный склероз), а также учитывая отсутствие данных о серьезных или необратимых побочных эффектах и нежелательных проявлениях данного препарата, можно сделать вывод о том, что баклофен вполне может являться искомым безопасным, эффективным и хорошо переносимым средством для лечения алкогольной и наркотической зависимости. С целью изучения эффекта подавления патологической тяги к алкоголю, а также для описания потенциальных последствий применения высокодозных режимов баклофена целесообразным представляется проведение соответствующих рандомизированных клинических исследований.

Благодарность

Хочу выразить свою признательность д-ру Амейсену за поддержку и обмен опытом.

Использованная литература

История болезни 3

Журнал Клинической Психофармакологии том 27, номер 3, стр. 319-320, 2007

Подавление симптомов алкогольной зависимости и патологической тяги к алкоголю баклофеном у пациентов с шизофренией

Издателям:

Алкогольная зависимость достаточно часто встречается у пациентов с шизофренией. В рамках Эпидемиологического Исследования по Зонам Охвата¹ было показано, что примерно у одной трети пациентов с шизофренией в течение жизни диагностировалась алкогольная зависимость. Избыточное употребление алкоголя приводит к негативным последствиям у данной категории пациентов: в частности, увеличивается число рецидивов основного заболевания, увеличивается частота госпитализаций, а также возрастает число случаев насилия и суицидальных попыток.² Таким образом, при лечении пациентов с шизофренией, страдающих алкогольной зависимостью, основной целью должно быть подавление или уменьшение выраженности алкогольной

зависимости. Сравнительно недавно было продемонстрировано, что баклофен (агонист рецепторов γ -аминомасляной кислоты (ГАМК_B)), широко используемый для контроля спастических состояний,³ подавляет алкогольную зависимость и патологическую тягу к спиртным напиткам,^{4,5} равно как и устраняет симптомы абстинентного синдрома у алкоголиков. В недавно опубликованной статье приводятся сведения о том, что высокие дозы баклофена полностью подавляют алкогольную зависимость и патологическую тягу к спиртным напиткам.⁷ Также в ходе исследований было отмечено, что использование баклофена для лечения алкогольной зависимости абсолютно безопасно и поддается контролю. Были проведены исследования, целью которых являлось изучение эффектов баклофена в группах пациентов, страдающих симптоматической шизофренией и поздней дискинезией (побочный эффект длительного приема нейролептиков).⁸⁻¹⁰ По данным исследований, эффект от приема баклофена был сопоставим с эффектом плацебо. Как бы то ни было, применение баклофена – до 90 мг/сут – не сопровождалось увеличением выраженности симптомов шизофрении.^{8,9,11-13} Более того, в недавно опубликованном описании клинического случая приводятся доказательства эффективности и безопасности баклофена в плане снижения патологической тяги к кокаину у пациента, страдающего кокаиновой зависимостью на фоне шизоаффективного расстройства.¹⁴ Учитывая эффективность баклофена в плане снижения патологической тяги к алкоголю у лиц, страдающих алкоголизмом, а также ввиду того, что применение данного препарата не сопровождалось увеличением выраженности симптомов шизофрении, в предлагаемом Вашему вниманию клиническом случае пациенту был назначен баклофен для оценки параметров эффективности и безопасности при лечении алкогольной зависимости на фоне шизофрении.

История болезни

В 1999 году в психиатрическом отделении Университетской Клиники Кальяри (Италия) амбулаторно наблюдался 49-летний мужчина с бредом преследования, зрительными галлюцинациями, эмоциональным уплощением и

безволием. При детальном сборе анамнеза и опросе родственников выяснилось, что первичные признаки алкогольной зависимости и начальные симптомы шизофрении появились в возрасте примерно 28 лет.

Сам пациент отмечал, что ежедневно принимал примерно 2 л вина (что подтвердили родственники). В связи с неоднократными эпизодами алкогольной интоксикации и/или обострения шизофрении, больной неоднократно госпитализировался в медицинские учреждения общего и психиатрического профиля с диагнозом «алкогольная зависимость, параноидная шизофрения» (согласно принципам четвертого издания Диагностического и статистического руководства по психическим заболеваниям (DSM-IV) Американской Ассоциации Психиатров); в состав лечения входили галоперидол и бензодиазепины. Кроме того, больной получал дисульфирам и посещал встречи анонимных алкоголиков, однако какого-либо эффекта при этом не наблюдалось. В период с 1999 по 2005 годы пациент госпитализировался, в среднем, один раз в год в связи с явлениями острой алкогольной интоксикации. В июле 2005 года мы предложили пациенту и его семье новый фармакологический подход, предназначенный для уменьшения выраженности алкогольной зависимости. После получения информированного согласия пациента в письменном виде было принято решение о назначении баклофена. Перед началом терапии у больного была взята кровь на анализы для оценки следующих индикаторов выраженного злоупотребления алкоголем: средний корпускулярный объем эритроцитов, а также активность аспартат-аминотрансферазы (АСТ), аланин-аминотрансферазы (АЛТ) и гамма-глутамил-транспептидазы (ГГТ) в крови. Согласно предписанному режиму, в течение первых трех дней лечения больной осматривался врачом один раз в сутки, затем – в течение первых 4 недель лечения – один раз в неделю, а в дальнейшем – с периодичностью один раз в 2 недели. В состав каждого врачебного осмотра входил тест с использованием алкогольно-респираторной трубки Alco-Sensor IV (производство Syen Elettronica, Gardigiano di Scorse, Венеция, Италия) для определения концентрации алкоголя в выдыхаемом воздухе. Кроме того, в ходе

врачебного осмотра состояние пациента оценивалось в соответствии с критериями следующих шкал: Шкала Цунга для самостоятельной оценки депрессии (Zung Self-rating Depression Scale), Шкала Спилбергера для оценки анжитации (Spielberger State Anxiety Inventory), Шкала экспресс-оценки психиатрического статуса (BPRS), Шкала для оценки динамики – улучшения или ухудшения – общего психического статуса (CGI), Визуальная аналоговая шкала для определения выраженности патологической тяги (VAS), а также Шкала для оценки выраженности обсессивно-компульсивной тяги к алкоголю (OCDS15). Для каждой из шкал разработаны соответствующие стандартизированные формы, заполняемые на итальянском языке.¹⁶ Случаи приема алкоголя фиксировались пациентом самостоятельно и подтверждались его родственниками. Кроме того, были также прописаны возможные побочные эффекты в связи с проведением лечения на основе баклофена. Исходная доза баклофена (пероральное применение) составляла 5 мг, 3 р/сут; начиная с 4 дня лечения доза увеличивалась до 5 мг, 3 р/сут. Пациент добросовестно приходил к лечащему врачу во все назначенные дни и регулярно принимал препарат (контроль осуществлялся методом подсчета возвращенных таблеток). Побочных проявлений не наблюдалось, за исключением умеренно выраженного седативного эффекта в самом начале лечения. Пациент прекратил принимать алкоголь с самой первой недели лечения, и на протяжении всего курса терапии отмечались отрицательные результаты теста с использованием алкогольно-респираторной трубки. Кроме того, наблюдалось снижение показателей по шкалам OCDS15 и VAS, начиная с первых 4 недель лечения (Табл. 1).

Табл. 1. Показатели различных шкал для оценки выраженности психиатрических расстройств и патологической тяги к алкоголю у пациентов, страдающих алкогольной зависимостью на фоне шизофрении и получающих баклофен

		Неделя									
Оценочные	0	1	2	3	4	8	12	16	20	24	

шкалы										
BPRS	36	33	33	30	29	25	33	29	33	26
CGI-S	6	6	6	6	5	5	4	4	4	4
CGI-I	7	3	3	3	3	3	2	2	2	1
OCDS	34	7	15	6	0	5	3	6	4	9
VAS	25	30	23	23	12	6	1	0	0	0
ZUNG	41	41	40	42	38	44	40	42	40	40
STAI	42	38	47	38	41	42	32	35	42	42

Показатели на 0 неделе лечения являются исходными (до начала приема баклофена). Недели с 1 по 24 отображают динамику показателей по мере проведения терапии на основе баклофена

BPRS = Шкала экспресс-оценки психиатрического статуса; CGI-S = Шкала для оценки выраженности нарушений общего психического статуса; CGI-I = Шкала для оценки динамики улучшения общего психического статуса; OCDS = Шкала для оценки выраженности обсессивно-компульсивной тяги к алкоголю; VAS = Визуальная аналоговая шкала для определения выраженности патологической тяги; ZUNG = Шкала Цунга для самостоятельной оценки депрессии; STAI = Шкала Спилбергера для оценки ажитации.

На протяжении всего лечения четко прослеживалась тенденция к снижению показателей, характеризовавших выраженность симптомов шизофрении (Табл. 1). Напротив, показатели выраженности ажитации и депрессии на фоне приема баклофена существенным образом не изменялись.

Параллельно уменьшению приема алкоголя, на фоне лечения баклофеном наблюдалось уменьшение среднего корпускулярного объема эритроцитов со 101 до 94 fL. На 18-й неделе лечения пациент принял около 120 мл алкоголя. Принимая во внимание недавно опубликованные сведения о благоприятных эффектах применения сравнительно высоких доз баклофена (до 270 мг/сут) при лечении алкогольной зависимости и патологической тяги к алкоголю,⁷ в нашем случае также было принято решение об увеличении дозы баклофена до 25 мг, 3 р/сут. Зафиксированный эпизод приема алкоголя продолжает оставаться единственным на протяжении последнего года лечения, у пациента

наблюдается почти полное подавление алкогольной зависимости и патологической тяги к алкоголю на протяжении 48 недель.

Обсуждение

При лечении пациентов, страдающих алкогольной зависимостью на фоне шизофрении, основными целями являются подавление или, как минимум, снижение патологической тяги к алкоголю.² Как бы то ни было, до настоящего времени не было проведено достаточного количества исследований с целью оценки эффективности различных фармакотерапевтических подходов к лечению пациентов с алкогольной зависимостью на фоне психиатрических заболеваний. По нашим сведениям, предлагаемый вниманию читателя случай является первым в своем роде, когда у пациента с алкогольной зависимостью на фоне шизофрении был отмечен благоприятный эффект от применения баклофена. По аналогии с ранее опубликованными данными,¹¹⁻¹³ применение баклофена не привело к увеличению выраженности симптомов шизофрении у нашего пациента, что подтвердилось положительной динамикой показателей оценочных шкал BPRS и CGI. Напротив, назначение баклофена способствовало достижению почти полного подавления патологической тяги к алкоголю, причем проведение терапии не сопровождалось возникновением сколь бы то ни было значимых побочных эффектов и нежелательных проявлений. По своим результатам данное наблюдение полностью соответствует двум недавно проведенным исследованиям, продемонстрировавшим то, что терапия на основе баклофена значительно уменьшает прием алкоголя пациентами, а также подавляет патологическую тягу к алкоголю^{4,5}. Определенный интерес представляет то, что недавно была выдвинута гипотеза об эффективности другого ГАМК-ергического препарата – топирамата – при лечении алкогольной зависимости у пациентов с шизофренией. Согласно опубликованным результатам недавнего клинического наблюдения, топирамат способствовал уменьшению приема алкоголя пациентами, страдающими алкогольной зависимостью на фоне шизофрении.¹⁷ В заключение необходимо еще раз отметить, что имеются все основания для изучения терапевтических свойств

баклофена путем проведения специально разработанных исследований. Вполне возможно, что применение баклофена будет положено в основу нового терапевтического подхода к лечению пациентов, страдающих алкогольной зависимостью на фоне шизофрении.

Роберта Аджабьо, врач (Roberta Agabio, MD*†)

Приамо Маррас, врач (Priamo Marras, MD‡)

Джованни Аддолорато, врач (Giovanni Addolorato, MD‡)

Бернардо Карпиниелло, врач (Bernardo Carpiniello, MD‡)

Жан Луиджи Гесса, врач (Gian Luigi Gessa, MD*)

*Департамент Научных Исследований в области Неврологии Бернарда Б.

Броди и Отделение Психиатрии

Департамент Общественного Здоровья

Университет г. Кальяри

Кальяри, Италия

‡Институт Внутренних Болезней

Католический Университет

Рим, Италия

agabio@unica.it

Использованная литература

Применение баклофена в низких дозах с целью уменьшения патологической тяги к алкоголю

Полная статья

Алкоголь и алкоголизм том 37, номер 5, стр. 504-508, 2002

**Эффективность применения баклофена в целях снижения
патологической тяги к алкоголю и употребления алкоголя:
предварительное двойное слепое рандомизированное контролируемое
исследование**

Giovanni Addolorato, Fabio Caputo, Esmeralda Capristo, Marco Domenicali, Mauro Bernardi, Luigi Janiri, Roberta Agabio, Giancarlo Colombo, Gian Luigi Gessa и Giovanni Gasbarrini

Научно-исследовательский институт (НИИ) внутренних болезней и НИИ психиатрии (Institute of Internal Medicine and Institute of Psychiatry), Римский католический университет, г. Рим, Научно-исследовательский центр (НИЦ) им. G. Fontana по изучению и лечению алкогольной зависимости (Catholic University of Rome, Rome, «G. Fontana» Centre for the Study and Treatment of the Alcohol Addiction), Университет г. Болонья, г. Болонья, Отделение неврологии им. Bernard B. Brodie (University of Bologna, Bologna, «Bernard B. Brodie» Department of Neuroscience), Университет г. Кальяри, НИИ нейрогенетики и нейрофармакологии, НИИ неврологии в Кальяри, г. Кальяри, Италия (University of Cagliari, C.N.R. Institute of Neurogenetics and Neuropharmacology, Cagliari and Neuroscienze S.c.a r.l., Cagliari, Italy).

Краткое содержание

Цель: Недавно в ходе исследования баклофена, агониста рецепторов γ -аминомасляной кислоты (ГАМК_B), было установлено, что он снижает потребление алкоголя крысами, зависимыми от алкоголя. Тот же эффект был получен в ходе открытого исследования при изучении воздействия баклофена на людей. Целью текущего двойного слепого плацебо-контролируемого исследования является определение эффективности свойств баклофена снижать влечение к алкоголю и устранять алкогольную зависимость у пациентов.

Методы: На разных этапах исследования изучалось влияние препарата на 39 пациентов, зависимых от алкоголя. Пациенты, не употреблявшие алкоголь в течение 12-24 часов, были случайным образом распределены в 2 группы. Двадцать пациентов в качестве лечения получали баклофен, девятнадцать – плацебо. Лекарственный препарат и плацебо назначались пациентам энтерально в течение 30 дней. В первые 3 дня дозировка баклофена составляла 15 мг в день, в последующие 27 дней – 30 мг в день. Препарат назначался 3 раза в сутки. Пациенты наблюдались амбулаторно, еженедельно. Каждый раз

оценивались следующие параметры: употребление алкоголя, воздержание от приема алкоголя, алкогольная зависимость и изменение психического статуса.

Результаты: В ходе проведения исследования в группе, получающей баклофен, по сравнению с группой, принимающей плацебо, была отмечена более высокая частота случаев полного воздержания от употребления алкоголя и большее суммарное количество дней, в которые пациенты не употребляли алкоголь. В группе, которой был назначен баклофен, было выявлено уменьшение выраженности обсессивно-компульсивных проявлений, а также отмечалось снижение случаев употребления алкоголя. Кроме того, уменьшилась ситуативная тревожность (ажитация) пациентов. Депрессивный симптом встречался примерно с одинаковой частотой в обеих группах. Баклофен оказался подходящим лекарственным средством для лечения пациентов. Курс лечения не приходилось прерывать, так как препарат не вызывал побочных эффектов. Препарат не вызвал лекарственной зависимости ни у одного из пациентов.

Заключение: Было доказано, что баклофен является лекарственным средством, эффективным в снижении влечения к алкоголю и алкогольной зависимости. Несмотря на ограничения, обусловленные малым количеством участвующих в исследовании пациентов, основываясь на результатах, полученных в ходе данного предварительного двойного слепого исследования, можно утверждать, что баклофен является препаратом потенциально эффективным в лечении алкоголизма и является подходящим для проведения дальнейших исследований препаратом.

Введение

Ранее считалось, что комбинирование фармакотерапии и психотерапии (например, терапия посредством проведения бесед в обществе анонимных алкоголиков и различные иные методики) увеличивает шансы на успех при лечении алкоголизма, в частности, помогает пациенту отказываться от приема алкоголя в течение длительного времени. Однако в настоящее время имеется незначительное количество препаратов, эффективность которых доказана (см.

Garbutt и соавторы, 1999; Swift, 1999; Kranzler, 2000), поэтому разработка новых лекарственных средств, способных эффективно воздействовать на симптомы алкогольной зависимости, такие как: стремление выпить, потеря контроля над собой или затяжной абстинентный синдром, будет являться очень важным шагом вперед в решении проблемы алкоголизма (см. Garbutt и соавторы, 1999).

Баклофен является сильнодействующим стереоселективным агонистом рецепторов к γ -аминомасляной кислоте (ГАМК_B), который используется в медицине для лечения спастичности мышц (Davidoff, 1985). Недавно проведенные доклинические исследования показали эффективность препарата в подавлении абстинентного синдрома и снижении потребления алкоголя крысами, зависимыми от алкоголя (Colombo и соавторы, 2000, 2002). Более того, в ходе предварительных открытых клинических исследований была доказана способность баклофена уменьшать алкогольную зависимость и потребление алкоголя (Addolorato и соавторы, 2000b), а также снижать проявления абстиненции у пациентов, страдающих алкоголизмом (Addolorato и соавторы, 2000).

Данное двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование было проведено с целью определения эффективности баклофена, назначенного в виде короткого курса лечения, в снижении алкогольной зависимости, употребления алкоголя и увеличении продолжительности отказа пациента от алкоголя.

Пациенты и методы

39 пациентов, страдающих алкоголизмом, принимали участие в исследовании (средний возраст \pm стандартное отклонение: $47,3 \pm 10,5$ лет; средний объем алкоголя, употребляемого в день: $14,2 \pm 7,9$; усредненный период зависимости (в годах): $11,8 \pm 4,2$). Критерии включения: (1) возраст от 18 до 70 лет; (2) алкогольная зависимость в анамнезе, диагностированная в соответствии с 4 изданием «Диагностического и статистического руководства по психическим заболеваниям» (Американская ассоциация психиатров, 1994);

(3) последний случай употребления алкоголя отмечался не ранее, чем за 24 часа до начала исследования; (4) родственники, способные следить за пациентом. Критерии исключения: (1) тяжелые заболевания печени, почек, сердца или легких; (2) наличие у пациента психопатий, требующих прохождения курса лечения психотропными средствами; (3) лекарственная или наркотическая зависимость к любым из веществ, кроме никотина. После получения информации о свойствах препарата, дозировках, возможности возникновения побочных эффектов и праве покинуть исследование на любом этапе каждый пациент должен был дать свое согласие на проведение исследований. Протокол исследования полностью соответствовал требованиям Комиссий по этическим нормам Римского католического университета и Университета г. Болоньи. Данные университеты являлись базами проведения исследования.

Пациенты случайным образом были разделены на 2 группы. Двадцать пациентов получали баклофен (средний возраст: $45,8 \pm 10,6$ лет; средний объем алкоголя в день: $17,6 \pm 7,5$; усредненный показатель зависимости (в годах): $12,6 \pm 4,8$). Девятнадцать пациентов принимали плацебо (средний возраст: $48,8 \pm 10,4$ лет; средний объем алкоголя в день: $10,7 \pm 6,7$; усредненный показатель зависимости (в годах): $11,0 \pm 3,4$). Пациенты отбирались из числа больных, которые состояли на учете в отделениях по лечению алкоголизма. Рандомизация проводилась следующим образом: в ходе двойного слепого исследования 39 пациентов получали или баклофен, или плацебо. Родственникам было поручено следить за приемом препаратов пациентами. Таблетки-плацебо и таблетки, содержащие баклофен, не отличались по размеру, цвету, форме и вкусу. Пациенты принимали препараты энтерально в течение 4 недель. В течение первых 3 дней доза баклофена, поделенная на 3 приема, составляла 15 мг/день. Впоследствии доза, также поделенная на 3 приема, была увеличена до 30 мг/день. Доза была подобрана в соответствии с результатами, полученными в ходе проводимого ранее открытого клинического исследования (Addolorato и соавторы, 2000b), и с целью избежания побочных эффектов соответствовала установленной производителем минимальной

терапевтической дозе.

На тот случай, если бы лечение симптомов алкогольной зависимости с помощью баклофена или плацебо не было эффективным, было предусмотрено расширение протокола с внесением дополнительной информации о назначении диазепама (0,5-0,75 мг на кг массы тела). Однако ни одному из пациентов не потребовалось назначения данного препарата. Всем пациентам запретили принимать препараты, которые могли бы снизить или иным образом повлиять на эффект от проводимого лечения. В течение всего исследования и в последующем периоде наблюдений пациентам не разрешалось принимать бензодиазепины, антидепрессанты, метадоксин, налтрексон, акампросат, γ -гидроксимасляную кислоту (гаммагидроксибутират (ГГБ)) и средства для лечения алкогольной зависимости (например, дисульфирам).

Пациенты находились на амбулаторном лечении и обследовались каждую неделю в течение всего периода исследований. При каждом очередном визите специалисты оказывали пациентам психологическую поддержку, детали которой описаны выше (Addolorato и соавторы, 1993). В начале исследования (T_0) и при каждом еженедельном посещении пациентом лечебного учреждения (T_1 - T_4) с помощью специальной таблицы для оценки уровня обсессивно-компульсивного расстройства при алкоголизме (ТДООКРПА) определялась степень алкогольной зависимости. Данная таблица состоит из двух шкал, которые позволяют оценить уровни обсессивного и компульсивного компонентов зависимости (Anton и соавторы, 1995). Алкогольная зависимость оценивалась при каждом посещении пациентом лечебного учреждения в соответствии со следующими параметрами: (1) самооценка [сообщение пациента о среднем количестве выпитого за день алкоголя (количество учитывалось в стандартных дозах алкоголя; одна стандартная доза равна 12 г чистого спирта) (Министерство здравоохранения и социального обеспечения, 1997)]; (2) информация, полученная от членов семьи пациента; (3) определение содержания алкоголя в крови и слюне пациента (Enzymatics Inc., г. Horsham, Великобритания). Также в обеих группах велся учет общей продолжительности

воздержания от алкоголя (ОПВОА), определяемой как сумма дней, в которые пациенты не принимали алкоголь. Кроме того, в начале (T_0) и в конце (T_4) исследования был определен уровень основных биологических маркеров алкоголизма [аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), γ -глутамилтранспептидазы (ГГТ) и средний объем эритроцитов]. В заключение, посредством опросника «Состояния и свойства ажитации» (State and Trait Inventory test, Y_1 axes (Spielberg и соавторы, 1983)) и шкалы Цунга для самостоятельной оценки депрессии (Zung Self-rating Depression Scale (Zung и соавторы, 1965)) производилась оценка уровня ситуативной тревожности (ажитации) и депрессивного состояния.

После прекращения курса лечения еженедельно в течение 4 недель пациенты обследовались на наличие побочных эффектов, связанных с отменой препаратов.

Также в обеих группах с помощью критерия Манна-Уитни была проведена статистическая оценка возраста пациентов, периода алкогольной зависимости (в годах) и ОПВОА. С помощью точного метода Фишера, посредством построения таблиц, содержащих два признака [лечение (баклофен; плацебо) * пациенты, покинувшие исследование (наличие таковых; отсутствие таковых) или лечение (баклофен; плацебо) * пациенты, прекратившие употребления алкоголя (наличие таковых; отсутствие таковых)], в обеих группах было проведено сравнение числа пациентов, покинувших исследование, и числа пациентов, отказавшихся от приема алкоголя. Анализ числа пациентов, отказавшихся от приема алкоголя, и ОПВОА проводился в соответствии с регламентом, установленным в начале исследований (см. Leher, 1993), например, в него были включены любые отобранные методом рандомизации пациенты, в том числе и покинувшие исследование. В ходе проведения анализа было решено считать, что все пациенты, заранее покинувшие исследование, возобновили прием алкоголя. Таким образом, для таких пациентов ОПВОА рассчитывалась по данным, полученным на момент их последнего посещения врача. Оценка эффективности баклофена в лечении

алкоголизма, данных, полученных из ТДООКРПА и входе определения уровня ситуативной тревожности (ажитации) и депрессивного состояния, а также оценка показателей основных биологических маркеров алкоголизма была проведена с помощью двухфакторного (лечение * время) ковариационного анализа (ANCOVA), в ходе которого были проведены повторные измерения временного фактора, а исходные данные использовались в качестве ковариационного показателя.

Результаты

Статистически значимых отклонений между группами в среднем возрасте пациентов и среднем периоде зависимости (в годах) найдено не было ($P > 0,05$, тест Манна-Уитни).

Схема отбора пациентов, распределение их по группам, задержка лечения и отказа от приема алкоголя представлены на Рисунке 1. Несмотря на то, что статистически значимого отклонения по показателю отказа от продолжения участия в исследовании выявлено не было ($P = 0,06$, точный метод Фишера), он оказался более высоким в группе пациентов, принимающих плацебо, по сравнению с группой пациентов, принимающих баклофен. При изучении полученных данных отмечается 3 случая (15%) отказа от продолжения участия в эксперименте в группе пациентов, принимающих баклофен, и 8 случаев (42,1%) – в группе пациентов, получающих плацебо. Информация о данных пациентах в ходе дальнейшего статистического анализа не учитывалась.

Рис. 1. Схема отбора пациентов, распределение их по группам, задержка лечения и отказ от приема алкоголя.

На рисунке:

- 1 – Число пациентов, отобранных методом рандомизации, $n = 39$;
- 2 – Баклофен $n = 20$;
- 3 – Плацебо $n = 19$;
- 4 – Число пациентов, участвующих до конца завершения исследования $n = 17$ (85,0%);
- 5 – Число случаев отказа от алкоголя $n = 14$ (70,0%);

6 – Число пациентов, участвовавших до конца завершения исследования $n = 11$ (57,9%);

7 – Число случаев отказа от алкоголя $n = 4$ (21,1%).

Значительно больше пациентов, которые отказались от алкоголя и не принимали его в период проведения эксперимента, насчитывалось в группе, которой назначался баклофен (14 из 20, что соответствует 70,0%), по сравнению с группой, получающей плацебо (4 из 19, что составляет 21,1%) ($P < 0,005$; точный метод Фишера). ОПВОА оказалась в 3 раза больше у пациентов, принимающих баклофен, по сравнению с пациентами, которым было назначено плацебо [$19,6 \pm 2,6$ и $6,3 \pm 2,4$ (средняя величина \pm стандартная ошибка среднего), соответственно; $P < 0,005$, критерий Манна-Уитни].

На Рис.2 показано количество употребляемого алкоголя пациентами на разных этапах исследования. С помощью ANCOVA было выявлено значительное влияние лечения на количество потребляемого алкоголя [$F_{\text{лечение}}(1,78) = 10,71$, $P < 0,005$; $F_{\text{время}}(3,78) = 1,38$, $P > 0,005$]. В группе, где проводилось лечение баклофеном, среднее количество ежедневно употребляемого алкоголя снизилось практически до нуля, с 18 (оценка в период T_0) до $< 0,5$ (оценка в периоды T_1 - T_4). В группе, пациенты которой принимали плацебо, среднее количество ежедневно употребляемого алкоголя снизилось приблизительно с 10 (T_0) до 3,5-4,5 (T_1 - T_4).

Рис. 2. Количество алкоголя, употребляемого в день, в группе пациентов, принимающих баклофен, и в группе, пациенты которой получают плацебо, в T_0 (начало исследования) и в течение периода проведения исследования (данные собирались в момент посещения пациентами врача 1 раз в неделю в течение 4 недель (T_1 - T_4)). Каждый параметр для 17 пациентов, получающих баклофен, и для 11 пациентов, получающих плацебо, рассчитывался по формуле: средняя величина \pm стандартная ошибка среднего.

На рисунке:

1 – Количество алкоголя, употребляемого в день;

- 2 – плацебо;
- 3 – баклофен;
- 4 – недельные интервалы.

На Рисунке 3 (верхняя часть) показывает число пациентов, страдающих алкогольной зависимостью, в различные фазы исследования. С помощью ANCOVA было выявлено значительное влияние как самого лечения, так и времени лечения, на оценку выраженности обсессивно-компульсивных проявлений при алкоголизме, определенную по таблице [$F_{\text{лечение}}(1,78) = 5,65$, $P < 0,05$; $F_{\text{время}}(3,78) = 10,3$, $P < 0,00005$]. В периоды T_1 - T_4 уровень был постоянно ниже в группе, пациенты которой принимали баклофен, чем в группе, пациенты которой получали плацебо.

Рис. 3. Общая выраженность обсессивно-компульсивных проявлений (верхняя часть), выраженность компульсивного компонента расстройства (центральная часть) и выраженность обсессивного компонента алкоголизма (нижняя часть) у пациентов, принимающих баклофен, и пациентов, принимающих плацебо, в период T_0 (начало исследований) и в течение периода проведения исследования (данные собирались в момент посещения пациентами врача 1 раз в неделю в течение 4 недель (T_1 - T_4)). Каждый параметр для 17 пациентов, получающих баклофен, и для 11 пациентов, получающих плацебо, рассчитывался по формуле: средняя величина \pm стандартная ошибка среднего.

На рисунке:

- 1 – Общая выраженность обсессивно-компульсивных проявлений;
- 2 – плацебо;
- 3 – баклофен;
- 4 – недельные интервалы;
- 5 – выраженность компульсивного компонента;
- 6 – выраженность обсессивного компонента.

Также в ходе проведения ANCOVA было выявлено значительное влияние

как самого лечения, так и времени лечения, на уровень компульсивного [F_{лечение}(1,78) = 4,60, P<0,05; F_{время}(3,78) = 6,40, P<0,0005] (Рис. 3, центральная часть) и обсессивного [F_{лечение}(1,78) = 5,06, P<0,05; F_{время}(3,78) = 11,53, P<0,0005] (Рис. 3, нижняя часть) компонентов расстройства; причем уровень в группе, пациенты которой принимали баклофен, в течение периодов T₁-T₄ был постоянно ниже, чем в группе, пациенты которой получали плацебо.

С помощью ANCOVA было отмечено значительное влияние как самого лечения, так и времени лечения, на ситуативную тревожность (ажитацию) [F_{лечение}(1,78) = 4,62, P<0,05; F_{время}(3,78) = 3,05, P<0,05] (Рис. 4, верхняя часть), при этом уровень в группе, пациенты которой принимали баклофен, в течение периодов T₁-T₄ был ниже, чем в группе, пациенты которой получали плацебо. В противоположность вышеприведенным результатам существенного различия между группами в оценке депрессивного состояния не наблюдалось [F_{лечение}(1,78) = 0,70, P>0,05; F_{время}(3,78) = 2,28, P>0,05] (Рис. 4, нижняя часть).

Таблица 1. Основные биологические маркеры злоупотребления алкоголя у пациентов, принимающих баклофен, и пациентов, получающих плацебо, на момент начала исследования (T₀) и в конце исследования (T₄)

	T ₀		T ₄	
	Плацебо	Баклофен	Плацебо	Баклофен
MCV (μm ²)	95,3±2,8	95,7±2,1	95,0±2,7	93,7±1,9
ГГТ (81-99 Ед/л)	103,6±24,8	150,9±41,8	50,5±11,2	56,9±16,7
АСТ (7-45 Ед/л)	45,6±9,0	56,9±13,3	26,9±5,7	31,2±7,4
АЛТ (7-45 Ед/л)	46,4±8,6	62,7±13,1	25,7±3,9	32,1±4,8

MCV, средний корпускулярный объем эритроцитов; ГГТ, γ-глутамилтранспептидаза; АСТ, аспартатаминотрансфераза; АЛТ, аланинаминотрансфераза. Каждый параметр для 17 пациентов, получающих баклофен (кроме данных по ГГТ для 16 пациентов), и для 11 пациентов, получающих плацебо, рассчитывался по формуле: средняя величина ± стандартная ошибка среднего.

В Таблице 1 представлены данные, полученные в ходе лабораторных исследований до и после начала лечения пациентов баклофеном или плацебо.

Случаев серьезного патологического системного влияния препарата, а также патологического воздействия лекарственного вещества на органы, в результате чего пришлось бы прервать лечение, отмечено не было. Непереносимости к веществам, являющимся компонентами лечения, среди пациентов не наблюдалось. Основными побочными эффектами, как и указано ранее (Addolorato и соавторы, 2000b), являлись: сонливость (2 пациента), повышенная утомляемость (1 пациент), головокружение (1 пациент) в группе, получающей баклофен, и боли в области живота (1 пациент) в группе, получающей плацебо. Данные побочные эффекты исчезли в течение первых двух недель с момента начала приема препаратов и больше не возникали.

Рис. 4. Результаты оценки уровня ситуативной тревожности (ажитации), проведенной посредством опросника «Состояния и свойства ажитации» (State Anxiety Inventory Test (STAI-Y₁)), и результаты оценки уровня депрессивного состояния, проведенной с помощью шкалы Цунга для самостоятельной оценки депрессии (Zung Self-rating Depression Scale), на момент начала исследований T₀ и во время последующих 4 посещений врача в течение курса лечения (T₁-T₄). Каждый параметр для 17 пациентов, получающих баклофен, и для 11 пациентов, получающих плацебо, рассчитывался по формуле: средняя величина ± стандартная ошибка среднего.

На рисунке:

- 1 – уровень ситуативной тревожности (ажитации);
- 2 – плацебо;
- 3 – баклофен;
- 4 – недельные интервалы;
- 5 – уровень депрессии.

Случаев эйфории, равно как и возбуждающего воздействия препарата на нервную систему, отмечено не было. После окончания курса терапии не было выявлено признаков синдрома отмены препарата и случаев возникновения побочных эффектов, связанных с приемом данного вещества.

Обсуждение

Анализ данных, полученных в ходе недавних доклинических (Colombo и соавторы, 2000, 2002) и предварительных клинических исследований (Addolorato и соавторы, 2000b, 2000c), показал, что агонист рецепторов ГАМК_B, баклофен, может эффективно использоваться в лечении алкоголизма. Однако до настоящего в данной области времени не было проведено ни одного двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования. Несмотря на ограничения, связанные с малым количеством пациентов, участвующих в эксперименте, полученные результаты указывают на тот факт, что по сравнению с плацебо баклофен обладает значительно большей эффективностью в лечении алкоголизма (как в случае количества пациентов, полностью отказавшихся от употребления алкоголя, так и в случае ОПВОА). Также баклофен более эффективен в снижении количества потребляемого алкоголя, в уменьшении обсессивного и компульсивного компонентов алкогольной зависимости и ситуативной тревожности (ажитации). Тем не менее, эффективность баклофена и плацебо в лечении симптомов депрессии одинакова.

В доказательство вышесказанного, следует привести тот факт, что в случае применения баклофена мы добились воздержания от приема алкоголя или снижения количества употребляемого спиртного пациентами в течение первой недели от момента назначения препарата и смогли поддерживать данное состояние в течение всего периода лечения. Большая эффективность баклофена по сравнению с плацебо может объясняться тем, что данный препарат снижает алкогольную зависимость. Данную точку зрения подтверждает тот факт, что баклофен значительно подавляет компульсивный и обсессивный компоненты алкогольной зависимости, что выражается в быстром снижении значений обсессивно-компульсивного компонентов расстройства, определенных по ТДООКРПА. Также необходимо отметить, что баклофен способен подавлять иные варианты зависимости, в частности зависимость от

кокаина (Ling и соавторы, 1998). Снижение алкогольной зависимости может быть связано со свойством препарата блокировать передачу сигнала в нервной системе с помощью нейромедиаторов, выделяемых при поступлении этанола в организм, что приводит к отсутствию специфического эффекта при приеме алкоголя. Известно, что рецепторы ГАМК_B, расположенные в вентральной покрышечной зоне среднего мозга (ВПЗ), контролируют активность дофаминовых нейронов мезолимбической системы. Через мезолимбическую систему проходит основной нейронный путь, регулирующий воздействие вызывающих зависимость препаратов, в том числе алкоголя, на нервную систему (см. Di Chiara, 1995; Koob и соавторы, 1998; Spanagel and Weiss, 1999). Следовательно, стимуляция фармакологическими веществами рецепторов ГАМК_B, расположенных в ВПЗ, подавляет активность данных нейронов (Kalivas, 1993), что приводит к снижению нормальной (Yoshida и соавторы, 1994) и алкоголь опосредованной (Carta и соавторы, 2001) секреции дофамина из их аксонов и уменьшению влияния данного вещества на центр удовольствия.

Более того, вероятно, что подавляющий эффект баклофена на симптоматику алкогольной зависимости (Addolorato и соавторы, 2002) помогает пациентам отказаться от употребления алкоголя.

В ходе нашего исследования были получены данные, опровергающие заключения Krupitsky и соавторов (1993) о том, что баклофен ухудшает аффективные расстройства при алкоголизме. В частности, мы обнаружили, что препарат эффективно снижает ситуативную тревожность (ажитацию), но не влияет на симптомы депрессии. Уменьшение выраженности ажитации и депрессии у пациентов, страдающих алкоголизмом, спустя 3 недели от начала лечения баклофеном, наблюдаемое Krupitsky и соавторами (1993), предположительно является опосредованным и объясняется способностью препарата устранять токсическое влияние алкоголя и подавлять зависимость. Данное воздействие приводит к быстрому исчезновению соматических и психологических симптомов алкоголизма. В заключение, необходимо отметить, что отсутствие значительного снижения уровня депрессии, определяемого по

шкале Цунга, может быть обусловлено относительно низким уровнем депрессии у пациентов на момент начала исследования.

В соответствии с данными, полученными в ходе проведения предыдущих исследований (Krupitsky и соавторы, 1993; Ling и соавторы, 1998; Addolorato и соавторы, 2000а), было доказано, что применение баклофена не вызывает серьезных побочных эффектов у пациентов, страдающих алкоголизмом. Более того, выявленные побочные эффекты проходили в течение первой недели использования препарата.

При проведении доклинического исследования высказывалось предположение о том, что пациенты станут злоупотреблять препаратом, так как он обладает некоторыми фармакологическими эффектами, сходными с веществами, воздействие которых подобно алкоголю (γ -гидроксibuтират (ГГБ)). Зависимость от ГГБ часто наблюдалась у пациентов, страдающих алкоголизмом (см. Addolorato и соавторы, 2000а). Тем не менее, способности препарата вызывать эйфорию выявлено не было, и ни один пациент не принимал баклофен в больших дозах, чем было назначено. Отсутствие у препарата свойства вызывать состояние эйфории является важной характеристикой вещества, которое используют для лечения алкогольной или иной зависимости.

В итоге, несмотря на ограничения, связанные с небольшим количеством пациентов, участвующих в исследовании, полученные в ходе предварительного двойного слепого исследования данные указывают на то, что баклофен следует использовать в лечении алкоголизма, в виду, с одной стороны, его способности подавлять алкогольную зависимость и, с другой стороны, его безопасности. Последующие исследования, проводимые с большим числом пациентов и в течение более длительного периода, должны подтвердить результаты данного исследования.

Благодарность

Гранты на проведение данного исследования были выданы организацией *Associazione Ricerca in Medicina*, г. Болонья и г. Рим, Италия. Исследователи

выражают благодарность за методологическое руководство и техническое обеспечение С. Ancona, MD и R. Masciana, MD (Universita Cattolica, г. Рим, Италия), F. Lorenzini MD (Университет г. Болонья, г. Болонья, Италия), S. Serra и G. Vacca (НИИ неврологии в Кальяри, г. Кальяри, Италия), а также А. Farmer за редактирование документа.

Использованная литература

Краткий обзор

Addolorato G., Leggio L., Ferruli A., и другие (2007) Эффективность и безопасность применения баклофена с целью поддержания состояния воздержания от приема алкоголя у пациентов, страдающих алкоголизмом и циррозом печени: рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование. *Lancet*, 370(9603) (8 Декабря 2007 – 14 Декабря 2007), 1915-1922.

Краткий обзор

Вводная информация

Наиболее эффективным способом лечения пациентов с циррозом печени, страдающих алкоголизмом, является отказ от приема алкоголя; тем не менее назначение препаратов, способствующих подавлению зависимости, может оказать отрицательное влияние на течение заболевания печени. Целью данного исследования являлось изучение эффективности и безопасности использования баклофена для формирования и поддержания состояния воздержания от приема алкоголя у пациентов с циррозом печени.

Методы

С октября 2003 года по ноябрь 2006 года в Римский научно-исследовательский институт внутренних болезней, Италия (Institute of Internal Medicine, Rome, Italy), было госпитализировано 148 пациентов с циррозом печени, которые страдали алкоголизмом. 84 пациента в течение 12 недель случайным образом энтерально получали или баклофен, или плацебо.

Конечным результатом данного исследования было установление соотношения числа пациентов, достигших состояния воздержания от приема алкоголя, и пациентов, поддерживающих данное состояние после лечения. Единицами измерения являлось общее число больных, отказавшихся от приема алкоголя, и суммарная продолжительность периода воздержания от приема спиртного. Данные показатели оценивались при посещении амбулаторными пациентами врачей. Рецидивом заболевания считалось употребление более 4 стандартных алкогольных напитка в день или суммарное потребление 14 и более стандартных алкогольных напитков за неделю в течение, как минимум, 4 недель. Целью данного исследования было определение способа лечения пациентов. Данное исследование зарегистрировано организацией ClinicalTrials.gov под номером NCT00525252.

Результаты

Из 42 пациентов, принимающих баклофен, 30 (71%) больных отказались от приема алкоголя, в то время как в группе, состоящей из 41 пациента, получающего плацебо, данный показатель составил (29%) 12 человек (отношение шансов 6,3 [95% CI 2,4-16,1]; $p=0,0001$). Число пациентов, отказавшихся от лечения в ходе исследования (прекращение лечения), в группе, получающей баклофен (6/42 [14%]), существенно образом не отличалось от аналогичного показателя в группе, получающей плацебо (13/42[31%]) ($p=0,12$). Суммарная продолжительность периода воздержания от приема спиртного была примерно в 2 раза дольше в группе пациентов, получающих баклофен, по сравнению с данным показателем в группе больных, получающих плацебо (средняя величина 62,8 [стандартная ошибка среднего 5,4] и 30,8 [5,5] дней; $p=0,001$). Гепатотоксических эффектов со стороны препарата выявлено не было.

Анализ данных

Баклофен является препаратом эффективным в лечении алкоголизма у пациентов с циррозом печени. Баклофен хорошо переносится, поэтому в будущем препарат может занять ключевую позицию в подходе к лечению

данных пациентов.

Влияние баклофена на чувство тревоги

Краткий обзор 1

Breslow, M.F., Fankhauser, M. P., Potter, R. L. и др. (1989). Значение γ -аминомасляной кислоты в способности препаратов снижать чувство страха.

Американский журнал психиатрии (American Journal of Psychiatry) 146, 353-356.

Все эффективные фармакологические вещества, используемые для лечения панических расстройств, усиливают активность гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Анксиолитики и антидепрессанты, снижающие активность ГАМК, не являются эффективными средствами в лечении данных состояний. С целью проверки гипотезы того, что влияние препарата на активность ГАМК определяет его эффективность в лечении панических состояний, было проведено двойное слепое плацебо-контролируемое перекрестное исследование, в ходе которого 9 пациентам, не получающим какой-либо терапии, направленной на лечение панических расстройств, энтерально был назначен баклофен (30 мг/день, в течение 4 недель). Баклофен, селективный агонист рецепторов ГАМК, оказался намного эффективнее плацебо в снижении числа панических атак и в уменьшении уровня тревожности, определяемого по шкале Гамильтона для оценки тревоги, шкале Цунга и вспомогательной шкале Катца для оценки нервозности. Возможные механизмы снижения тревоги при воздействии вещества обсуждаются.

Краткий обзор 2

Krupitsky, E. M., Burakov, A. M., Ivanov, V. B. и др. (1993)

Применение баклофена с целью лечения аффективных расстройств у

пациентов, страдающих алкоголизмом. Алкогольная и наркотическая зависимость (Drug and Alcohol Dependence) 33, 157-163.

Девяносто страдающих алкоголизмом пациентов с вторично обусловленными аффективными расстройствами (чувство тревоги, депрессия) были разделены на 4 группы. Пациенты первой группы получали агонист рецепторов ГАМК_B (баклофен), пациенты второй группы – диазепам, пациенты третьей группы – amitриптилин, пациенты четвертой группы – плацебо. Результаты клинических, психологических (тест Спилбергера, Цунга и СМИЛ (стандартизированный многофакторный метод исследования личности)) и электрофизиологических (регистрация сверхмедленных омега-потенциалов мозга) методов исследования показали, что баклофен является эффективным препаратом в лечении аффективных расстройств у пациентов, страдающих алкоголизмом. При этом эффективность баклофена была выше плацебо и сопоставима с эффективностью диазепама и amitриптилина, но баклофен, в отличие от диазепама и amitриптилина, не обладал побочными эффектами. Значительных изменений активности MAO_B (моноаминоксидазы) тромбоцитов, а также в содержании дофамина, серотонина и ГАМК при исследовании сыворотки крови после окончания лечения ни в одной из 4 групп выявлено не было. Вероятно, изменение периферического метаболизма ГАМК и моноаминов не связано с развитием аффективных расстройств у пациентов, страдающих алкоголизмом. Результаты данного исследования являются дополнительным стимулом для изучения влияния препаратов, относящихся к группе агонистов рецепторов ГАМК, на патогенез аффективных расстройств.

Краткий обзор 3

Drake, R. G., Davis, L. L., Gates, M. E. и соавторы (2003) Лечение посттравматических стрессовых расстройств баклофеном.

Очерки из фармакотерапии (The Annals of Pharmacotherapy) 37, 1177-1181.

Задачи исследования

Результаты ранее проведенных исследований показали, что использование агонистов рецепторов гамма-аминомасляной кислоты В (ГАМК_B) является эффективным способом лечения тревоги у пациентов с паническими расстройствами, а также тревоги и депрессии у больных, страдающих алкоголизмом. Имеется предположение о том, что применение баклофена, агониста рецепторов ГАМК_B, окажется эффективным симптоматическим методом лечения ветеранов войн, страдающих хроническим посттравматическим стрессовым расстройством (ПТСР).

Методы

В 8-недельном открытом исследовании изучалась эффективность баклофена в лечении хронического ПТСР у ветеранов войн, возникшего в связи с их участием в боевых действиях. Для исследования были отобраны 14 ветеранов. Эффективность определяли путем оценки состояния пациента с помощью специально разработанной и используемой в клинической практике шкалы для оценки ПТСР (основной способ) и (дополнительные методы) посредством шкалы Гамильтона, а также шкалы оценки общего функционального состояния и общего клинического впечатления пациента.

Результаты

У 11 пациентов, прошедших 8-недельный курс лечения, было отмечено значительное снижение общего среднего уровня стресса, определенного по шкале для оценки ПТСР, по сравнению с исходными данными (с $82,9 \pm 16,1$ до $63,5 \pm 21,2$). Также было выявлено значительное снижение уровня стресса при его определении по вспомогательным шкалам для оценки степени выраженности реакции избегания и гиперактивности ЦНС (с $36,2 \pm 6,2$ до $26,5 \pm 9,6$ и с $31,9 \pm 6,5$ до $22,1 \pm 7,1$, соответственно). Однако показатель, определяемый по вспомогательной шкале для оценки частоты рецидивов, остался неизменным. Было выявлено значительное улучшение показателей, определяемых с помощью дополнительных методов оценки состояния.

Положительного эффекта от лечения появился в течение первых 4 недель, с момента назначения препарата; положительная динамика сохранялась в течение всего курса терапии. Отмечалась хорошая переносимость к применению баклофена, только 1 пациент отказался от продолжения участия в исследовании в связи с развитием побочных эффектов.

Заключение

Применение баклофена с целью лечения пациентов с ПТСР, возникшим вследствие их участия в боевых действиях и сопровождающимся депрессией и тревожностью, оказалось эффективным. Для подтверждения эффективности баклофена в лечении ПТСР необходимо проведение более масштабного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования.

Исследование баклофена в экспериментах на животных: зависимость эффективности от дозы

Краткий обзор 1

Roberts, D. C. и Andrews, M.M. (1997) Подавление кокаиновой зависимости с помощью баклофена: демонстрация проведена с помощью дискретного метода.

Психофармакология (Psychopharmacology) (Берлин) 131, 271-277.

Ранее сообщалось о том, что употребление крысами кокаина характеризуется циркадным ритмом, если доступ к веществу ограничен в течение 10 минутных поочередных дискретных исследований, интервал между которыми составляет, как минимум, 20 минут. В данном исследовании изучался характер приема кокаина (одна инъекция содержала 1,5 мг вещества на кг массы тела) животными, разделенными на 2 большие группы, в которых отличалось время чередования дня и ночи (с 3:00 до 15:00 и с 10:00 до 22:00). Прием кокаина в соответствии с циркадным ритмом отмечался независимо от времени начала дневного периода. Последние 6 часов ночного периода характеризовались приемом кокаина в максимальных дозах, данное явление

сменялось относительным воздержанием от употребления вещества в течение дня. В связи вышеуказанным характером приема животными кокаина нам удалось изучить влияние баклофена, агониста рецепторов ГАМК_B, на данный процесс. В ходе проведения двух не зависимых друг от друга исследований было выявлено, что применение баклофена (в дозировке 1,25-5,0 мг на кг массы тела), как минимум, на 4 часа снижает употребление кокаина в последние 6 часов ночного периода. Назначение баклофена существенным образом не повлияло на прием животными пищи. Результаты предыдущего исследования показали, что баклофен, вероятно, имеет специфическую способность подавлять кокаиновую зависимость. В ходе совместного анализа результатов обоих исследований был поднят вопрос о рассмотрении баклофена в качестве лекарственного средства для лечения кокаиновой зависимости.

Краткий обзор 2

Xi, Z. X. и Stein, E. A. (1999) Баклофен подавляет героиновую зависимость и высвобождение дофамина в мезолимбической системе.

Журнал фармакологии и экспериментальной терапии (The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics) 290, 1369-1374.

Имеется предположение, объясняющее механизм положительного подкрепления героиновой зависимости. Данная гипотеза заключается в том, что опиаты подавляют активность вставочных ГАМК-эргических нейронов, расположенных в мезолимбической дофаминовой (ДА) системе, что приводит к активации ДА нейронов. Подтверждением данной теории служит тот факт, что совместное введение баклофена, агониста рецепторов ГАМК_B, и героина приводило к снижению формирования зависимости у крыс, ранее не получавших героин, и воздержанию от приема героина крысами, у которых была сформирована зависимость от данного вещества. Микроинъекции баклофена в вентральную область покрышки среднего мозга (ВОП) (не затрагивая центр удовольствия) приводили к снижению эффектов от приема

героина, что проявлялось компенсаторным увеличением потребления данного вещества. Кроме того, наблюдалась зависимость, выражающаяся в снижении героин-обусловленного высвобождения ДА, от дозы введения только баклофена или баклофена совместно с героином. Данный эффект частично исчезал при введении 2-гидроксисалкофена, антагониста ГАМК_B, в ВОП, что являлось следствием отрицательного влияния вещества на способность ГАМК_A инактивировать рецепторы. Данные исследования демонстрируют, что имеется связь между высвобождением ДА и центром удовольствия, которая осуществляется, главным образом, посредством рецепторов ГАМК_B, расположенных в ВОП. Из вышесказанного можно сделать вывод, что баклофен может оказаться эффективным в лечении опиатной зависимости.

Краткий обзор 3

Colombo, G., Vacca, G., Serra, S. и другие (2003) В опытах на крысах баклофен подавляет стремление употреблять алкоголь. Психофармакология (Psychopharmacology) (Берлин) 167, 221-224.

Обоснование

Во время недавно проведенных исследований было установлено, что применение баклофена, агониста рецепторов ГАМК_B, снижает потребление алкоголя средиземноморскими крысами (СК) при лечении их от алкоголизма. Животные были размещены в клетках, оснащенных 2 бутылками (1 с алкоголем и 1 с сахарозой).

Задачи исследования

Целью данного исследования, проводимого на СК, являлось изучение влияния баклофена в большей степени на пищевую зависимость от алкоголя, чем на психологическую.

Методы

Животные были обучены нажимать на специальный рычаг для энтерального питания алкоголем (10% объемное отношение) или сахарозой (3%

соотношение веса и объема) с фиксированным отношением числа реакций и подкреплений, равным 4. На момент закрепления поведенческой реакции среднее потребление алкоголя составило 0,7 г/кг в течение 30 мин. периода. Затем оценивалось влияние однократного введения баклофена (0,1,2 и 3 мг/кг массы тела, интраперитонеально) на снижение употребления алкоголя и сахарозы (определяемое как максимальное количество нажатий на рычаг при отсутствии внешних побуждений к данному действию и именуемое показателем мотивации к потреблению алкоголя и сахарозы).

Результаты

Применение баклофена во всех указанных дозировках значительно снижало мотивацию к потреблению алкоголя. Обратная ситуация наблюдалась при изучении мотивации к потреблению сахарозы: значительное снижение было отмечено только при введении баклофена в дозировке 3 мг на кг массы тела. В ходе проведения независимых друг от друга открытых исследований на СК было установлено, что назначение баклофена (0, 1, 2 и 3 мг/кг, интраперитонеально) не влияет на произвольную двигательную активность.

Заключение

Полученные результаты наводят на мысль о том, что баклофен способен специфическим образом подавлять мотивацию к потреблению алкоголя, кроме того, они не противоречат недавно полученным данным о том, что баклофен обладает потенциалом снижать алкогольную зависимость.

Краткий обзор 4

Fattore, L., Gossu, G., Martellotta, M. C. и другие (2002) Применение баклофена снижает самостоятельное внутривенное введение никотина мышами и крысами. Алкоголь и алкоголизм (Alcohol and Alcoholism) 37, 495-498.

Цели: ГАМК-эргические влияния играют важную роль в формировании феномена подкрепления при использовании различных наркотических средств, что приводит к зависимости. В частности, стимуляция рецепторов ГАМК_B

снижает стремление к приему кокаина, героина, никотина, алкоголя и γ -гидроксимасляной кислоты. С целью изучения специфичности влияния баклофена, агониста рецепторов ГАМК_B, на никотиновую зависимость было использовано 2 экспериментальных модели на животных, имеющих самостоятельный доступ к никотину.

Методы: Эффекты изомера баклофена RS, а также изомера R и изомера S были исследованы на крысах, не зависящих от никотина и имеющих к нему доступ. Также было проведено исследование влияния баклофена RS на крыс, у которых в течение длительного времени методом подкрепления вырабатывалась зависимость от никотина.

Результаты: При интраперитонеальном (и/п) введении баклофена в дозировке 1,25-2,5 мг/кг массы тела снижается стремление к приему никотина. Следует отметить, что данный эффект стерео зависим. Применение стереоизомера R в дозировке 0,625 мг/кг и/п практически полностью подавило стремление к приему никотина, в то время как назначение изомера S в дозировке меньшей, чем 2,5 мг/кг и/п, не имело эффекта. Профилактическое лечение крыс баклофеном RS в дозировке 2,5 мг/кг и/п приводило к значительному усилению никотиновой зависимости. Сходная картина наблюдалась при профилактическом применении антагониста центральных никотиновых рецепторов мекамиламина (1 мг/кг и/п).

Заключение: Анализ данных, полученных в ходе проведенного на мышах и крысах эксперимента, показал, что баклофен способен ослаблять эффекты никотина и может принести пользу в лечении никотиновой зависимости.

Краткий обзор 5

Brebner, K., Ahn, S. и Phillips, A.G. (2005) Применение баклофена снижает потребление d-амфетамина крысами: связь между нейрохимическими и поведенческими процессами. Психофармакология (Psychopharmacology) (Берлин) 177, 409-417.

Обоснование

В недавно опубликованных отчетах была представлена информация о том, что ГАМК-эргические соединения ослабляют специфическое влияние кокаина на крыс и, тем самым, подавляют зависимость. Можно предположить, что в данном отношении особо эффективным окажется баклофен, агонист рецепторов ГАМК_B, учитывая тот факт, что активация ГАМК_B рецепторов существенным образом ослабляет эффекты кокаина. Амфетамин, также как и кокаин, является психостимулятором с высоким потенциалом формирования зависимости у людей.

Задачи исследования

Целью данного исследования, проводимого на крысах, является определение способности баклофена ослаблять эффекты d-амфетамина (dAMФ), приводящие к зависимости. С целью определения эффекта от применения 3-х различных дозировок баклофена (1,8; 3,2 и 5,6 мг/кг и/п) на самоконтролируемое внутривенное введение (СВВ) dAMФ были построены графики зависимости «доза-эффект». Были созданы две группы, крысы которых были натренированы самостоятельному введению dAMФ с фиксированным (ФО) или увеличивающимся (УО) отношением числа реакций и подкреплений в дозировках 0,1 мг/кг или 0,2 мг/кг, содержащихся в 1 инъекции. В дополнительно созданной группе крыс для оценки влияния баклофена на изменение выделения дофамина (ДА) в центре удовольствий (ЦУ), высвобождение которого провоцируется dAMФ, проводился микродиализ.

Результаты

Профилактическое применение баклофена привело к уменьшению зависимости «доза-эффект» при введении dAMФ как в случае с ФО, так и в случае с УО числа реакций и подкреплении, а также к снижению уровня ДА в ЦУ, высвобождение которого провоцируется приемом dAMФ.

Заключение

Результаты данного эксперимента, также как и данные, полученные

ранее, свидетельствуют в пользу того, что баклофен ослабляет эффекты психостимуляторов, тем самым, снижая зависимость. Принимая во внимание вышесказанное, имеет смысл проведения дальнейших исследований по изучению влияния агонистов рецепторов ГАМК_B на изменение наркотической зависимости.

Применение баклофена в рамках симптоматической терапии в неврологии

Полная статья

Неврология (Neurology) 41 (1991), 1829-1831

Энтеральное применение баклофена в высоких дозах: лечение пациентов с рассеянным склерозом

Charles R. Smith, MD; Nicholas G. LaRocca, PhD; Barbara S. Giesser, MD и Labe C. Scheinberg, MD.

Краткий обзор

С целью определения частоты назначения баклофена в высоких дозах (>80 мг/сутки) для устранения спастических состояний у пациентов была проведена носящая случайный характер выборка и затем проверка 10% медицинских карт клиники для амбулаторных больных, специализирующейся на лечении рассеянного склероза. Оказалось, что около 20% пациентов принимали баклофен в высоких дозах, а 15% больных продолжали использование препарата в высоких дозах на момент начала нашего исследования. При применении высокодозных режимов оснований для прекращения лечения не отмечалось.

Спастические состояния, которые достаточно часто встречаются при рассеянном склерозе (РС), могут ограничивать активность пациента во время дня и нарушать сон. Тяжелое течение спастических состояний может способствовать образованию соединительнотканых контрактур, что является

предрасполагающим фактором образования пролежней.¹ Баклофен – препарат выбора при лечении спастических состояний, возникших вследствие нарушений на уровне спинного мозга,² однако не все пациенты отвечают на терапию, проводимую в рекомендуемых производителем дозировках, составляющих 40-80 мг/день. У некоторых больных отмечаются побочные эффекты; при назначении препарата в одних и тех же дозировках у одной группы пациентов возникают побочные эффекты, в то время как в другой группе отмечается незначительный эффект от проводимого лечения. При отсутствии удовлетворительных результатов от проводимого в стандартно используемых дозировках лечения,¹ некоторые врачи назначают препарат в дозах, превышающих максимальные рекомендуемые. Тем не менее, на сегодняшний день еще не опубликованы данные о том, насколько часто назначаются высокодозные режимы баклофена, каков диапазон дозировок и отмечается ли у пациентов, получающих высокие дозы данного препарата, тенденция к преждевременному прекращению лечения в связи с возникновением побочных эффектов и неблагоприятных проявлений.

С целью получения некоторой информации о применении баклофена для лечения спастических состояний при РС была проведена носящая случайный характер выборка и затем проверка 10% медицинских карт пациентов, наблюдаемых в специализированной на лечении РС клинике для амбулаторных больных. Нашей задачей являлась оценка частоты применения баклофена в различных дозировках. Особое внимание уделялось пациентам, которым препарат был назначен в максимально рекомендуемой дозировке, равной 80 мг/день, или превышающих данный порог дозировок. В данном исследовании мы не преследовали цели изучения вопросов безопасности и эффективности лечения.

Методы

В Медицинском центре по лечению и реабилитации больных РС, созданном на базе Университета им. Альберта Эйнштейна, была проведена носящая случайный характер выборка и проверка 10% медицинских карт

больных с диагнозом РС (общее число больных, зарегистрированных в клинике (n)=1120). В ходе проверки проводился демографический и частотный анализ применения баклофена. Особое внимание уделялось случаям назначения препарата в максимальных и текущих дозировках, продолжительности лечения (как в максимальных, так и в наиболее часто используемых дозировках) и причинам приостановки или отмены лечения.

Результаты

Демографический анализ. Был проведен статистический анализ 112 медицинских карт. Средний возраст составил 45,2 года (среднеквадратичное отклонение, 13,5; диапазон, от 18 до 75). Средняя продолжительность течения РС составила 12,9 года (среднеквадратичное отклонение, 9,6; диапазон, от 5 месяцев до 50,5 лет). Доля женщин в группе пациентов составляла 66%. Число женщин также преобладало в группе пациентов среднего возраста с относительно коротким анамнезом РС.

Статистический анализ использования баклофена. Средняя продолжительность терапии баклофеном в любых дозировках составляла 43,7 месяца (среднеквадратичное отклонение, 37,6 месяца; диапазон, от 1 до 132 месяцев). Средняя продолжительность лечения в максимальной дозировке составила 15,8 месяцев (среднеквадратичное отклонение, 16,4 месяца; диапазон, от 1 до 63 месяцев).

На Таблице 1 приведены данные, характеризующие историю применения баклофена в клинической практике. Одна группа пациентов (59%, n=66/112) получала баклофен постоянно, другая – только во время нахождения в стационаре (66%, n=74/112). Таким образом, большинству больных, зарегистрированных в данной клинике, было назначено регулярное лечение. Большинство больных (n=45/66 или 68%), из числа пациентов, продолжавших принимать баклофен к моменту начала исследования, получали его в таких высоких дозировках, которые ранее им не назначались.

Таблица 1. История применения баклофена в клинической практике

	No.	%

Пациенты, когда-либо получавшие баклофен	74/112	66
Пациенты, получающие баклофен на момент исследования	66/112	59
Пациенты, когда-либо получавшие баклофен в дозировке > 80 мг	15/74	20
Пациенты, получающие баклофен на момент исследования в дозировке > 80 мг	10/66	15
Случаи отмены препарата	8/74	11
Случаи снижения препарата	24/74	32

Как и предполагалось, баклофен применялся в высоких дозировках достаточно часто: 15% пациентов, принимающих баклофен на момент начала исследования, получали более 80 мг препарата в день (≤ 180 мг, 85%; > 80 мг, 15%; в среднем 59,7 мг; среднее квадратичное отклонение, 44,5 мг; диапазон, от 5 до 270 мг). Когда в статистический анализ были включены значения максимальных дозировок препарата и случаи отмены терапии баклофеном, было отмечено увеличение показателя, характеризующего число пациентов, получавших более 80 мг препарат ежедневно, до 20% (≤ 180 мг, 80%; > 80 мг, 20%; в среднем 65,6 мг; среднее квадратичное отклонение, 49,2 мг; диапазон, от 15 до 280 мг). Средняя дозировка баклофена в группе пациентов ($n=10$), получающих > 80 мг препарат на момент начала исследования, оказалась равной 141 мг (среднее квадратичное отклонение, 50,7), данный показатель в группе пациентов, когда-либо получавших > 80 мг баклофена, составил 137 мг (среднее квадратичное отклонение, 60,2). Таблица 2 содержит статистические данные о дозировках баклофена, назначаемых во всей выборке.

Таблица 2. Назначаемые дозировки баклофена

Диапазон доз	Максимальная доза (N = 74)		Текущая доза (N = 66)	
	№.	%	№.	%
<20	12	16	11	16
21-40	17	24	22	33

41-60	15	20	10	15
61-80	15	20	13	20
81-100	6	8	3	5
101-120	4	5	2	2
>120	5	7	5	8

Ни один из 8 пациентов, курс лечения которых был прерван, не принимал баклофен в дозировке большей, чем 60 мг/день (<80 мг, 100%; среднее значение, 27,5 мг; среднеквадратичное отклонение, 18,3 мг; диапазон, от 5 до 60 мг). Наиболее частыми причинами отмены препарата (Таблица 3) являлись, отмечаемая врачом или пациентом безрезультатность применения (n=4) и слабость (n=3). Один пациент отказался от приема препарата из-за развившегося недержания мочи, а другой пациент – из-за тошноты. Кроме того, один пациент прекратил курс лечения беспричинно, а еще двое больных – каждый по двум причинам. Только два пациента посоветовались с врачом прежде, чем отказаться от лечения.

В 24 случаях слабость являлась наиболее частой причиной снижения максимальной дозировки препарата (n = 15) (Таблица 3). При этом в 8 случаях решение о снижении дозировки было принято врачами пациентов. Помимо вышеуказанных случаев 2 пациента снизили дозировку принимаемого препарата вследствие появления сонливости, трое – по неустановленной причине, и трое вследствие возникновения единичных симптомов, таких как тошнота, недержание мочи и безрезультатность приема препарата. Также было отмечено снижение врачом дозировки баклофена пациенту, из-за подозрения на возникновение случая спутанности сознания, о котором рассказали родственники больного.

Таблица 3. Причины отмены или снижения дозировки баклофена		
	Отмена	Снижение
Безрезультатность лечения	4	1

Слабость	3	15
Тошнота	1	1
Недержание мочи	1	1
Сонливость	0	2
Спутанность сознания	0	1
Неустановленная причина	1	3
Всего	10*	24
*У двоих из восьми пациентов имелось по две причины прекращения приема баклофена.		

Был проведен корреляционный анализ между применением баклофена и особенностями пациентов. Был выявлена незначительная тенденция более частого назначения баклофена мужчинам, чем женщинам (мужчины = 78,9%; женщины = 59,5; $p = 0,064$). При изучении других параметров различий по половому признаку отмечено не было. Пациенты, получавшие препарат, были значительно старше (48,5 лет против 38,7 лет; $p > 0,001$) и имели более длительный анамнез рассеянного склероза (14,9 лет против 9,2 лет; $p > 0,01$), чем пациенты, никогда не принимавшие баклофен. Данный факт, возможно, объясняется тем, что шансы возникновения или усиления симптомов спастичности выше в случае прогрессирования рассеянного склероза. Тем не менее, связи возраста пациента или продолжительности заболевания с назначением максимальной или текущей дозировки баклофена выявлено не было.

Обсуждение

Баклофен является эффективным препаратом в лечении спастических состояний, возникших вследствие нарушений на уровне спинного мозга.³ Побочные эффекты от приема препарата обычно являются незначительными и носят временный характер. Однако имеется тенденция редкого назначения баклофена вследствие невысокой максимальной рекомендуемой дозировки, равной 80 мг/сут.^{5,6} Необходимо проводить симптоматическую терапию,

направленную на устранение наиболее опасных проявлений спастических состояний тяжелого течения, таких как спазм мышц-сгибателей нижних конечностей, так как из-за неправильного лечения спастичности¹ у пациентов могут развиваться серьезные осложнения. Хотя применение баклофена в высоких дозах никогда ранее не изучалось, опыт работы позволяет утверждать, что пациенты с рассеянным склерозом способны перенести данное лечение.

Ниже приводятся ссылки на результаты, полученные в ходе длительного высокодозного режима лечения спастических состояний баклофеном. Исследователи Jones и Lance⁷ опубликовали отчет о применении баклофена при лечении спастических состояний у 113 пациентов в течение 6 лет. Диапазон дозировок составил от 30 до 200 мг/день, причем, в зависимости от причин спастических состояний, средние значения колебались в пределах от 60 до 110 мг. Отменена лечения из-за непереносимости препарата была показана только 4 пациентам, еще 20% больным пришлось снизить дозировку. Pedersen и др.⁸ назначали пациентам баклофен в течение 3 лет в дозировках, достигающих значения 100 мг/день. При назначении препарата в высоких дозах отмечалось частое возникновение временных побочных эффектов. Pinto и соавторы,⁹ имевшие опыт работы с пациентами, получавшими 225 мг препарата в день в течение 30 месяцев, утверждают, что большому количеству пациентов требуется назначать баклофен в дозировке, превышающей 100 мг/сут, и что длительные побочные эффекты возникают при этом достаточно редко.

Текущее исследование не ставило задачи получить объективные результаты о безопасности и результативности применения баклофена в дозировках, превышающих 80 мг/день. Тем не менее, результаты данного ретроспективного исследования, несомненно, указывают на то, что баклофен в клинической практике зачастую применяется в дозировках, превышающих 80 мг/день, и что данные дозировки следует назначать в тех случаях, когда показана интенсивная терапия спастических состояний. В ходе исследования также было выявлено, что побочные эффекты не должны являться критерием выбора подходящей дозировки.

Недавно значительный интерес вызывали отчеты об интратекальной терапии на основе баклофена.¹⁰ Несмотря на то что, данная терапия является эффективной в лечении резистентных форм спастических состояний, она характеризуется высокой стоимостью, носит инвазивный характер и часто вызывает осложнения, поэтому прежде, чем назначать баклофен интратекально, следует использовать возможности энтерального применения баклофена и иных противоспастических препаратов, таких как диазепам или дантролен натрия.

При кратком обзоре вышеуказанных данных было установлено, что применение высокодозных режимов баклофена в крупных клиниках, занимающихся вопросами лечения рассеянного склероза, встречается достаточно часто. Результаты также указывают на то, что использование высоких доз не ведет к отмене лечения, хотя у значительного числа пациентов (n=5/15), получающих > 80 мг препарата в день, отмечается снижение максимальных дозировок. Основываясь лишь на результатах данного исследования, нельзя сделать заключение о безопасности и эффективности применения баклофена в высоких дозировках. Однако результаты назначения высокодозных режимов препарата пациентам с рассеянным склерозом указывают на то, что пациенты нуждаются в данной терапии и отвечают на нее и что установленная производителем максимальная дозировка препарата на практике не должна являться максимальной и оптимальной.

Использованная литература

Взаимосвязь зависимости и сопутствующих аффективно-ажитированных расстройств

Краткий обзор

Grant, B. F., Stinson, F.S., Dawson, D. A. и др. (2004) Распространенность и фоновая встречаемость тревожных и аффективных расстройств, связанных с

приемом веществ, вызывающих привыкание, а также эмоционально-ажитированных нарушений: результаты исследований, полученных при Национальном эпидемиологическом обследовании алкогольной зависимости и возникающих вследствие этого состояний. Из Архивов Общей Психиатрии (Archives of General Psychiatry) 61, 807-816.

Вводная информация: На сегодняшний день мы не располагаем достаточными сведениями относительно распространенности и коморбидности тревожных и аффективных расстройств, связанных с приемом веществ, вызывающих привыкание, а также относительно распространенности и коморбидности эмоционально-ажитированных нарушений.

Задачи: получить репрезентативные данные встречаемости и коморбидности расстройств, связанных с приемом алкоголя и веществ, вызывающих привыкание, а также встречаемости и коморбидности фоновых аффективно-ажитированных нарушений. (В статистику следует включать только те расстройства, которые не связаны с приемом веществ и не являются следствием основного заболевания), диагностированных в соответствие с Диагностическим и статистическим руководством по психическим заболеваниям, Издание 4 (DSM-IV).

Тип исследования: сравнительное исследование. Место проведения: США. Участники: люди, отобранные рандомизированным методом. Первичные показатели результата: Распространенность и корреляция расстройств, связанных с приемом алкоголя и иных веществ, и сопутствующих аффективно-ажитированных нарушений. Результаты: Фоновая встречаемость аффективных и тревожных расстройств, диагностированных в соответствие с DSM-IV, среди населения США в течение 1 года составила 9,21% (95% доверительная область (CI), 8,78%-9,64%) и 11,08% (95% CI, 10,43%-11,73%), соответственно. На долю расстройств, связанных с приемом алкоголя и иных веществ, пришлось 9,35% (95% CI, 8,86%-9,84%). Лишь незначительное число аффективных и тревожных расстройств было связано с приемом алкоголя и иных веществ.

Наблюдалась положительная достоверная корреляция между большинством расстройств, связанных с приемом алкоголя и иных веществ, и сопутствующими аффективно-ажитированными расстройствами ($P < 0,05$). Выводы: Расстройства, связанные с приемом алкоголя и иных веществ, и аффективно-ажитированные расстройства, возникающие независимо от интоксикации веществами и зависимости, входя в число наиболее распространенных психиатрических заболеваний в США. Корреляция между данными типами расстройств оказалась сильно положительной и достоверной, поэтому лечение сопутствующих аффективно-ажитированных расстройств не должно отличаться от лечения расстройства, связанные с приемом алкоголя и иных веществ.

Недостаток гамма-гидроксibuтирата (ГГБ) при алкоголизме

Гипотеза

Ameisen, O. (2007) Имеется ли недостаток ГГБ при алкогольной зависимости? Алкоголь и алкоголизм (Alcohol and Alcoholism) 42, 506.

Хочу предложить Вашему вниманию гипотезу, которая поможет объяснить некоторые из возникающих при лечении алкогольной зависимости эффектов баклофена, описанных в разборе клинического случая доктора Bucknam (Bucknam 2007) и моего личного случая (Ameisen, 2005). На поведенческом уровне алкоголь, баклофен и ГГБ оказывают на человека седативное/снотворное действие. Результаты клинических исследований показали, что баклофен снижает ажитацию как у пациентов, страдающих алкоголизмом (Krupitsky и др., 1993; Addolorato и др., 2002), так и у других больных (Breslow и др., 1989; Drake и др., 2003). Влияние баклофена, при лечении ажитации у животных, оказалось более неоднородным. Несмотря на то, что результаты некоторых исследований указывают на то, что баклофен обладает седативными свойствами (Cagaí и др., 2004), также имеются данные о

недостаточности анксиолитической активности (Dalvi и Rodgers, 1996) препарата и, более того, о способности баклофена вызывать агитацию (Car и Wisniewska, 2006). Несмотря на то, что имеются данные об усилении алкогольной зависимости при применении баклофена на животных (Humeniuk и др., 1994), неоспоримыми являются полученные в ходе клинических исследований результаты того, что эффективность баклофена в лечении абстинентного синдрома сопоставима с таковой у диазепам (Addolorato и др., 2006). Группа ученых во главе с Carai в исследовании на мышах установила, что седативный/снотворный эффект ГГБ, также как и баклофена, является результатом стимулирования рецепторов ГАМК_B (Carai и др., 2001), что является еще одним фактом, подтверждающим гипотезу о главенствующей роли рецепторов ГАМК_B в механизме действия ГГБ. Как баклофен, так и ГГБ посредством взаимодействия с рецепторами ГАМК_B ускоряют ток калия и замедляют ток ионов водорода в нейронах гиппокампа (Schweitzer и др., 2004). Из таких веществ, как алкоголь, ГГБ и баклофен, только ГГБ является естественным, не синтезированным веществом. Данное наблюдение навело меня на мысль, что нарушения, связанные, в первую очередь, с ГГБ, (количественная или функциональная недостаточность), могут быть частично связаны с появлением синдрома дисфории (тревожности, бессонницы, мышечного напряжения ...), которая предшествует алкогольной зависимости, а затем является сопутствующим расстройством. Баклофен способен в некоторой степени компенсировать недостаток ГГБ, купировать симптомы дисфории и зависимости. Большинство седативных/снотворных препаратов сами по себе могут вызывать зависимость. Баклофен и ГГБ являются препаратами, стимулирующими рецепторы ГАМК_B, но баклофен, в отличие от ГГБ, не вызывает зависимости. Это может быть объяснено тем, что ГГБ имеет множество мишеней, кроме рецепторов ГАМК_B. Для проверки данной гипотезы следует провести исследования на животных. Интересным является тот факт, что рецепторы ГГБ, локализованные в человеческом головном мозге, были описаны сравнительно недавно.

Список использованной литературы

Письмо редактору и ответы на часто задаваемые вопросы

Американский Журнал Алкогольной и Наркотической Зависимости (The American Journal of Drug and Alcohol Abuse) том. 34, № 2, стр. 235-238, 2008

Обусловлены ли терапевтические эффекты гамма-гидроксибутирата (ГГБ) частичным влиянием данного вещества на патогенез алкогольной зависимости?

Olivier Ameisen, MD.

Краткий обзор

Существует гипотеза, согласно которой терапевтические эффекты гамма-гидроксибутирата (ГГБ) при алкогольной зависимости объясняются тем, что по своему механизму действия данное вещество напоминает этанол. Именно поэтому ГГБ, являясь для центральной нервной системы как бы «заменителем» этанола, обладает свойством уменьшать патологическую тягу к алкоголю, снижать количество потребляемого алкоголя, а также предотвращать развитие абстинентного синдрома. Как бы то ни было, алкоголь является мощнейшим стимулом для возникновения патологической тяги к спиртным напиткам и приводит к возникновению соответствующего патологического поведения. В связи с данным обстоятельством, не представляется возможным объяснить терапевтический эффект исключительно этанол-имитирующими свойствами ГГБ. Недавно я высказал предположение о том, что патологическая зависимость от алкоголя и прочих веществ, вызывающих привыкание, может иметь связь с дисфорическим синдромом на фоне недостаточности ГГБ; как следствие, нехватку эффектов ГГБ организм «компенсирует» приемом алкоголя и прочих веществ, вызывающих привыкание. На сегодняшний день ГГБ

является единственным веществом, вырабатываемым в организме и обладающим доказанными свойствами агониста рецепторов В-типа гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК_B-рецепторов). Таким образом, вполне логичным выглядит мое предположение о том, что экзогенный ГГБ способен «компенсировать» нехватку эндогенного ГГБ (заместительная терапия), и что применение как ГГБ, так и баклофена может позволить нивелировать эффекты физиологических агонистов рецепторов В-типа гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК_B-рецепторов).

Ключевые слова

алкогольная зависимость, ГАМК_B-рецепторы, недостаточность гамма-гидроксибутирата.

Анализируя работу, в которой рассматриваются открытия исследовательской группы д-ра Гесса в области свойств гамма-гидроксибутирата (ГГБ), д-р Нава и коллеги отметили, что «эффекты ГГБ проявляются в виде уменьшения приема алкоголя, снижения патологической тяги к спиртным напиткам, и, в конечном итоге, в виде достижения абстинентного состояния. Вполне возможно, терапевтический эффект объясняется этанол-имитирующими свойствами препарата... а также тем, что ГГБ выступает в роли “заменителя” алкоголя для центральной нервной системы».¹ Несомненно, этанол-имитирующий эффект необходим для достижения абстинентного состояния. Как бы то ни было, алкоголь является мощнейшим стимулом для возникновения патологической тяги к спиртным напиткам и приводит к возникновению соответствующего патологического поведения. В связи с данным обстоятельством, не представляется возможным объяснить терапевтический эффект исключительно этанол-имитирующими свойствами ГГБ. Сравнительно недавно в головном мозге человека были идентифицированы рецепторы ГГБ.² Так может ли экзогенный ГГБ компенсировать дефицит эндогенного ГГБ? На сегодняшний день ГГБ является единственным веществом, вырабатываемым в организме и обладающим

доказанными свойствами агониста рецепторов В-типа гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК_В-рецепторов). А из всех седативно-гипнотических средств, используемых для лечения алкогольной зависимости, лишь два – ГГБ и баклофен (вещества, обладающие доказанной способностью подавлять мотивацию к приему алкоголя) – являются агонистами рецепторов В-типа гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК_В-рецепторов).³ Недавно я высказал предположение о том, что патологическая зависимость от алкоголя и прочих веществ, вызывающих привыкание, может иметь связь с адаптивным дисфорическим синдромом (ажитация, бессонница, депрессия) на фоне недостаточности ГГБ. Как следствие, нехватку эффектов ГГБ организм «компенсирует» приемом алкоголя и прочих веществ, вызывающих привыкание. Отдельного внимания заслуживает тот факт, что, в то время как баклофен (*синтетическая* молекула) является прототипным агонистом рецепторов В-типа гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК_В-рецепторов), мы пока что не располагаем сведениями о *физиологических* агонистах ГАМК_В-рецепторов (помимо ГГБ, обладающего подобным *физиологическим* действием). Учитывая вышеуказанные моменты, можно предположить, что баклофен, равно как и ГГБ, могут назначаться при *недостаточности эффектов физиологических агонистах ГАМК_В-рецепторов*.

Использованная литература

Ответ на письмо «Обусловлены ли терапевтические эффекты гамма-гидроксibuтирата (ГГБ) частичным влиянием данного вещества на патогенез алкогольной зависимости?» (Olivier Ameisen)

Фелисе Нава (Felice Nava et al.), M.D., Ph.D., отделение алкогольной и наркотической зависимости,

Госпиталь Кастелфранко Венето, Тревизо, Италия

По нашему мнению, рассуждения д-ра Амейсена являются в достаточной

степени правомочными. Антиалкогольные молекулярные эффекты гамма-гидроксibuтирата (ГГБ) недостаточно хорошо изучены. Акцентируя внимание на клинических аспектах данного вопроса, можно сказать, что ГГБ, по всей видимости, действует как истинный «заменитель» алкоголя¹. Данный момент может объяснять два основных эффекта ГГБ при лечении алкоголизма: подавление как проявлений абстинентного синдрома, так и патологической тяги к алкоголю^{2,3}.

Нам известно, что ряд фармакологических эффектов, индуцируемых ГГБ, обусловлены потенцированием ГАМК-ергической нейромедиаторной передачи⁴. Данный эффект может возникать благодаря простой конверсии экзогенного ГГБ в гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК) в головном мозге, и/или благодаря прямой активации гамма-гидроксibuтиратом (ГГБ) своих собственных рецепторов, которые недавно были идентифицированы в мозге человека⁵. Более того, поскольку некоторые из наиболее важных центральных эффектов ГГБ (физиологический агонист ГАМК_B-рецепторов) присущи также баклофену (синтетический агонист ГАМК_B-рецепторов), мы можем предположить, что реализация некоторых эффектов ГГБ также осуществляется опосредованно, путем активации ГАМК_B-рецепторов⁴.

Принимая во внимание имеющиеся на сегодняшний день сведения, а также результаты недавно проведенных нами исследований³, д-р Амейсен прав, подчеркивая, что алкоголизм может являться заболеванием, характеризующимся недостаточностью ГГБ в головном мозге. Согласно данной гипотезе, этанол, принимаемый алкоголиками, предназначен для «компенсации» дефицита эффектов ГГБ. Другими словами, именно алкоголь может выступать в качестве «замены» ГГБ, а не наоборот. Кроме того, поскольку в экспериментах на животных и в клинических наблюдениях было продемонстрировано, что баклофен обладает свойством подавлять мотивацию к приему веществ, вызывающих привыкание⁶⁻⁹, мы имеем основания для того, чтобы говорить о ключевой роли эндогенного ГГБ в патогенезе не только алкоголизма, но и других форм патологической зависимости. Если удастся

доказать данную гипотезу, то автоматически возникнет необходимость в детальном изучении роли эндогенного ГГБ, что создаст условия для разработки новых терапевтических подходов к лечению патологической зависимости на основе ГГБ.

Использованная литература

Заметки

Глава I. Момент истины

1. К.А. McCormick, N.E. Cochran, A.L. Back и др. «Каким образом медики, работающие на уровне первичной медицинской помощи, говорят с пациентами об алкоголе: качественное исследование», *Журнал Общей медицины Внутренних Болезней (Journal of General Internal Medicine)* 21 (9) (2006): 966 – 972.
2. Распространенность алкогольной и других форм патологической зависимости среди врачей, см. J. Brewster, «Распространенность алкогольной и других форм патологической зависимости среди врачей», *Журнал Американской Медицинской Ассоциации (JAMA)* 255 (1986): 1913-1920; J. Anthony и др., «Психоактивная патологическая зависимость и патологическая тяга к веществам, вызывающим привыкание: частота встречаемости в зависимости от рода деятельности человека», *Журнал «Ценная информация для начинающих сотрудников I» (Journal of Employee Assistance Research I)*, (1992): 148-186; и F. Stinson и др., «Распространенность заболеваний группы DSM-III-R, в частности, алкогольной и других форм патологической зависимости в зависимости от рода деятельности человека», *Мир Изучения Влияния Алкоголя на Здоровье Человека 16 (Alcohol Health Research World 16)* (1992): 165-172. Распространенность алкогольной зависимости среди населения, см. V.F. Grant, «Распространенность алкогольной зависимости и заболеваний группы DSM-IV в США», *Журнал Изучения Влияния*

Алкоголя на Здоровье Человека 58 (Journal of Studies on Alcohol 58) (1997): 464-473. Статистические данные по проблеме злоупотребления алкоголем – см. «Результаты Национального Исследования, посвященного проблемам влияния алкогольной и других форм патологической зависимости на здоровье человека, 2006 год». Министерство Здравоохранения и Социального Обеспечения США, Администрация по проблемам алкогольной и других форм патологической зависимости, а также по вопросам психического здоровья, Отдел практических исследований, № 3, www.oas.samhsa.gov/NSDUH/latest.htm . Распространенность цирроза печени у врачей, см. BBC «Одна реальная история с Фионой Брюс», 16 июня 2005.

Глава 2. Лекарство не подействовало

1. В.Ф. Grant и др., «Распространенность и коморбидность алкогольной и других форм патологической зависимости и эмоционально-ажитированных расстройств: результаты Национального Эпидемиологического Изучения распространенности алкогольной зависимости и ассоциированных расстройств», Архивы Общей Психиатрии 61 (Archives of General Psychiatry 61) (2004): 807-816.
2. R. Yehuda и др., «Посттравматические стрессовые расстройства (ПТСР) у женщин, переживших Холокост: риск наследственной передачи ПТСР», Журнал Психиатрических Исследований (Journal of Psychiatric Research), 15 февраля 2008, электронная версия. Благодарен Жерому Б. Познеру (Jerome B. Posner) за то, что он акцентировал мое внимание на феномене геномного импринтинга (возможный механизм наследственной передачи ПТСР), а также за гипотезу, согласно которой «данный феномен, возможно, обусловлен эпигенетическими механизмами, в частности, метилированием ДНК»; личное общение, 17 августа 2008.

Глава 4. Внешнее благополучие при ужасном самочувствии

1. Частота возникновения рецидивов после прохождения курсов реабилитации по поводу алкогольной зависимости – см. J.M. Polich, D.J. Armor и Н.В. Braiker, «Стабильность и изменчивость характеристик алкоголизма», Курс Алкоголизма: Через Четыре Года После Лечения (Нью-Йорк: John Wiley & Sons, 1981), 1959-200. Частота возникновения рецидивов после прохождения курсов реабилитации по поводу других типов патологической зависимости, см. W.A. Hunt, L.W. Barnett и L.G. Branch, «Частота возникновения рецидивов после проведения программ лечения патологической зависимости», Журнал Клинической Психологии 27 (Journal of Clinical Psychology 27) (1971): 455-456, и G.A. Marlatt и J.R. Gordon, «Детерминанты рецидива: ключевые аспекты, обуславливающие изменения поведенческой модели», Медицина Поведения: Изменение стиля жизни и влияние на здоровье (Behavioral Medicine: Changing Health Lifestyle), под ред. P.O. Davidson и S.M. Davidson (Нью-Йорк: Brunner/Mazel, 1980), 410-452.

Глава 6. Вопреки рекомендациям врачей, или, жизнь после

1. Linda Carrol, «Генетические исследования позволят найти способ более эффективного лечения патологической зависимости», New York Times, 14 ноября 200 года.
2. D.C. Roberts и M.M. Andrews, «Подавление патологической тяги к кокаину: демонстрация с использованием процедуры дискретного исследования», Психофармакология (Psychopharmacology) 131(3) (июнь 1997 года): 271-277.
3. В.А. Johnson и др., «Применение пероральной формы топирамата с целью лечения алкогольной зависимости: рандомизированное клиническое исследование» Lancet 361 (2003): 1677-1685.

Глава 7. Борьба с патологической тягой

1. С.R. Smith и др., «высокодозный режим пероральной формы баклофена: опыт применения при лечении пациентов с рассеянным

- склерозом», Неврология (Neurology) 41 (1991): 1829-1831.
2. R. Gerkin и др., «Фармакокинетика первого порядка при передозировке баклофеном», Анналы Экстренной медицины (Annals of Emergency Medicine) 15 (1986): 843-846.
 3. В.Ф. Grant и др., «Распространенность и коморбидность алкогольной и других форм патологической зависимости и эмоционально-ажитированных расстройств: результаты Национального Эпидемиологического Изучения распространенности алкогольной зависимости и ассоциированных расстройств», Архивы Общей Психиатрии 61 (Archives of General Psychiatry 61) (2004): 807-816.

Глава 8. Конец патологической зависимости?

1. Megan Barnett, «Те, кто продвигают новые лекарства», U.S. News & World Report, 18 апреля 2004, статистические материалы и цитаты Nancy Nielsen (спикер совета делегатов Американской Медицинской Ассоциации)
2. О. Ameisen, «Применение налтрексона с целью лечения алкогольной зависимости», Журнал американской медицинской ассоциации (JAMA) 294(8): (24/31 августа 2005 года): 899-900; ответ автора 900.

Глава 9. Как работает баклофен: что мы знаем и что нам следует знать

1. Собственное определение критериев в соответствии с принципами четвертого издания Диагностического и статистического руководства по психическим заболеваниям (DSM-IV) Американской Ассоциации Психиатров, с изменениями (Вашингтон, Американская Ассоциация Психиатров, 2000), 197.
2. George F. Koob и Michel Le Moal, «Патологическая зависимость и система регуляции на уровне головного мозга», Ежегодные Обзоры по Психологии (Annual Review of Psychology) 59 (2008): 29-53, и А. Markou, T.R. Kosten и G. F. Koob, «Нейробиологические сходства депрессии и патологической зависимости от веществ, вызывающих

- привыкание: гипотетическая схема лечения»,
Нейропсихофармакология (Neuropsychopharmacology) 18(3) (март 1998): 135-174.
3. O. Ameisen, «Применение налтрексона с целью лечения алкогольной зависимости», Журнал американской медицинской ассоциации (JAMA) 294(8): (24/31 августа 2005 года): 899-900; ответ автора 900.
 4. Взаимосвязь между применением топирамата и возникновением глаукомы – см. G.L. Spaeth и Anand V. Mantravadi, «Топирамат как средство для лечения алкогольной зависимости», Журнал американской медицинской ассоциации (JAMA) 229(4): (30 января 2008 года): 405; риск суицидов на фоне приема топирамата – см. Gardiner Harris и Benedict Carey, «По данным F.D.A., у пациентов, принимающих противосудорожные препараты, увеличивается риск суицида», New York Times, 1 февраля 2008 года.
 5. D.T. George и др., «Антагонизм по отношению к нейрокининовым рецепторам I типа – возможный способ лечения алкоголизма», Science 319(5869) (14 марта 2008): 1536 – 1539; комментарии M. Heilig – см. рассказ от 14 февраля 2008 на официальном сайте abcnews.go.com/health/drugs/story?id=4291394&page=1
 6. G. Addolorato и др., «Эффективность и безопасность применения баклофена с целью поддержания абстинентного состояния после подавления алкогольной зависимости у пациентов с циррозом печени: рандомизированное, двойное слепое, контролируемое исследование», Lancet 370(9603) (8 декабря 2007): 1884-1885.
 7. P. Greene, «Баклофен при лечении дистонии», Клиническая Нейрофармакология (Clinical Neuropharmacology) 15(4) (август 1992 года): 276-288.
 8. G. Addolorato и др., «Эффективность применения баклофена с целью снижения патологической тяги к алкоголю и с целью уменьшения потребления алкоголя: предварительное рандомизированное, двойное

- слепое, контролируемое исследование», *Алкоголь и Алкоголизм (Alcohol and Alcoholism)* 37(5) (сентябрь-октябрь 2002): 504-508.
9. P.C. Waldmeier и др., «Роль подтипов ГАМК_B-рецепторов в процессе пресинаптической ауто- и гетерорецепторной регуляции высвобождения ГАМК и глутамата», *Журнал Нейронной Передачи (Journal of Neural Transmission)*, 30 июля 2008, электронная версия.
10. P. Fadda и др., «Антагонизм баклофена по отношению к никотин-, кокаин- и морфин-индуцированному высвобождению дофамина в нейронах центра удовольствия у крыс» *Синапс (Synapse)* 50(1) (октябрь 2003): 1-6.
11. Olivier Ameisen, «Обусловлены ли терапевтические эффекты гамма-гидроксibuтирата (ГГБ) частичным влиянием данного вещества на патогенез алкогольной зависимости?» и F. Nava, «Ответ на письмо «Обусловлены ли терапевтические эффекты гамма-гидроксibuтирата (ГГБ) частичным влиянием данного вещества на патогенез алкогольной зависимости?» (Olivier Ameisen)», *Американский Журнал Алкогольной и Наркотической Зависимости (The American Journal of Drug and Alcohol Abuse)*, 34(2), 235-238.
12. N.H. Naqvi и др., «Повреждение островковой области головного мозга сопровождается исчезновением патологической зависимости от никотина», *Science* 315(5811) (26 января 2007): 531-534.
13. H. Harwood, Экономические потери США в связи с алкогольной зависимостью у населения: статистические данные, прогнозы и методы изменения ситуации. Национальный Институт по вопросам Алкогольной зависимости и Алкоголизма. Бетезда, Мэриленд, Национальные Институты Здравоохранения, 1998.
14. См. Глава 1, заметка 2.
15. Личное общение, 27 февраля 2008 года.

Благодарность

Во-первых, я хотел бы поблагодарить моих родителей за их безграничную любовь ко мне и за то, что они на собственном примере показали мне силу надежд, позволяющую добиться любых результатов даже в ситуации, когда все кажется безвозвратно потерянным. Я слышал, что лучшие специалисты говорили о том, что у меня исключительно тяжелая форма алкогольной зависимости. Они говорили мне, что мой случай является исключительным и необратимым, что не существует, и не будет существовать ни одного препарата, способного изменить данную ситуацию. Я готов был смириться со всем происходящим со мной, это были ужасные мысли, но только не со словом «необратимый». Я всегда считал экстраординарной ситуацией, когда весь мир капитулировал перед нацистами, а мои мать и отец, обреченные на смерть, ничуть не сомневались в победе Антанты. В их случае – мой отец, офицер французской армии, был переправлен из обычного лагеря военнопленных на каторгу, так как являлся евреем, а моя мать находилась в Освенциме – уверенность казалась абсурдной. Но сейчас я считаю, что без нее ни они, ни остальной мир попросту не выжил бы. Я помню, они сказали мне следующую фразу: «Чтобы произошло чудо, надо верить в него».

Также я хочу поблагодарить моего брата Жана-Клода и его жену Фабиану, мою сестру Еву и ее мужа Франсуа за любовь ко мне, несмотря на все то, что пришлось пережить их семьям из-за моей зависимости. Кроме этого я благодарен моему двоюродному брату Стиву Израелеру за его поддержку и веру в меня.

Хочу сказать, что попросту не хватит места выразить благодарность всем тем, кто оказал мне столь необходимую поддержку и придал сил для борьбы с болезнью. Особенно сильно я благодарен Жанне (по ее просьбе я использую псевдоним) за то, что она передала мне газетную статью о баклофене, препарате, описанном в данной книге. Если бы она не совершила этого доброго поступка, я попросту умер бы от алкоголизма и не написал бы данную книгу.

Спасибо Ребекке за ее дружбу со мной в течение болезни и по сей день;

Ванессе, за ее сочувствие и за то, что вдохновила меня на борьбу с алкоголизмом в тот момент, когда у меня была окончательная стадия заболевания; Анне, которая верила в мое выздоровление и в эффективность схемы лечения; Мишель, Жан-Люку и Марциалу, за оказанную мне поддержку; а также Раймонду Баре и его жене Еве; Арифу Мардину, его жене Латифе и их детям Джо и Джулии; Мурату и Аисе Сангар; Морису Блину и его жене Мелите; Ладисласу и Клэр Керений; Иветте Никола и ее сыновьям Оливеру и Рено.

Жан Бернар и Филипп Коумел вдохновили меня на проведение медицинских исследований. Неоспоримый вклад в исследование внесли мои коллеги Джон Лараг, Джеффри Борер и Пол Клигфилд, а мои друзья Жан и Розита Даззет, а также Иешуа Ледерберг и его жена Маргарита оказали значительную поддержку в наших начинаниях. Я благодарен им всем.

Я безмерно признателен врачам, которые лечили меня от зависимости, в особенности докторам Джону Шаферу и Элизабет Кюри из Нью-Йорка и доктору Жан-Полю Дескомбею из Парижа, чья дружба и сочувствия до глубины души тронули меня. Также хочу выразить признательность докторам Дороти Лекальбер и Франсуа Джорджу за их доброту и сострадание.

Я бы не смог осознать необходимость лечения, если бы длительное время не посещал Общество анонимных алкоголиков и центр реабилитации от алкоголизма и других видов зависимости, поэтому я благодарю их за поддержку в борьбе с этим недугом.

Во время моих исследований механизма действия и причины эффективности баклофена в лечении зависимостей я познакомился с множеством выдающихся личностей в медицине и науке. Я благодарен всем тем, кто участвовал в обсуждении лечения зависимости со мной, но особенную признательность хотелось бы выразить Джорджу Ф. Кубу, Элиоту Л. Гарднер, Дэвиду К. Робертсу, Анне Розе Чилдресс, Жан-Карло Коломбо, Джованни Аддолорато, Фабио Капуто, Мари Жанне Крик, Чарльзу О'брайну и Антонио Дамасио. Мои братья Жан-Клод Амейсен и Жероми Б. Познер дали мне в

особенности ценные ссылки на имеющуюся литературу по данному вопросу.

Спасибо Борису Паше за то, что уговорил меня опубликовать в данной книге мой собственный клинический случай, также я благодарен Джорджу Морозу за его поддержку в привлечении внимания к проблеме использования баклофена в лечении зависимостей.

Ален Кобленс был первым, кто предложил мне написать данную книгу и оказал мне значительное содействие в этом. Он познакомил меня с литературным агентом, Мишель Карлисле из организации Inkwell, усилиями которой данная книга была принята к публикации. Я благодарен им обоим не только за их профессионализм, но и за их дружбу.

Также мне бы хотелось выразить благодарность коллеге Мишель Карлисли, Элизе Петрине, за ее содействие и данные советы на начальном этапе публикации. Хилари Хинцман оказала неоценимую поддержку в написании книги, я счастлив, что мы стали друзьями.

Не могу припомнить более мудрого, обладающего большим энтузиазмом и креативностью редактора и издателя, чем Сара Кричтон. Она превратила данную книгу в шедевр. Я также выражаю благодарность ее коллегам, Кейли Холл, Дебре Хелфанд, Сюзан Голдфарб, Дональду МакКоннеллу, Питеру Ричардсону, Эбби Каган, Джеффу Серой, Сарите Варме, из издательств Farrar, Straus и Giroux, которые помогли опубликовать данную книгу в короткие сроки.

Последнюю, но не менее важную благодарность я хотел бы от всего сердца выразить Неле за ее заботу, беспредельное терпение и желание выслушать меня, за ее советы, понимание, которые столь дороги мне.