

Как лечить наркологического больного с двойным диагнозом?

Егоров А.Ю.^{1,2,3}, Шагиахметов Ф.Ш.⁴

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М.Сеченова Российской академии наук, Лаборатория нейрофизиологии и патологии поведения, г. Санкт-Петербург

²Санкт-Петербургский государственный университет, Кафедра психиатрии и наркологии,
³Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, кафедра психиатрии и наркологии, 191015, г. Санкт-Петербург

⁴НИИ наркологии, филиал ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, 119002, г. Москва, Малый Могильцевский пер., 3

Резюме: Злоупотребление алкоголем и алкогольная зависимость часто сочетаются с аффективными, тревожными расстройствами и шизофренией. Наличие двойного диагноза ухудшает прогноз у пациентов. Тем не менее, коморбидные пациенты редко получают комплексную терапию, направленную на оба заболевания одновременно. В работе приводится обзор информации по лечению пациентов с двойным диагнозом, а также рассматриваются вопросы конвергенции общих нейробиологических механизмов на моноаминергических нейронах ствола головного мозга. В частности, актуализируется роль динорфин/каппа-опиоидной системы в качестве универсального модулятора активности мезокортиколимбической дофаминергической системы, играющей, как известно, ключевую роль в патогенезе большинства психических расстройств и химических аддикций. Интерес к каппа-опиоидной системе связан с тем, что эндогенный опиоидный нейропептид динорфин, играет роль мощного эндогенного депрессанта моноаминергической (дофамин, норадреналин и серотонин) и глутаматергической нейротрансмиссии в коре головного мозга и подкорковых лимбических структурах. Это определяет стратегическую роль данного подтипа опиоидных рецепторов в регуляции настроения, эмоционально-волевой сферы, когнитивных функций, восприятия и контроле побуждений. Большинство антагонистов каппа-опиоидных рецепторов (КОР) пока не доступны в широкой клинической практике и находится на различных фазах клинических исследований для лечения терапевтически резистентной депрессии, биполярного аффективного расстройства, диссоциативных расстройств и химических зависимостей. Тем не менее, недавно в РФ и Европейском союзе, для лечения алкогольной зависимости, был зарегистрирован налмефен — опиоидный антагонист с преимущественным сродством к КОР. В данной связи, обсуждается возможная клиническая польза налмефена в терапии сложных коморбидных пациентов, в качестве психофармакологического агента, несущего терапевтический потенциал, не ограничивающийся наркологическими заболеваниями. У коморбидных больных шизофрений доказана обоснованность и необходимость одновременной комбинированной терапии антипсихотиками и препаратами, используемыми для лечения алкоголизма (в том числе блокаторов опиоидных рецепторов).

Ключевые слова: Налмефен, налтрексон, опиоидный антагонист, злоупотребление алкоголем, аддикция, зависимость, алкоголизм, коморбидный, психические расстройства, депрессия, ПТСР, тревога, диссоциативный, шизофрения, лечение, каппа-опиоидный рецептор, КОР, динорфин.

How to treat addicted patient with comorbid psychiatric diagnosis?

Egorov A.Y. Shagiahmetov F.Sh.

Summary: Alcohol use disorders often co-occur with affective disorders, anxiety disorders and schizophrenia. The presence of dual diagnosis worsens the prognosis in patients. However comorbid patients rarely receive specialized treatment that addresses both conditions. This paper reviews currently available treatment options for patients with dual diagnosis, as well as addresses the issues of common neurobiological mechanisms converging on monoaminergic neurons originating from the brain stem. Particular emphasis is made on the updated role for dynorphin / kappa-opioid (KOP) receptor system modulation of the mesocorticolimbic dopaminergic circuitry — a neuronal hub playing a major role in the pathology of the majority of mental disorders and chemical addictions. The interest to the kappa-opioid system is caused by the role of endogenous opioid neuropeptide dynorphin being one of the most powerful endogenous depressants of monoaminergic (dopamine, norepinephrine, and serotonin) and glutamatergic neurotransmission in the cerebral cortex and subcortical limbic structures. This designates the strategic role for the kappa-subtype opioid receptor in regulation of mood, emotions, motivation, cognitive performance, perception and impulse control. Most of the KOP-antagonists are still being under clinical development and are not yet routinely available to clinicians. These agents are being developed for the treatment-resistant depression, bipolar, dissociative disorders and addictions. However, recently nalmefene — a new treatment for alcohol addiction, has been approved in Europe and Russia. Nalmefene is an opioid receptor antagonist with the preferential affinity to the KOP receptor. As

this psychopharmacological agent carries therapeutic potential beyond substance abuse and addiction, possible clinical benefits of nalmefene in the treatment of complex comorbid patients are discussed. In comorbid schizophrenia patients the validity and necessity of the simultaneous therapy with antipsychotics and drugs used for the treatment of alcoholism (including opiate antagonist receptor blockers) were proved.

Key words: Nalmefene, naltrexone, opioid antagonist, alcohol use disorders, addiction, alcoholism, comorbid, mental disorders, depression, PTSD, anxiety, dissociative, schizophrenia, treatment, kappa opioid receptor, KOR, dynorphin.

Проблема коморбидности алкоголизма и психических расстройств представляет особую актуальность для клинической психиатрии и наркологии в РФ. Как показывают отечественные исследования, коморбидная психическая патология недостаточно диагностируется специалистами наркологической службы. Видимо поэтому доля врачей-наркологов, направивших в психиатрический стационар коморбидных психотических пациентов, составляет лишь 0,5%, в то время как на долю врачей скорой помощи и психиатров амбулаторной сети эта доля составляет 48,1% и 51,4% соответственно [1]. Нераспознавание коморбидной психической патологии у наркологических пациентов ведет к тому, что они не получают адекватной терапии, что в результате приводит к худшему прогнозу. Между тем, как пишет Ю.Б. Можгинский [2], в частности, аффективные расстройства у больных наркоманией и алкоголизмом, особенно с высокопрогредиентным течением, тяжелыми абстиненциями и быстрой социальной дезадаптацией, проявляются уже с детского возраста. То, что пациенты с «двойным диагнозом» имеют тяжелые формы зависимости, недостаточную эффективность лечения подчеркивают многие авторы [3].

Давно известно, что у больных алкоголизмом значительно чаще, чем в популяции, встречаются другие психические расстройства; среди них наиболее часто — СДВГ в детстве, аффективные расстройства, химическая зависимость. Авторы обращают внимание на то, что коморбидность алкоголизма и других психических расстройств чаще встречается у мужчин, чем у женщин, представителей европеоидной расы, по сравнению с другими, у молодых, неженатых, а также имеющих низкие доходы и образовательный уровень [4]. Вместе с тем, как было недавно показано, наличие сопутствующих тревожных и аффективных расстройств нивелирует гендерные различия в формировании и течении алкогольной зависимости [5].

Согласно современным исследованиям, такие психические расстройства как паническое расстройство, социальная фобия, агорафобия, депрессия и биполярное расстройство, наиболее часто коморбидны злоупотреблению алкоголем либо провоцируют его [6]. В свою очередь, алкогольная зависимость связана с повышенным риском возникновения аффективных расстройств (в 3 раза выше, чем в популяции); при этом риск депрессии возрастает в 4 раза, биполярного расстройства — более чем в 6 раз; риск тревожных расстройств возрастает более чем в 2 раза, а генерализованного тревожного расстройства (ГТР) — бо-

лее чем в 4 раза, панического расстройства — в 2 раза, посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) — более чем в 2 раза [7].

По данным НИЦ наркологии, среди больных алкоголизмом, наркоманиями и токсикоманиями, пятая часть (20%) обнаруживает процессуальные эндогенные психические заболевания. По их же данным, среди больных шизофренией и маниакально-депрессивным психозом около одной трети (30%) злоупотребляют различными ПАВ [8].

Коморбидность алкоголизма с аффективными расстройствами

Депрессия при алкоголизме была описана Е. Блейлером еще в 1920 году [9] под названием «алкогольная меланхолия». В настоящее время можно выделить два основных исторически сложившихся направления исследований депрессий при алкоголизме:

- 1) У больных алкоголизмом еще до его развития имеются депрессивные нарушения, а после формирования заболевания они усиливаются;
- 2) Депрессивные нарушения расцениваются как «нажитые», появляющиеся уже после формирования алкоголизма.

Первичные депрессии в большинстве случаев предшествуют развитию алкоголизма. Они встречаются в среднем у 7-12% больных алкогольной зависимостью 15-20% женщин и у 5% мужчин. Развитие их связано с первичной психической патологией, а алкоголизм уже формируется на их фоне вторично. Вторичные депрессии являются следствием хронической алкогольной интоксикации и встречаются у 40-60% больных хроническим алкоголизмом. Отмечено, что наличие злоупотребления алкоголем в анамнезе более чем в 4 раза повышает вероятность развития у больного депрессивного эпизода. Чаще депрессия является компонентом основных синдромов алкоголизма (алкогольного абстинентного синдрома, патологического влечения к алкоголю и алкогольной деградации личности), значительно реже — синдромально обособленной. Такие депрессии отличаются полиморфизмом и типовой неоднородностью аффекта, а по степени выраженности относятся к субдепрессиям и во многом отвечают критериям дистимии. В отличие от эндогенной депрессии для них нехарактерны витальность и циркадный ритм [10]. Согласно данным финских авторов, 25% пациентов с большой депрессией страдает расстройствами, связанными с потреблением алкоголя [11].

Н.А. Бохан с коллегами [3] подчеркивают, что вторичные эмоциональные нарушения формируются на фоне алкоголизма, как правило, на его развернутых этапах. Они включают как синдромологически обособленные состояния (главным образом депрессии, мало отличающиеся от эндогенных и требующие соответствующей антидепрессивной терапии), так и состояния, которые входят в структуру основных синдромов алкоголизма в качестве довольно полиморфных расстройств.

По мнению О.Ф. Ерышева [12], аффективные расстройства при алкоголизме отличаются полиморфизмом и изменчивостью. Пониженное настроение, раздражительность, дисфория и апатия часто сочетаются с другими психопатологическими расстройствами. Аффективные нарушения могут включаться в рамки сложных синдромов: астено-депрессивного, тревожно-ипохондрического и других. Отличительной особенностью этих расстройств авторы считают наличие во всех вариантах аффективных нарушений проявлений тревоги.

Имеются определенные гендерные особенности депрессий при аддиктивных расстройствах. Так депрессивные расстройства у молодых женщин, страдающих алкоголизмом и наркоманией начиная с пубертатного возраста, имеют определенные различия в сравнении с депрессиями у мужчин. У девушек больше тревожных, соматических компонентов. У них наблюдается усиленный контроль поведения, они более восприимчивы к мнению сверстников по поводу своей сексуальной, полоролевой функции. Более того, у девушек депрессии диагностируются чаще, чем у юношей, у них больше тяжелых депрессивных состояний [2].

Подходы к терапии. Говоря о терапевтических стратегиях у больных аффективного и тревожно-депрессивного спектра и депрессией, в частности, следует учитывать факт, что степень, с которой симптомы аффективного расстройства могут быть вторичными по отношению к алкогольной зависимости или вызваны ею, имеет большое значение при лечении коморбидных пациентов. Известно, что первичное большое депрессивное расстройство — это длительно текущее хроническое состояние, в то время, как депрессивные синдромы, связанные с употреблением психоактивных веществ, могут исчезнуть, либо значительно регрессировать в течение дней и недель отказа от алкоголя. У этих пациентов депрессивная симптоматика может регрессировать после детоксикации и эффективного лечения алкогольной зависимости. С другой стороны, у больных с коморбидными независимыми аффективными и аддиктивными расстройствами требуется комбинированное лечение.

Еще в 90-е годы XX века проводились исследования эффективности антидепрессантов у коморбидных пациентов. J. Mason с коллегами [13] провели двойное слепое рандомизированное исследование с трициклическим антидепрессантом дезипрамином в течение 6 месяцев на 71 пациенте с

алкогольной зависимостью, из которых 28 имели коморбидное аффективное расстройство (39,4%). В результате применения дезипрамина отмечалось снижение депрессивной симптоматики и снижение потребления алкоголя. J.R. Cornelius с коллегами [14] провели исследование, в котором пациенты с коморбидностью получали флуоксетин либо плацебо в течение 12 недель. Группа флуоксетина показала значительное улучшение симптоматики и снижение количества потребляемого алкоголя по сравнению с контрольной группой.

Тем не менее, сегодня в мире в отношении прямого антикрейвингового действия антидепрессантов, и СИОЗС в том числе, доминирует точка зрения, высказанная K. Mann [15]: данные исследований антидепрессантов при алкогольной зависимости отличаются определенной противоречивостью, однако эти препараты могут косвенно улучшить исход, воздействуя на депрессию, а не собственно на питьевое поведение. Вместе с тем данные исследований фармакотерапии антидепрессантами в том числе и СИОЗС свидетельствуют об их пользе в терапии депрессии, даже если пациенты продолжают алкоголизироваться [16]. Об этом же говорят и результаты 9 клинических исследований сочетания терапии антидепрессантами с психосоциальными мероприятиями у пациентов с большим депрессивным расстройством и алкоголизмом, которые показали снижение симптомов депрессии независимо от типа антидепрессанта [17]. Можно согласиться с выводами мета-анализа, где делается вывод, что фармакотерапия антидепрессантами дает умеренный эффект у пациентов с сочетанием депрессии и химической зависимости.

Сегодня становится очевидным, что у коморбидных больных показана не монотерапия антидепрессантами, а ее сочетание с препаратами, непосредственно направленными на аддикцию [18]. Из препаратов, доказавших свою эффективность при алкоголизме, акампросат и налтрексон использовались для лечения коморбидной наркологической патологии. В одном из исследований присоединение акампросата к эсциталопраму у 23 больных с большим депрессивным расстройством и алкоголизмом не отличалось от плацебо [17]. В другой работе было показано, что эффект акампросата эквивалентен как у депрессивных пациентов, так и без нее. Авторы пишут, что необходимо систематически выявлять депрессию у пациентов с алкогольной зависимостью и осуществлять лечение алкогольной зависимости в качестве первого шага, потому что достижение ремиссии при алкоголизме часто приводит к ремиссии депрессивного расстройства [19].

Из препаратов других групп имеется исследование пациентов алкоголизмом с большим депрессивным расстройством, лечившихся эсциталопрамом и мемантином, которое показало, что оба препарата являются полезными адьювантными средствами для терапии данных коморбидных расстройств. Мемантин оказался столь же эффективен в воздействии на алкоголизацию как эсци-

талопрам и продемонстрировал позитивные сдвиги в настроении и снижении пьянства [20].

Биполярное аффективное расстройство (БАР) особенно часто сочетается со злоупотреблением ПАВ, из которых алкоголь занимает первое место [21]. Согласно данным литературы, у 36-57,8% пациентов с БАР I типа в течение жизни встречается злоупотребление или зависимость от алкоголя. У больных БАР II типа коморбидность с алкоголизмом отмечается несколько реже: в 22-38,9% [22, 23, 24].

Имеются различия в клинике БАР в зависимости от времени начала алкоголизма — до или после начала БАР. Группа пациентов, где алкоголизм предшествовал БАР, была старше по возрасту, у них быстрее возникали продолжительные ремиссии. В группе, где алкоголизм формировался на фоне имеющегося БАР, отмечались более частые аффективные фазы и обострение алкоголизма, т.е. течение было более злокачественным [25]. В целом пациенты с БАР и алкоголизмом обнаруживают меньшую приверженность терапии, больше симптомов депрессии, больше смешанных эпизодов, более высокий риск суицида, более высокий уровень регоспитализаций [26]. Как показало белорусское исследование А.А. Александрова [27], наркологическая помощь слабо оказывается данной группе пациентов: на учете в наркологическом диспансере состоят лишь 13,3%, и только 30% из них когда-либо госпитализировались, а количество госпитализаций на одного человека составляет $1,1 \pm 2,4$.

Подходы к терапии. Предпринимались разные попытки лечения коморбидных (БАР+алкоголизм) пациентов. Так 12-недельная терапия кветиапином 115 амбулаторных пациентов с БАР I или II типа с коморбидным злоупотреблением или зависимостью от алкоголя привело к уменьшению депрессии при отсутствии влияния на характер употребления алкоголя [28]. В обзоре JM Azorin с коллегами [29] приводятся данные об эффективности нормотимиков в лечении коморбидных биполярных больных: вальпроат в нескольких исследованиях продемонстрировал свою эффективность в плане снижения чрезмерного потребления алкоголя у биполярных пациентов, а также для предотвращения рецидива. Так, в частности, в результате 24-недельной терапии вальпроатом 59 пациентов с БАР I и алкоголизмом достоверно сократилось число дней алкоголизации, по сравнению с плацебо-контролем [30]. Авторы обзора высказывают предположение, что топирамат также заслуживает исследования у биполярных больных с сопутствующим алкоголизмом, поскольку, как было показано ранее, он улучшает физическое здоровье и качество жизни лиц, зависимых от алкоголя. Об эффективности вальпроата у больных алкоголизмом коморбидным с БАР в плане снижения потребления алкоголя в своем обзоре пишут и НМ Pettinati с коллегами, при этом оговаривалось, что достоверные результаты были получены только в двух исследованиях из шести [31].

Использование антиаддиктивных препаратов показало, что акампросат, у лиц с алкогольной зависимостью и биполярным расстройством, хорошо переносился, не вызвал ухудшения депрессивных или маниакальных симптомов и показал определенные положительные результаты после двух недель окончания клинического исследования [32]. Налтрексон у этой категории больных значительно снижал количество дней пьянства, влечение к спиртному (крейвинг), нормализовал уровень ферментов печени, вызывал сравнимые с плацебо побочные эффекты, но при этом отмечалась лишь тенденция к снижению показателей депрессии и отсутствие влияния на маниакальное состояние [33].

Коморбидность алкоголизма с тревожными расстройствами

На взаимосвязь тревоги и потребления алкоголя исследователи давно обратили внимание. Двадцать лет назад L. Baving и H. Olbrich, [34] писали, что употребление алкоголя может быть попыткой самолечения симптомов тревоги. Кроме того тревога и злоупотребление алкоголем независимо друг от друга могут быть следствием иной причины, возможно, генетического фактора. Тревога может быть следствием токсического действия при злоупотреблении алкоголем или проявлением синдрома отмены. И наконец, тревога может возникнуть в результате нарушения когнитивных процессов в связи со злоупотреблением алкоголем или синдрома отмены.

Алкоголизм и тревожные расстройства находятся в реципрокном причинно-следственном взаимодействии, когда тревожные расстройства приводят к формированию алкогольной зависимости и наоборот [35]. У пациентов с зависимостью от алкоголя с коморбидными тревожными расстройствами наблюдается более тяжелое протекание синдрома отмены [36]. В свою очередь, уровень тревоги существенно выше во время синдрома отмены у пациентов с коморбидным алкоголизмом и тревожными расстройствами [37, 38].

Следует отметить, что депрессия и тревожные расстройства, а также их сочетание могут быть предикторами первых проявлений алкогольной зависимости. У пациентов с зависимостью от алкоголя с коморбидными тревожными расстройствами чаще возникает рецидив в течение первых трех месяцев ремиссии [39], причем это характерно как для стационарных, так и для амбулаторных больных [40]. Двухлетнее катамнестическое исследование показало, что наличие депрессии и/или тревожных расстройств существенно чаще бывает у лиц с частыми рецидивами и продолжающейся алкоголизацией (62% и 67% соответственно) [41]. Тяжелая (отвечающая шести или семи диагностическим критериям), но не умеренная (4,57 критерия) алкогольная зависимость наблюдалась у 95% пациентов с депрессией или тревожным расстройством [41]. И, наоборот, алкогольная зависимость, особенно тяжелая ее форма, всегда яв-

ляется фактором риска неблагоприятного течения депрессии и тревожного расстройства [41].

Нидерландские исследователи выделили факторы риска развития алкоголизма у пациентов с тревожными расстройствами [41]:

- мужской пол,
- семейный анамнез алкоголизма,
- семейный анамнез тревоги / депрессии,
- жажда острых ощущений,
- низкая сознательность,
- одиночество,
- психотравмы в детстве,
- курение,
- незаконное употребление наркотиков.
- раннее начало тревоги / депрессии

Существуют работы, посвященные коморбидности отдельных нозологических форм тревожных расстройств и алкоголизма. Так распространенность в популяции сочетания социальной фобии и алкоголизма в течение жизни составляет 2,4%. Социальная фобия связана с повышенным риском злоупотребления алкоголем и алкоголизма. Чаще (в 79,7% коморбидных случаев) социальная фобия предшествует алкоголизму, однако коморбидный статус не влияет на время начала обоих заболеваний, но положительно коррелирует с тяжестью алкоголизма и злоупотребления алкоголем. Кроме того пациенты с коморбидными алкоголизмом и социальной фобией существенно реже обращаются за помощью и хуже поддаются лечению [42].

Имеются публикации о коморбидности ГТР и алкоголизма. Распространенность сочетания ГТР и зависимости от психоактивных веществ (ПАВ) в течение жизни составляет 2,04%, а ГТР без зависимости — 2,1%. У коморбидных пациентов чаще встречаются и другие психические расстройства; они реже обращаются за медицинской помощью [43]. Французские исследователи выявили признаки ГТР у 30,7% пациентов, госпитализированных по поводу алкоголизма. Более чем у 90% таких пациентов оно остается нераспознанным [44]. Как и в случае с другими тревожными и аффективными расстройствами, наблюдается ассоциация ГТР с тяжелым пьянством, плохой социальной адаптацией и функционированием, большим риском инвалидности и более частыми госпитализациями [45, 46]. В другом исследовании также показано, что коморбидные пациенты (ГТР+зависимость) оказались более тяжелыми, с худшим прогнозом и качеством жизни, по сравнению с больными без сопутствующего ГТР [47]. Зависимость существенно утяжеляет и хронизирует течение ГТР [48].

При паническом расстройстве риск формирования алкоголизма увеличивается в 3-4 раза [49, 50]. По другим данным, от 1/5 до 1/3 пациентов, страдающих паническим расстройством, в течение жизни злоупотребляют алкоголем [51]. С другой стороны, признаки панического расстройства были выявлены почти у ¼ пациентов с алкоголизмом, причем алкоголизм, как правило, предшествует паническому расстройству и протекает

тяжелее [52]. В другом исследовании говорится, что случаи, когда панические атаки предшествовали алкоголизму, составляют абсолютное большинство (85,5%), по сравнению со случаями, когда алкоголизм формировался раньше панического расстройства (13,4%) или вариантов, когда оба заболевания развиваются в одно время (2,2%) [53]. Клинический опыт показывает, что панические атаки могут провоцироваться или усугубляться при приеме ПАВ или в состоянии абстиненции [54, 55, 56]. F. Cosci с коллегами [57] объясняют коморбидность панического расстройства и алкоголизма следующими причинами: (1) паническое расстройство способствует злоупотреблению алкоголем как способу самолечения, (2) хроническое употребление алкоголя и состояние абстиненции вызывают изменения в нейрохимических системах мозга, которые способствуют возникновению панических атак, и (3) наследственный фактор способствует формированию вышеперечисленного.

О высоких показателях коморбидности ПТСР и расстройств, вызванных употреблением алкоголя и других психоактивных веществ, впервые появились сообщения в исследованиях, связанных с войной. Почти у 75% ветеранов боевых действий с ПТСР на протяжении жизни также отмечались симптомы, позволяющие диагностировать злоупотребление алкоголем или алкогольную зависимость [58]. Опыт афганской войны показал, что, в структуре боевой психической патологии у рядового состава, алкоголизм и наркомания составляли 31,1%, а по данным анонимного анкетирования, алкоголем и наркотиками злоупотребляло 7,5% личного состава [59]. В популяции лиц, злоупотребляющих психоактивными веществами, показатель распространенности посттравматического стрессового расстройства составляет 8,3% [60]. Современные исследования дают еще более высокие данные коморбидности: среди взрослых лиц (средний возраст 37,5 лет) со злоупотреблением или зависимостью от алкоголя 30—59% отвечают современным критериям ПТСР, причем у женщин этот показатель может достигать 28%, а среди мужчин — 52%. [61]. Чаще всего (62,2% случаев) алкогольная зависимость формируется на фоне ПТСР, в 32,2% случаев, и лишь в 5,6% случаев — предшествует ему [62]. Л. В. Смирнова [63] примерно у четверти обследованных пациентов с ПТСР диагностировала алкогольную зависимость. ПТСР оказывало влияние на клинику алкогольной зависимости.

У пациентов с алкогольной зависимостью коморбидной ПТСР, рецидивы возникают быстрее, чем у некоморбидных алкоголиков или при сочетании алкоголизма с другими психиатрическими диагнозами [64]. Алкоголизм, развившийся на фоне ПТСР, отличается от первичного алкоголизма тесной связью симптоматики с пережитой психотравмой, более высокими темпами прогрессирования, преобладанием психопатологических расстройств над соматовегетативными [65]. Клинико-динамическими особенностями алкогольной зависимости на фоне ПТСР являются:

высокопрогредиентное формирование, постоянная форма злоупотребления алкоголем; высокая толерантность к алкоголю; быстрое возникновение измененных форм алкогольного опьянения с эксплозивностью и брутальностью, выраженные социальные и соматические последствия злоупотребления алкоголем [62].

Вместе с тем существует и альтернативная точка зрения относительно злокачественности алкоголизма и других зависимостей от ПАВ при ПТСР. Известно, что из числа американских военнослужащих, злоупотреблявших во Вьетнаме наркотиками, только 5% сразу по возвращении домой обнаружили себя наркоманами и еще 16% возобновили наркотизацию в дальнейшем. Эти цифры свидетельствуют в пользу ситуационной обусловленности аддиктивных расстройств в боевой обстановке [66]. Е.В. Снедков [67] показал, что аддиктивное поведение в боевой обстановке может расцениваться в качестве одной из разновидностей реактивного состояния, тогда как в патогенезе наркоманий стресс выполняет роль триггера, реализующего конституциональную предрасположенность. О том же говорят и американские данные: для «военной» зависимости была характерна относительно быстрая редукция злоупотребления ПАВ в мирных условиях [68].

Любопытно, что исследования эффективности лечения ПТСР обычно исключают пациентов с сопутствующей алкогольной зависимостью [69] в связи с тем, что алкогольная зависимость будет мешать пациенту воспользоваться возможностью лечения ПТСР [70] или опасений, что лечение ПТСР усугубит алкогольную зависимость [71, 72].

Подходы к терапии. Предпринимались попытки использования разных по своему фармакологическому действию препаратов для терапии пациентов с алкоголизмом и тревожными расстройствами. Так еще в 1994 году были опубликованы результаты 12-ти недельного плацебо-контролируемого исследования использования анксиолитика бупропиона (60 мг/сут) на фоне поведенческой терапии, которое показало его эффективность при тревожных расстройствах у больных алкоголизмом [73]. В другой работе говорится, что терапия алкоголизма с коморбидным паническим расстройством дисульфирамом в сочетании с флуоксетином улучшает состояние пациентов на 65% по показателям шкалы глобального функционирования [74]. Имеются указания на эффективность прегабалина у больных алкоголизмом, сочетающимся с ГТР [75].

Монотерапия антидепрессантами у больных с тревожными расстройствами и алкоголизмом дала противоречивые результаты. Имеется описание нескольких клинических случаев успешного использования имипрамина у больных паническим расстройством с алкоголизмом в плане редукции как приступов паники, так и приема алкоголя [76]. В плацебо-контролируемом исследовании, пароксетин снижал показатели тревоги у пациентов с социальной фобией и алкоголизмом, но

почти не влиял на потребление алкоголя [77]. В другом исследовании добавление флувоксамина к КПТ не отличалось от плацебо ни в плане редукции тревоги, ни питьевого поведения [78]. Венлафаксин не превосходил плацебо в плане снижения дней тяжелого пьянства у коморбидных пациентов, проходивших КПТ [145].

Больше разработаны подходы к лечению больных ПТСР с алкоголизмом. Рандомизированное исследование КПТ в сочетании со 150 мг/сут сертралина у коморбидных пациентов продемонстрировало снижение проявлений как ПТСР, так и алкоголизма [79]. 52-недельное исследование пациентов с алкогольной зависимостью и ПТСР показало, что лечение налтрексоном (100 мг/сут) в сочетании с длительной КПТ привело к достоверному уменьшению количества дней алкоголизации [80]. В другом исследовании была показана эффективность лечения алкоголизма у больных ПТСР как дисульфирамом, так и налтрексоном [81]. В плацебо контролируемом исследовании показана эффективность сочетанной терапии налтрексоном с пароксетином или дезимипрамином в терапии 88 коморбидных пациентов с боевым ПТСР [82]. Имеются данные, что топирамат и празозин могут быть эффективны в редукции как проявлений алкоголизма, так и ПТСР [61].

В обзоре М. Sofuoglu с коллегами [83] обсуждаются перспективные направления терапии тревожных расстройств и алкоголизма. К ним авторы относят использование празозина (альфа1-адреноблокатор), гуанфацина (альфа2-адреномиметик), пропранолола (бета-блокатор), антагонистов NMDA рецепторов, таких как мексантин и кетамин, N-ацетилцистеина (препарат нормализующий глутамат в клетках), а также уже используемые для лечения алкоголизма топирамат и акампролат.

Коморбидность алкоголизма с шизофренией

Более одной трети пациентов, страдающих шизофренией, имеет алкогольную зависимость и преобладание алкоголиков среди них в 2,7-4 раза выше, чем в целом в популяции [84, 85, 86, 87]. Исследование, проведенное Московским НИИ психиатрии при изучении контингента больных шизофренией, зарегистрированных в психоневрологических диспансерах г. Москвы, показало, что в 12,2% всех случаев шизофрении отмечается ее сочетание с алкоголизмом [88]. Следует отметить, что эта закономерность не характерна для азиатских стран, в частности Индии, где встречаемость алкоголизма среди больных шизофренией ниже, чем в популяции в целом [89]. Чаще всего такая коморбидность встречается у молодых людей с шизофренией и наследственной отягощенностью алкоголизмом [90]. Американское ретроспективное исследование факторов риска алкоголизации у пациентов с шизофренией показало больший риск ее возникновения у лиц с низким образовательным уровнем, ранее подвергавшихся

насилию и наследственной отягощенностью алкоголизмом [91].

Первые описания коморбидности шизофрении и алкоголизма появились в начале XX века в работах Э. Блейлера, К. Гретера и Э. Крепелина. Так Э. Блейлер настаивал, что алкоголизм при шизофрении встречается достаточно часто, поскольку алкогольные психозы возникают нередко на почве шизофрении, которую они, в свою очередь, потом осложняют [9]. К. Гретер [92] писал, что манифестация шизофрении алкогольным психозом (делирий, галлюциноз, параноид) после его исчезновения проявляется бредом преследования и воздействия, сочетающимися с изменениями личности, свойственными шизофрении. В литературе появился термин «Гретеровская шизофрения», при которой происходит «суммация и интерференция симптоматики», т.е. взаимное усиление общих симптомов (психомоторное возбуждение и галлюцинации) и ослабление противоположных изменений (эмоционально-волевая сфера), которые характерны для этих заболеваний. О смягчении шизофренического дефекта при алкоголизме, которое происходит из-за обилия социальных контактов, характерных для алкоголизма, что препятствуют шизофренической аутизации писал и Е. Крепелин.

Эта точка зрения была оспорена И.В. Стрельчуком [93], который считал, что алкоголизм может лишь временно смягчить симптоматику шизофрении, но последняя настолько утяжеляет течение хронической алкогольной интоксикации, что все заканчивается полной утратой трудоспособности и формированием апатического слабоумия. Позже С.Б. Семичев и Л.А. Соловьев [94] описали два типа взаимоотношений алкоголизма и шизофрении, когда в одном случае алкоголизм смягчает течение шизофрении, в другом — утяжеляет. Смягченному, менее злокачественному течению шизофрении соответствует меньшая степень алкоголизации в анамнезе (бытовое пьянство), реже алкоголизация наблюдается непосредственно перед манифестацией, более экстравертированный преморбидный тип. Утяжеленному, более злокачественному течению шизофрении соответствует более выраженная степень алкоголизации в анамнезе (хронический алкоголизм), алкоголизация чаще наблюдается непосредственно перед манифестацией, которая не всегда сочетается с алкоголизацией в анамнезе, представляя собой вариант дебюта шизофрении, и более интровертированный преморбидный тип.

Эта полемика продолжается до настоящего времени: современными исследователями приводятся данные, что, чем тяжелее психическое расстройство, тем выше уровень злоупотребления ПАВ, в том числе и алкоголем [95]. Имеется и противоположная точка зрения, обоснованная А.Г. Гофманом с коллегами [88]: при сочетании алкоголизма и шизофрении не встречается злокачественная шизофрения, начинающаяся в молодом возрасте, очень редко встречается рекуррентная шизофрения (шизоаффективное рас-

стройство), почти в 2 раза чаще встречается благоприятно протекающая шубообразная шизофрения. Эти данные, учитывая тенденцию к прекращению пьянства при нарастании дефекта, говорят о следующем: алкоголизм сочетается преимущественно с наиболее благоприятно протекающей шизофренией.

Алкогольная зависимость может возникнуть у человека до начала психоза, однако известно и обратное: пациенты, страдающие психозом могут начать использовать алкоголь для нормализации своего состояния (снижения беспокойства и т.д.). Согласно данным S. Batki и коллег [96], психическое заболевание предшествует алкогольной зависимости у 2/3 пациентов. G. Scheller-Gilkey с коллегами [97] обозначили причины употребления алкоголя больными шизофренией: 1) облегчение при помощи алкоголя психотических симптомов: галлюцинаций, тревоги, депрессии и др., 2) снижение побочных эффектов от приема антипсихотиков, 3) компенсация эмоциональных и волевых расстройств.

При шизофрении злоупотребление ПАВ и алкоголизм, в частности, в большей степени положительно коррелируют с выраженностью позитивных симптомов и отрицательно — с выраженностью негативных [98, 99]. Негативные симптомы, в свою очередь, связаны с меньшим потреблением алкоголя и каннабиса, меньшей выраженностью эйфории опьянения и тяги к спиртному [100].

Во время рецидива шизофрении пьянство может приобретать запойный характер и напоминать дипсоманию из-за отсутствия внешней обусловленности для алкогольных эксцессов. Опьянение протекает по дисфорическому, истероидному типу с импульсивными поступками, параноидной настроенностью, нелепым поведением, дурашливостью, иногда ступорозные явления с кататоническими включениями.

Абстинентный синдром ограничен астеническими, апатическими, субдепрессивными и ипохондрическими проявлениями без назойливости, жалоб и просьб. Алкогольная деградация развивается быстро, приобретая черты тупого безразличия к судьбе и к окружающим, опустошенности и пассивности, что ведет к возобновлению алкоголизации при первой возможности и малейшем поводе [101, 102].

Алкоголизм и злоупотребление алкоголем повышает удельный вес депрессии и увеличивает риск суицидов у больных шизофренией [103, 104, 105]. Алкоголь вызывает усиление, обострение и оживление галлюцинаторно-бредовой симптоматики, ускоряет рецидив болезни, учащает госпитализацию больных. При этом психопатологическая симптоматика нередко приобретает атипичный для шизофрении вид — зрительные галлюцинации, делириозные переживания [101, 102]. Социальные последствия у больных с двойным диагнозом также становятся более выраженными: существенно выше правовые ограничения, проблемы с жильем, чаще наблюдаются низкий уровень

занятости, неумение распоряжаться деньгами, разводы и криминогенность [103, 106, 107]. Следует особо отметить, что алкоголизм и шизофрения потенцируют друг друга в плане степени когнитивных расстройств [108], снижают уровень критики к обоим заболеваниям [109]. Злоупотребление алкоголем снижает когнитивное функционирование больных шизофренией за счет ухудшения селективности внимания [110].

Подходы к терапии. Как показывает практика, пациенты с алкогольной зависимостью и шизофренией, как правило, не желают участвовать в лечебных программах и группах самопомощи (например, Анонимные алкоголики), где большинство членов группы не имеют сопутствующих психических расстройств. Это связано с тем, что негативные симптомы в рамках психотических расстройств могут подрывать мотивацию пациентов, а когнитивные симптомы — ухудшить их способность к обучению в рамках психосоциальной помощи. Среди коморбидных пациентов с шизофренией или шизоаффективным расстройством фактор потенциально модифицируемого риска — употребление алкоголя — был связан с повышенным бременем медицинской болезни. В силу этого, мероприятия по снижению употребления алкоголя могут играть критически важную роль в снижении общей заболеваемости в данной популяции пациентов [81, 96, 111].

Несмотря на имеющиеся данные, что дисульфирам может способствовать развитию ряда психопатологических симптомов, включающих делирий, депрессию, тревогу, манию и др., в натуралистическом исследовании у пациентов с двойным диагнозом (алкоголизм + шизофрения/ биполярное расстройство/ тревожное расстройство/ расстройство личности) не было ни одного сообщения, что дисульфирам ухудшал психотическую симптоматику. Авторы делают вывод, что дисульфирам может быть полезен в качестве адъювантной терапии к антипсихотикам и антидепрессантам у пациентов с двойным диагнозом [112].

У коморбидных больных шизофренией с успехом применяется налтрексон. В 12-недельном исследовании было показано, что добавление налтрексона к нейрелептикам является эффективным при лечении алкоголизма у больных шизофренией [113]. В ретроспективном исследовании из 72 больных с двойным диагнозом, лечившихся налтрексонами, у 82% из них отмечалось достоверное снижение потребления алкоголя [114]. У больных шизофренией с алкоголизмом налтрексон продемонстрировал существенное снижение числа выпиваемых доз за неделю, в день, дней тяжелого пьянства, а также тяги к алкоголю. У пациентов также отмечалось достоверное снижение показателей Индекса тяжести зависимости, а также баллов по шкале позитивных и негативных симптомов PANSS [115].

Наличие коморбидного психического расстройства является одним из клинических факторов, связанных с увеличением вероятности выписки налтрексона больному алкоголизмом [113].

Мета-анализ исследований показывает, что сочетанное назначение налтрексона и дисульфирама ведет к снижению потребления ПАВ [116]. При этом лица с расстройствами психотического уровня имеют лучший прогноз алкоголизма, если они получают противоалкогольную терапию, по сравнению с плацебо. Явных преимуществ дисульфирама над налтрексонами или их комбинации не было установлено [81].

Таким образом, можно заключить, что комбинированная терапия антипсихотиками и препаратами, используемыми для лечения алкоголизма, оказалась успешной у коморбидных больных шизофренией. В целом же, говоря о терапии коморбидных пациентов, нельзя не согласиться с рекомендациями британского Национального института здравоохранения и клинического мастерства (NICE), которые предлагают одновременно назначать им как средства для лечения психического расстройства, так и для лечения зависимости от ПАВ [117].

Нейробиологические аспекты коморбидности

Современные исследования указывают на вовлеченность одних и тех же моноаминергических структур головного мозга в патогенез большинства психических расстройств на симптоматическом уровне. Это определяет особенность терапевтического подхода в психиатрии, где выбор фармакотерапевтических групп определяется, прежде всего, синдромальной структурой состояния.

Наиболее изученными на сегодняшний день являются восходящие проекции моноаминергических ядер ствола мозга в префронтальную кору, гиппокамп и подкорковые лимбические структуры. Мезокортиколимбическая дофаминергическая система представляет собой один из главных нейронных контуров, задействованных в патогенезе аддиктивных расстройств, аффективных расстройств и шизофрении. Большая часть фармакологических эффектов средств, применяемых для лечения психических расстройств, связана с прямой или непрямой модуляцией активности рецепторов моноаминов. Одним из главных сайтов головного мозга, где реализуются эффекты психотропных средств, является префронтальная кора. С механистической точки зрения, такие параметры психического функционирования, как исполнительные функции, целенаправленность, продуктивность и критические возможности мышления, когнитивный контроль побуждений, способность прогнозировать и планировать будущее, энергетический и гедонический потенциал, мотивация и настроение, зависят от уровня катехоламинов (дофамин и норадреналин) в коре лобной доли. Показано, что эффективность атипичных антипсихотиков в отношении как негативных/когнитивных, так и позитивных симптомов шизофрении, связана, в том числе, с их способностью повышать уровень дофамина и норадре-

налина в префронтальной коре. Аналогичным образом, эффективность антидепрессантов в отношении симптомов дефицита положительных эмоций и когнитивных симптомов депрессии в значительной степени определяется их способностью повышать уровень катехоламинов в коре головного мозга [118, 119].

Поиск иных фармакологических мишеней, позволяющих модулировать уровень моноаминергической трансмиссии в коре головного мозга ведется давно. Динорфин/каппа-опиоидная система представляется на сегодняшний день одной из наиболее перспективных в этом плане. Психотропные эффекты стимуляции каппа-опиоидных рецепторов (КОР) противоположны эффектам стимуляции мю- и дельта-опиоидных рецепторов. Наркотические анальгетики (морфин, фентанил, трамадол и др.) в терапевтических дозах являются селективными агонистами мю-опиоидных рецепторов (МОР) и вызывают эйфорию. В то же время, агонисты КОР вызывают дисфорию, депрессию, тревогу, ангедонию, диссоциативные и психотические симптомы, а также дезорганизацию мышления [120–122]. Животные также воспринимают эффект агонистов КОР как авersive и условно-рефлекторно избегают обстановки, в которой происходило их введение. Кроме того, у животных с экспериментально сформированной зависимостью, введение агонистов КОР приводит к эксацербации угасшего поведения, направленного на поиск алкоголя и наркотиков.

КОР — рецепторы, сопряженные с ингибиторным G-белком, поэтому их активация снижает активность нейронов, на мембране которых они располагаются. КОР располагаются на телах и дендритах дофаминергических нейронов мезокортикального пути и норадренергических нейронов голубого пятна, проецирующихся в префронтальную кору. Кроме того, они локализируются на пресинаптической мембране окончаний моноаминергических и глутаматергических нейронов, снижая высвобождение нейромедиаторов в синаптическую щель и усиливая их обратный захват. Таким образом, эндогенный опиоидный пептид динорфин играет роль эндогенного депрессанта моноаминергической нейротрансмиссии в ЦНС. Релевантность КОР в этиопатогенезе психических расстройств подтверждается рядом генетических исследований у человека. Крупномасштабный анализ 130 генов-кандидатов у пациентов с расстройствами настроения выявил ассоциацию с геном *OPRK1*, кодирующим каппа-опиоидный рецептор [123]. Также была обнаружена ассоциация полиморфизма промотора гена *PDYN*, кодирующего продинорфин с шизофренией [124], а также кокаиновой [125] и алкогольной [126, 127] зависимостью. Полногеномные исследования также выявили ассоциацию генов *OPRK1* и *PDYN* с тяжелым пьянством [128] и алкогольной зависимостью [129].

Интересные данные опубликованы Lindstrom [130], показавшим, что уровень динорфина А в спинномозговой жидкости коррелирует с выра-

женностью психотических симптомов (по краткой оценочной психиатрической шкале, BPRS) и прогнозом у больных шизофренией. Так, высокий уровень динорфина А ассоциировался с неблагоприятным прогнозом шизофрении [130]. Весьма любопытно, что у здоровых добровольцев психотомиметические эффекты галлюциногенного растения *Salvia divinorum*, содержащего сальвинорин А, являющийся селективным агонистом КОР с высокой внутренней активностью (эффективностью агонизма, E_{max}), схожи с эффектами антагониста глутаматных рецепторов фенциклидина (PCP) [122]. Когнитивный дефицит и поведенческие эффекты, вызываемые PCP у животных, являются одной из наиболее релевантных животных моделей шизофрении, применяемых в доклинических исследованиях антипсихотиков. Согласно классификации Национального института по проблемам злоупотребления наркотиками США (NIDA) и сальвинорин А и PCP относятся к группе диссоциативных галлюциногенов («шизоимитиков»), несмотря на очевидное различие в механизме действия [131].

О вовлеченности эндогенной опиоидной системы в патогенез психических расстройств писал еще в 1980-х гг. проф. Ю.Л. Нуллер. Рассматривая эволюционную роль опиоидной системы как универсальной системы анальгезии, он выдвинул гипотезу о том, что один из типов психопатологического реагирования — диссоциация, проявляющаяся в клинической картине как синдром деперсонализации-дереализации и психическая анестезия, может опосредоваться опиоидными нейропептидами [132, 133]. В подтверждение этой гипотезы, Нуллер с коллегами представили пилотное клиническое исследование влияния неселективного опиоидного антагониста налоксона на деперсонализацию у пациентов с тревогой. Более чем у половины пациентов в данном исследовании деперсонализация исчезла, либо значительно уменьшилась [134]. Схожие данные о влиянии другого препарата — модулятора каппа-опиоидной и мю-опиоидной систем — налмефена на выраженность эмоциональной анестезии у ветеранов боевых действий с ПТСР получил Glover [135]. Ю.Л. Нуллер также писал, что деперсонализация резко повышает терапевтическую резистентность тех психических расстройств, в рамках которых она возникает [132, 133]. В данной связи очень интересными представляются результаты клинических исследований II и III фаз опиоидного антагониста ALKS 5461. Фармакодинамический профиль ALKS 5461 очень схож с таковым налмефена. ALKS 5461 является антагонистом КОР и МОР. В двойном-слепом плацебо-контролируемом исследовании II фазы у пациентов с недостаточным ответом на СИОЗС(Н) ALKS 5461 присоединяли к терапии неэффективным антидепрессантом. В группе ALKS 5461 снижение балла по шкале депрессии Монтгомери-Осберг (MADRS) на четвертой неделе терапии составило 8,7 балла, а в группе плацебо — 1,8 балла ($p = 0,004$), причем терапевтический эффект отмечался уже к концу первой не-

дели [136]. Селективные антагонисты КОР, такие как CERC-501, исследуемые для аугментации неэффективного антидепрессанта при терапевтически резистентной депрессии, пока достигли только II фазы клинических исследований [137]. В свете приведенных предварительных данных об эффективности сочетанного антагонизма к КОР и МОР в отношении симптомов депрессии, стоит отметить и данные пилотного исследования аналогичного терапевтического подхода у пациентов с опиоидной зависимостью [138]. Было показано, что добавление антагониста КОР к налтрексону (селективный антагонист МОР) почти в 2 раза повышает долю пациентов, удерживающихся в исследовании в течение 12 недель и более чем в 5 раз снижает частоту положительных тестов на присутствие опиатов в моче ($p < 0,05$). Выраженность раздражительности, депрессии, астении и патологического влечения также была значительно ниже в группе пациентов получавших в дополнение к налтрексону КОР-антагонист. Авторы связывают наблюдавшееся повышение эффективности с тем, что протрагированные симптомы опиоидной абстиненции определяются, главным образом, гиперактивацией каппа-опиоидной нейротрансмиссии [138].

Также следует упомянуть, что в небольших открытых клинических исследованиях была показана эффективность агониста КОР пентазоцина в отношении симптомов мании у пациентов с би-

полярным аффективным расстройством (БАР) I типа, что соответствует современным представлениям о каппа-опиоидной системе как противодействующей дофаминергической нейротрансмиссии в структурах ЦНС [139]. Таким образом, КОР представляется перспективной фармакологической мишенью, несущей терапевтический потенциал, не ограничивающийся применением в наркологии [140, 141].

Как было сказано выше, ряд фармакологических агентов с высокой антагонистической активностью в отношении КОР находится на стадиях клинических исследований и пока не доступен в широкой клинической практике. Практически полное отсутствие публикаций о терапевтическом потенциале антагонистов КОР в периодических изданиях для практикующих врачей, связано с тем, что, до недавнего времени, в распоряжении клиницистов практически не было эффективных антагонистов этого подтипа опиоидных рецепторов с приемлемыми фармакокинетическими характеристиками. На сегодняшний день, в РФ и ЕС, для лечения алкогольной зависимости, зарегистрирован препарат налмефена — Селинкро, являющийся антагонистом МОР и частичным агонистом КОР с низкой внутренней активностью (агонистическая эффективность, $E_{max} = 29\%$) (Рис. 1) [142]. Согласно современным представлениям, формирование алкогольной и ряда других зависимостей сопровождается переходом динорфин/каппа-опиоидной системы в состояние гиперреактивности, со сменой ведущего мотива потребления с поиска удовольствия на необходимость купировать аверсивное состояние, возникающее при попытке ограничить употребление (для более подробной информации см. обзор [143]). Кроме того, депрессия дофаминергической нейротрансмиссии в префронтальной коре и поясной извилине динорфином, может определять импульсивность пациентов и дисфорические состояния, манифестирующие не только в период отмены алкоголя но и в ремиссии. Налмефен проявляет беспрецедентно высокую аффинность в отношении КОР. Его сродство к КОР приблизительно в три раза превосходит сродство к МОР. При этом по способности связываться с МОР налмефен не уступает налтрексону. Проявляя свойства частичного агониста КОР, в условиях повышения уровня продукции динорфина, налмефен конкурирует с ним за рецептор и выступает в роли функционального антагониста [143]. С нейробиологических позиций, наличие у налмефена частичной агонистической активности в отношении КОР, позволяет предполагать у него свойства нормотимика. Таким образом, являясь прямым модулятором мезокортикальной и мезолимбической дофаминергической трансмиссии, за счет преимущественного влияния на КОР, налмефен, как и КОР-антагонисты, находящиеся на стадии клинических исследований, может оказаться эффективным средством преодоления терапевтической резистентности при аффективных нарушениях,

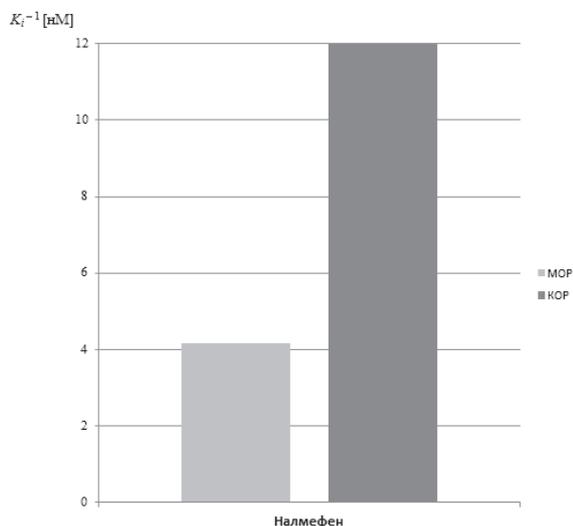


Рис. 1. Аффинность налмефена к клонированным опиоидным рецепторам человека.

МОР — мю-опиоидный рецептор (μ), КОР — каппа-опиоидный рецептор (κ). Рецепторы экспрессировались *in vitro* в культуре яйцеклеток китайского хомячка. $K_i(\text{MOR}) = 0,24$ нМ, $K_i(\text{КОР}) = 0,08$ нМ. В качестве радиолигандов, для определения $K_i(\text{MOR})$ и $K_i(\text{КОР})$ использовались $[^3\text{H}]\text{DAMGO}$ и $[^3\text{H}]\text{U69,593}$, соответственно. Максимальная эффективность агонизма (E_{max}) налмефена в отношении КОР измерялась по активации связывания радиолиганда $[^35\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ и составляла 29% от активности селективного референтного полного агониста КОР $[^3\text{H}]\text{U69,593}$ [142]

особенно у пациентов с сопутствующей психической анестезией и диссоциативными симптомами.

Применение налмефена при алкогольной зависимости предлагается в рамках новой терапевтической парадигмы. Новизна терапевтического подхода состоит, прежде всего, в его целях. Налмефен может применяться не только для достижения полного отказа от алкоголя, но и для снижения его потребления до приемлемого уровня. В последнем случае, для профилактики запоя, минимальным и достаточным является применение препарата лишь в дни приема алкоголя. Гибкий режим дозирования налмефена, при необходимости, допускает и продолжительное ежедневное его применение. Полномасштабные клинические исследования влияния налмефена на коморбидные алкогольной зависимости психические нарушения еще только предстоит провести. Тем не менее, в одно регистрационное клиническое исследование налмефена III фазы (SENSE) включались пациенты с коморбидными аффективными расстройствами (текущими или в анамнезе). Было показано, что к 13 месяцу терапии, в группе налмефена наблюдалось более выраженное улучшение по шкале профиля настроения POMS, чем в группе плацебо. При этом следует помнить, что налмефен применялся в режиме «по потребности», то есть не ежедневно. Тем не менее, ввиду небольшого количества таких пациентов (35 человек) в данном исследовании, выводы об эффективности налмефена в отношении коморбидных аффективных нарушений следует делать с осторожностью [144].

В любом случае, учитывая способность налмефена модулировать эмоциональную сферу, в частности снижать дисфорию, включение его в схему терапии психиатрических пациентов с коморбидной алкогольной зависимостью представляется рациональным. При наличии коморбидного психического заболевания, с целью максимизации эффективности терапии, регулярный ежедневный прием налмефена, на наш взгляд, является обоснованным, даже в условиях психиатрического стационара, исключающих возможность алкоголизации. В последнем случае, рациональность такого подхода продиктована концептуализированной выше ролью КОР в генезе психиатрических синдромов. Учитывая фармакокинетику, нежелатель-

ные лекарственные взаимодействия налмефена с другими препаратами, представляются маловероятными.

Заключение

Динорфин/каппа-опиоидная система, на сегодняшний день, рассматривается в качестве одного из универсальных нейробиологических «интерфейсов», объединяющих патогенетические механизмы химических зависимостей, аффективных и процессуальных расстройств, а также расстройств, обусловленных стрессом. Такая стратегическая вовлеченность данной части эндогенной опиоидной системы в патогенез функциональных психических расстройств определяется высоким уровнем экспрессии каппа-опиоидных рецепторов (КОР) дофаминергическими, норадренергическими и серотонинергическими нейронами корковых и лимбических структур. В соответствии с клиническими данными о том, что активация КОР, в противоположность активации мю-опиоидных рецепторов (МОР), сопровождается развитием дисфории, депрессии, тревоги, диссоциативных расстройств и выраженными нарушениями когнитивных функций, антагонисты этих рецепторов, в клинических исследованиях, демонстрируют терапевтическую эффективность при резистентных формах депрессии и диссоциативных расстройств. Учитывая высокую актуальность КОР в патогенезе как алкогольной зависимости, так и психиатрических заболеваний, модуляторы динорфин/каппа-опиоидной нейротрансмиссии могут рассматриваться в качестве препаратов первого выбора в терапии коморбидных пациентов. Одним из таких препаратов является налмефен (Селинкро — производитель компания Lundbek, Дания), зарегистрированный в РФ и ЕС для лечения алкогольной зависимости. Также можно заключить, что комбинированная терапия антипсихотиками и препаратами, используемыми для лечения алкоголизма, оказалась успешной у коморбидных больных шизофрений. В целом же, говоря о терапии коморбидных пациентов, нельзя не согласиться с рекомендациями британского Национального института здравоохранения и клинического мастерства (NICE), которые предлагают одновременно назначать им как средства для лечения психического расстройства, так и для лечения зависимости от ПАВ [117].

Литература

1. Добровольская А.Е., Софронов А.Г., Пашковский В.Э. Некоторые социально-демографические и клиничко-динамические показатели больных шизофренией,отягощенных злоупотреблением психоактивных веществ. // Наркология. — 2012. №2. — С. 50-53.
2. Можгинский Ю.Б. Антидепрессивный компонент в терапии алкоголизма и наркомании. // Трудный пациент. — 2006.
3. Бохан Н. А., Анкудинова И. Э., Мандель А. И. Коморбидные формы алкоголизма у женщин. — Томск, 2013. — 182 с.
4. Bucholz K.K. Nosology and epidemiology of addictive disorders and their comorbidity. // *Psychiatr Clin North Am.* — 1999. — V. 22(2). — P. 221-240.
5. Федорова С.С. О коморбидности алкоголизма и тревожных расстройств. // Наркология. — 2013 — №7. — С. 92-99.
6. Bouzyk-Szutkiewicz J., Waszkiewicz N., Szulc A. Alcohol and psychiatric disorders. // *Pol Merkur Lekarski.* — 2012. — V. 33(195). — P. 176-181.
7. Klimkiewicz A., Klimkiewicz J., Jakubczyk A., Kieres-Salomoński I., Wojnar M. Comorbidity

- of alcohol dependence with other psychiatric disorders. Part I. Epidemiology of dual diagnosis. // *Psychiatr Pol.* — 2015. — V. 49(2). — P. 265-275.
8. Чирко В.В., Дроздов Э.С. Эндогенные психозы и зависимость от психоактивных веществ // *Руководство по наркологии: в 2 т. / под ред. Н.Н. Иванца.* — М.: Медпрактика. — 2002. — Т.1. — С. 385-407.
 9. Блейлер Э. *Руководство по психиатрии.* — М.: Независимая психиатрическая ассоциация. — 1993. — 573 с.
 10. Кинкулькина М.А., Иванец Н.Н. Депрессии при шизофрении и алкоголизме. Клиника и лечение. — М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М». — 2009. — 216 с.
 11. Melartin T.K., Rytälä H.J., Leskelä U.S., Lestelä-Mielonen P.S., Sokero T.P., Isometsä E.T. Current comorbidity of psychiatric disorders among DSM-IV major depressive disorder patients in psychiatric care in the Vantaa Depression Study. // *J Clin Psychiatry.* — 2002. — V. 63(2). — P. 126-134.
 12. Ерышев О. Ф. Нозологическая коморбидность в наркологической практике // *Журнал неврологии и психиатрии.* — 2007. Вып. 1. Алкоголизм. — №1. — С. 21—25.
 13. Mason B.J., Kocsis J.H., Ritvo E.C., Cutler R.B. A double-blind, placebo-controlled trial of desipramine for primary alcohol dependence stratified on the presence or absence of major depression. // *JAMA.* — 1996. — V. 13;275(10). — P. 761-767.
 14. Cornelius J.R., Salloum I.M., Ehler J.G., Jarrett P.J., Cornelius M.D., Perel J.M., Thase M.E., Black A. Fluoxetine in depressed alcoholics. A double-blind, placebo-controlled trial. // *Arch Gen Psychiatry.* — 1997. V. 54(8). — P. 700-705.
 15. Mann K. Pharmacotherapy of alcohol dependence: a review of the clinical data. // *CNS Drugs.* — 2004. — V. 18(8). — P. 485-504.
 16. Pettinati H.M., Oslin D.W., Kampman K.M., Dundon W.D., Xie H., Gallis T.L., Dackis C.A., O'Brien C.P. A double-blind, placebo-controlled trial combining sertraline and naltrexone for treating co-occurring depression and alcohol dependence. // *Am J Psychiatry.* — 2010. — V. 167. — P. 668-675.
 17. Witte J., Bentley K., Evins A.E., Clain A.J., Baer L., Pedrelli P., Fava M., Mischoulon D. A randomized, controlled, pilot study of acamprosate added to escitalopram in adults with major depressive disorder and alcohol use disorder. // *J Clin Psychopharmacol.* — 2012. — V. 32(6). — P. 787-796.
 18. Nunes E.V., Levin F.R. Treatment of Co-occurring Depression and Substance Dependence: Using Meta-analysis to Guide Clinical Recommendations. // *Psychiatr Ann.* — 2008. — V. 1;38(11). — nhp128505.
 19. Lejoyeux M., Lehert P. Alcohol-use disorders and depression: results from individual patient data meta-analysis of the acamprosate-controlled studies. // *Alcohol Alcohol.* — 2011. — V. 46(1). — P. 61-67.
 20. Muhonen L.H., Lahti J., Sinclair D., Lönnqvist J., Alho H. Treatment of alcohol dependence in patients with co-morbid major depressive disorder — predictors for the outcomes with memantine and escitalopram medication. // *Substance Abuse Treatment, Prevention, and Policy.* — 2008. — V. 3. — P. 20.
 21. Baethge C., Baldessarini R., Khalsa H., Hennen J., Salvatore P., Tohen M. Substance abuse in first-episode bipolar I disorder: indications for early intervention. // *American Journal of Psychiatry.* — 2005. — V. 162. — P. 1008-1010.
 22. Chengappa K., Gershon L., Kupfer D. Lifetime prevalence of substance or alcohol abuse and dependence among subjects with bipolar I and II disorders in a voluntary registry. // *Bipolar Disorders.* — 2000. — V.2. — P. 191-195.
 23. McElroy S., Altshuler L., Suppes T., Keck P, Fry M., Denicoff K., Nolen W., Kupka R., Leverich G., Ro-chussen J., Rush J., Post R. Axis I Psychiatric Comorbidity and Its Relationship to Historical Illness Variables in 288 Patients With Bipolar Disorder. // *American Journal of Psychiatry.* — 2001. — V. 158. — P. 420-426.
 24. Regier D., Farmer M., Rae D., Locke B., Keith S., Judd L., Goodwin F. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. // *Journal of the American Medical Association.* — 1990. — V. 264. — P. 2511-2518.
 25. Strakowski S.M., DelBello M.P., Fleck D.E., Adler C.M., Anthenelli R.M., Keck P.E. Jr, Arnold L.M., Amicone J. Effects of co-occurring alcohol abuse on the course of bipolar disorder following a first hospitalization for mania. // *Arch Gen Psychiatry.* — 2005. — V. 62(8). — P. 851-858.
 26. Cerullo M.A., Strakowski S.M. The prevalence and significance of substance use disorders in bipolar type I and II disorder. // *Subst Abuse Treat Prev Policy.* — 2007. — V.1;2. — P. 29.
 27. Александров А.А. Биполярное аффективное расстройство: диагностика, клиника, течение, бремя болезни. // *Медицинские новости.* — 2007. — № 12.
 28. Brown E.S., Garza M., Carmody T.J. A randomized, double-blind, placebo-controlled add-on trial of quetiapine in outpatients with bipolar disorder and alcohol use disorders. // *J Clin Psychiatry.* — 2008. — V. 69(5). — P. 701-705.
 29. Azorin J.M., Bowden C.L., Garay R.P., Perugi G., Vieta E., Young A.H. Possible new ways in the pharmacological treatment of bipolar disorder and comorbid alcoholism. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2010 Mar 24;6:37-46.
 30. Salloum I.M., Cornelius J.R., Daley D.C., Kirisci L., Himmelhoch J.M., Thase M.E. Efficacy of valproate maintenance in patients with bipolar disorder and alcoholism: a double-blind placebo-controlled study. // *Arch Gen Psychiatry.* — 2005. — V. 62. — P. 37-45.
 31. Pettinati H.M., O'Brien C.P., Dundon W.D. Current status of co-occurring mood and substance use disorders: a new therapeutic target. // *Am J Psychiatry.* — 2013. — V. 170(1). — P. 23-30.
 32. Tolliver B.K., Desantis S.M., Brown D.G., Prisciandaro J.J., Brady K.T. A randomized, double-

- blind, placebo-controlled clinical trial of acamprosate in alcohol-dependent individuals with bipolar disorder: a preliminary report. // *Bipolar Disord.* — 2012. — V. 14. — P. 54–63.
33. Brown E.S., Carmody T.J., Schmitz J.M., Caetano R., Adinoff B., Swann A.C., John Rush A. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of naltrexone in outpatients with bipolar disorder and alcohol dependence. // *Alcohol Clin Exp Res.* — 2009. V. 33. — P. 1863–1869.
 34. Baving L., Olbrich H. Anxiety in alcohol-dependent patients. // *Fortschr Neurol Psychiatr.* — 1996. — V. 64(3). — P. 83–89.
 35. Kushner M.G., Sher K.J., Erickson D.J. Prospective analysis of the relation between DSM-III anxiety disorders and alcohol use disorders. // *Am J Psychiatry.* — 1999. — V. 156(5). — P. 723–732.
 36. Johnston A.L., Thevos A.K., Randall C.L., Anton R.F. Increased severity of alcohol withdrawal in in-patient alcoholics with a co-existing anxiety diagnosis. // *Br J Addict.* — 1991. — V. 86(6). — P. 719–725.
 37. Terra M.B., Barros H.M., Stein A.T., Figueira I., Athayde L.D., Spanemberg L., de Aguiar Possa M., Filho L.D., da Silveira D.X. Does co-occurring social phobia interfere with alcoholism treatment adherence and relapse? // *J Subst Abuse Treat.* — 2006. — V. 31(4). — P. 403–409.
 38. Driessen M., Meier S., Hill A., Wetterling T., Lange W., Junghanns K. The course of anxiety, depression and drinking behaviours after completed detoxification in alcoholics with and without comorbid anxiety and depressive disorders. // *Alcohol Alcohol.* — 2001. — V. 36(3). — P. 249–255.
 39. Schellekens A.F., de Jong C.A., Buitelaar J.K., Verkes R.J. Co-morbid anxiety disorders predict early relapse after inpatient alcohol treatment. // *Eur Psychiatry.* — 2015. — V. 30(1). — P. 128–136.
 40. Bradizza C.M., Stasiewicz P.R., Paas N.D. Relapse to alcohol and drug use among individuals diagnosed with co-occurring mental health and substance use disorders: a review. // *Clin Psychol Rev.* — 2006. — V. 26(2). — P. 162–178.
 41. Boschloo L., Vogelzangs N., van den Brink W., Smit J.H., Veltman D.J., Beekman A.T., Penninx B.W. Depressive and anxiety disorders predicting first incidence of alcohol use disorders: results of the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). // *J Clin Psychiatry.* — 2013. — V. 74(12). — P. 1233–1240
 42. Schneier F.R., Foose T.E., Hasin D.S., Heimberg R.G., Liu S.M., Grant B.F., Blanco C. Social anxiety disorder and alcohol use disorder co-morbidity in the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. // *Psychol Med.* — 2010. — V. 40(6). — P. 977–988.
 43. Alegria AA, Hasin DS, Nunes EV, Liu SM, Davies C, Grant BF, Blanco C. Comorbidity of generalized anxiety disorder and substance use disorders: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. // *Journal of Clinical Psychiatry.* — 2010. — V.71. — P. 1187–1195.
 44. Charriau V., Elyakoubi M., Millet B., Drapier D., Robin D., Moirand R. Generalized anxiety disorder is under-recognized in clinical practice in patients with alcohol dependence in France. // *Alcohol.* — 2013. — V. 47(1). — P. 15–19.
 45. Burns L., Teesson M., O'Neill K. The impact of comorbid anxiety and depression on alcohol treatment outcomes. // *Addiction.* — 2005. — V. 100. — P. 787–796.
 46. Grant B.F., Hasin D.S., Stinson F.S., Dawson D.A., Ruan J., Goldstein R.B., Smith S.M., Saha T.D., Huang B. Prevalence, correlates, co-morbidity, and comparative disability of DSM-IV generalized anxiety disorder in the USA: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. // *Psychological Medicine.* — 2005. — V. 35. — P. 1747–1759.
 47. Magidson J.F., Shang-Min Liu, Lejuez C.W., Blanco C. Comparison of the Course of Substance Use Disorders among Individuals With and Without Generalized Anxiety Disorder in a Nationally Representative Sample. // *J Psychiatr Res.* — 2012. — V. 46(5). — P. 659–666.
 48. Bruce S.E., Yonkers K.A., Otto M.W., Eisen J.L., Weisberg R.B., Pagano M., Shea M.T., Keller M.B. Influence of psychiatric comorbidity on recovery and recurrence in generalized anxiety disorder, social phobia, and panic disorder: a 12-year prospective study. // *The American Journal of Psychiatry.* — 2005. — V. 162. — P. 1179–1187.
 49. Grant B.F., Stinson F.S., Dawson D.A., Chou S.P., Dufour M.C., Compton W. Prevalence and co-occurrence of substance use disorders and independent mood and anxiety disorders: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. // *Archives of General Psychiatry.* — 2004. — V. 61. — P. 807–816.
 50. Kessler R.C., Crum R.M., Warner L.A., Nelson C.B., Schulenberg J., Anthony J.C. Lifetime co-occurrence of DSM-III-R alcohol abuse and dependence with other psychiatric disorders in the National Comorbidity Survey. // *Archives of General Psychiatry.* — 1997. — V. 54. — P. 313–321.
 51. Chignon J.M., Lépine J.P. Panic disorder and alcoholism: effects of comorbidity. // *Can J Psychiatry.* — 1993. — V. 38(7). — P. 485–493.
 52. Seguí J., Márquez M., Canet J., Cascio A., García L., Ortiz M. Panic disorder in a Spanish sample of 89 patients with pure alcohol dependence. // *Drug Alcohol Depend.* — 2001. — V. 1;63(2). — P. 117–121.
 53. Bernstein A., Zvolensky M.J., Sachs-Ericsson N., Schmidt N.B., Bonn-Miller M.O. Associations between age of onset and lifetime history of panic attacks and alcohol use, abuse, and dependence in a representative sample. // *Compr Psychiatry.* — 2006. — V. 47(5). — P. 342–349.
 54. Deacon B.J., Valentiner D.P. Substance use and non-clinical panic attacks in a young adult sample. // *J Subst Abuse.* — 2000. — V. 11(1). — P. 7–15.
 55. Valentiner D.P., Mounts N.S., Deacon B.J. Panic attacks, depression and anxiety symptoms, and substance use behaviors during late adolescence.

- // *J Anxiety Disord.* — 2004. — V. 18(5). — P. 573-585.
56. Zvolensky M.J., Bernstein A., Marshall E.C., Feldner M.T. Panic attacks, panic disorder, and agoraphobia: associations with substance use, abuse, and dependence. // *Curr Psychiatry Rep.* — 2006. — V. 8(4). — P. 279-285.
 57. Cosci F., Schruers K.R., Abrams K., Griez E.J. Alcohol use disorders and panic disorder: a review of the evidence of a direct relationship. // *J Clin Psychiatry.* — 2007. — V. 68(6). — P. 874-880.
 58. Kulka R.A., Schlenger W.E., Fairbank J.A., Hough R.L., Jordan B.K. Trauma and the Vietnam War generation: Report of findings from the National Vietnam Veterans Readjustment Study. — New York: Brunner/Mazel. — 1990.
 59. Литвинцев С.В., Снедков Е.В., Резник А.М. Боевая психическая травма в локальном боевом конфликте. — М.: Гос. институт усовершенствования врачей Министерства обороны РФ, 2003. — 66 с.
 60. Cottler L.B., Compton W.M. III, Mager D., Spitznagel E.L., Janca A.: Posttraumatic stress disorder among substance users from the general population. // *Am. J. Psychiatry.* — 1992. — V. 149. — P. 664-670.
 61. Ralevski E., Olivera-Figueroa L.A., Petrakis I. PTSD and comorbid AUD: a review of pharmacological and alternative treatment options. // *Subst Abuse Rehabil.* — 2014. — V. 7;5. — P. 25-36.
 62. Петросян Т.Р. Зависимость от алкоголя у пациентов с посттравматическим стрессовым расстройством — Диссертация канд. мед. наук. — М.: 2008. — 150 с.
 63. Смирнова Л.В. Посттравматические стрессовые расстройства у военнослужащих (клиника, коморбидные состояния, факторы риска, терапия): Автореф. дисс. канд. мед. наук — Томск, 2003. — 26 с.
 64. Ouimette P.C., Finney J.W., Moos R.H. Twelve-step and cognitive-behavioral treatment for substance abuse: a comparison of treatment effectiveness. // *J Consult Clin Psychol.* — 1997. — V. 65(2). — P. 230-240.
 65. Цыганков Б.Д., Конищев А.С., Яковлева П.А., Волгина Т.Д. Течение хронического алкоголизма в сочетании с посттравматическим стрессовым расстройством в зависимости от характера психогении. // *Наркология.* — 2011. — №2. — С.56-59.
 66. Личко А.Е., Битенский В.С. Подростковая наркология. — Л.: Медицина. — 1991.
 67. Снедков Е.В. Боевая и психическая травма. Автореф. дисс. д-ра мед. наук. — СПб.: 1997. — 48 с.
 68. Robins L.N. The sixth Thomas James Okey Memorial Lecture. Vietnam veterans' rapid recovery from heroin addiction: a fluke or normal expectation? // *Addiction.* — 1993. — V. 88(8). — P. 1041-1054.
 69. Foa E.B., Hembree E.A., Cahill S.P., Rauch S.A., Riggs D.S., Feeny N.C., Yadin E. Randomized trial of prolonged exposure for posttraumatic stress disorder with and without cognitive restructuring: outcome at academic and community clinics. // *J Consult Clin Psychol.* — 2005. — V. 73(5). — P. 953-964.
 70. Riggs D.S., Rukstalis M., Volpicelli J.R., Kalmanson D., Foa E.B. Demographic and social adjustment characteristics of patients with comorbid post-traumatic stress disorder and alcohol dependence: potential pitfalls to PTSD treatment. // *Addict Behav.* — 2003. — V. 28(9). — P. 1717-1730.
 71. Hien D.A., Cohen L.R., Miele G.M., Litt L.C., Capstick C. Promising treatments for women with comorbid PTSD and substance use disorders. // *Am J Psychiatry.* — 2004. — V. 161(8). — P. 1426-1432.
 72. McGovern M.P., Lambert-Harris C., Aquilano S., Xie H., Alterman A.I., Weiss R.D. A cognitive behavioral therapy for co-occurring substance use and posttraumatic stress disorders. // *Addict Behav.* — 2009. — V. 34(10). — P. 892-897.
 73. Kranzler H.R., Burleson J.A., Del Boca F.K., Babor T.F., Korner P., Brown J., Bohn M.J. Buspirone treatment of anxious alcoholics. A placebo-controlled trial. // *Arch Gen Psychiatry.* — 1994. — V. 51(9). — P. 720-731.
 74. Swift R.M. Medications and alcohol craving. // *Alcohol Res Health.* — 1999. — V. 23(3). — P. 207-213.
 75. Guglielmo R., Martinotti G., Clerici M., Janiri L. Pregabalin for alcohol dependence: a critical review of the literature. // *Adv Ther.* — 2012. — V. 29(11). — P. 947-957.
 76. Quitkin F.M., Rifkin A., Kaplan J., Klein D.F. Phobic anxiety syndrome complicated by drug dependence and addiction. A treatable form of drug abuse. // *Arch Gen Psychiatry.* — 1972. — V. 27. — P. 159-162.
 77. Thomas S.E., Randall P.K., Book S.W., Randall C.L. A complex relationship between co-occurring social anxiety and alcohol use disorders: what effect does treating social anxiety have on drinking? // *Alcohol Clin Exp Res.* — 2008. — V. 32(1). — P. 77-84.
 78. Schaadé A., Marquenie L.A., van Balkom A.J., Koeter M.W., de Beurs E., van den Brink W., van Dyck R. The effectiveness of anxiety treatment on alcohol-dependent patients with a co-morbid phobic disorder: a randomized controlled trial. // *Alcohol Clin Exp Res.* — 2005. — V. 29(5). — P. 794-800.
 79. Brady K.T., Sonne S., Anton R.F., Randall C.L., Back S.E., Simpson K. Sertraline in the treatment of co-occurring alcohol dependence and posttraumatic stress disorder. // *Alcohol Clin Exp Res.* — 2005. V. 29(3). — P. 395-401.
 80. Foa E.B., Yusk D.A., McLean C.P., Suvak M.K., Bux D.A., Oslin D., O'Brien C.P., Imms P., Riggs D.S., Volpicelli J. Concurrent naltrexone and prolonged exposure therapy for patients with comorbid alcohol dependence and PTSD: a randomized clinical trial. // *JAMA.* — 2013. — V. 7;310(5). — P. 488-495.
 81. Petrakis I.L., Nich C., Ralevski E. Psychotic spectrum disorders and alcohol abuse: a review of

- pharmacotherapeutic strategies and a report on the effectiveness of naltrexone and disulfiram. // *Schizophr Bull.* — 2006. — V. 32(4). — P. 644-654.
82. Petrakis I.L., Ralevski E., Desai N., Trevisan L., Gueorguieva R., Rounsaville B., Krystal J.H. Noradrenergic vs Serotonergic Antidepressant with or without Naltrexone for Veterans with PTSD and Comorbid Alcohol Dependence. // *Neuropsychopharmacology.* — 2012. — V. 37(4). — P. 996-1004.
 83. Sofuoglu M., Rosenheck R., Petrakis I. Pharmacological treatment of comorbid PTSD and substance use disorder: recent progress. // *Addict Behav.* — 2014. — V. 39(2). — P. 428-433.
 84. Бохан Н.А., Семке В.Я. Коморбидность в наркологии. — Томск, 2009 — 510 с.
 85. Красильников Г.Т., Дресвянников В.Л., Бохан Н.А. Коморбидные аддиктивные расстройства у больных шизофренией // *Наркология.* — 2002. — № 6. — С. 24-31.
 86. Green A.I., Brown E.S. Comorbid schizophrenia and substance abuse // *J. Clin. Psychiatry.* — 2006. — V.67(9). — P. e08.
 87. Koskinen, J., Löhönen, J., Koponen, H., Isohanni, M., Miettinen, J. Prevalence of alcohol use disorders in schizophrenia—A systematic review and meta-analysis. // *Acta Psychiatrica Scandinavica.* — 2009. — V. 120(2). — P. 85-96.
 88. Гофман А.Г., Малков К.Д., Шлемина И.В. Шизофрения, сочетающаяся с алкоголизмом (клиническая картина и лечение). // *Психиатрия и психофармакотерапия.* — 2008. — №3. — С.23-27.
 89. Kumar C.N., Thirthalli J., Suresha K.K., Arunachala U., Gangadhar B.N. Alcohol use disorders in patients with schizophrenia: comparative study with general population controls. // *Addict Behav.* — 2015. — V. 45. — P. 22-25.
 90. Leposavić L., Dimitrijević D., Đorđević S., Leposavić I., Balkoski G.N. Comorbidity of harmful use of alcohol in population of schizophrenic patients. // *Psychiatr Danub.* — 2015. — V. 27(1). — P. 84-89.
 91. Jones R.M., Lichtenstein P., Grann M., Långström N., Fazel S. Alcohol use disorders in schizophrenia: a national cohort study of 12,653 patients. // *J Clin Psychiatry.* — 2011. — V. 72(6). — P. 775-779.
 92. Graeter K. *Dementia praecox mit Alkoholismus chronicus* Leipzig. Barth, 1909.
 93. Стрельчук И.В. Острая и хроническая интоксикация алкоголем. — М.: Медицина. — 1966.
 94. Семичев С.Б., Соловьев Л.А. О взаимоотношении алкоголизма и шизофрении // В кн.: *Алкогольные и экзогенно-органические психозы.* — Л.: Медицина. — 1978. — С. 64-67.
 95. Hartz S.M., Pato C.N., Medeiros H., Cavazos-Rehg P., Sobell J.L., Knowles J.A., Bierut L.J., Pato M.T. Genomic Psychiatry Cohort Consortium. Comorbidity of severe psychotic disorders with measures of substance use. // *JAMA Psychiatry.* — 2014. — V. 71(3). — P. 248-254.
 96. Batki S., Meszaros Z.S., Strutynski K., Dimmock J.A., Leontieva L., Ploutz-Snyder R., Canfield K., Drayer R.A. Medical Comorbidity in Patients with Schizophrenia and Alcohol Dependence // *Schizophr. Res.* — 2009. — V.107. — № 2-3. — P. 139-146.
 97. Scheller-Gilkey G., Woolwine B.J., Cooper I., Gay O., Moynes K.A., Miller A.H. Relationship of clinical symptoms and substance use in schizophrenia patients on conventional versus atypical antipsychotics. // *Am J Drug Alcohol Abuse.* — 2003. — V. 29(3). — P. 553-566.
 98. Potvin S., Briand C., Prouteau A., Bouchard R.H., Lipp O., Lalonde P., Nicole L., Lesage A., Stip E. CANTAB explicit memory is less impaired in addicted schizophrenia patients. // *Brain Cogn.* — 2005. — V. 59(1). — P. 38-42.
 99. Talamo A., Centorrino F., Tondo L., Dimitri A., Hennen J., Baldessarini R.J. Comorbid substance-use in schizophrenia: relation to positive and negative symptoms. // *Schizophr Res.* — 2006. — V. 86(1-3). — P. 251-255.
 100. Batki S.L., Leontieva L., Dimmock J.A., Ploutz-Snyder R. Negative symptoms are associated with less alcohol use, craving, and «high» in alcohol dependent patients with schizophrenia. // *Schizophr Res.* — 2008. — V.105(1-3). — P. 201-207.
 101. Альтшулер В.Б. Алкоголизм. — М.: ГЭОТАР Медиа. — 2010. — 264 с.
 102. Портнов А.А., Пятницкая И.Н. Алкоголизм. Руководство для врачей. — М.: Мегapolis. — 2012. — 576 с.
 103. Шулькин Л.М. Алкогольная зависимость и параноидная шизофрения (клинические и социальные аспекты). — Диссертация канд. мед. наук. — Краснодар, 2008. — 184 с.
 104. McLean D., Gladman B., Mowry B. Significant relationship between lifetime alcohol use disorders and suicide attempts in an Australian schizophrenia sample. // *Aust N Z J Psychiatry.* — 2012. — V. 46(2). — P. 132-140.
 105. Potvin S., Sepehry A., Stip E. Meta-analysis of depressive symptoms in dual diagnosis schizophrenia. // *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry.* — 2007. — V. 41(10). — P. 792-799.
 106. Dixon L. Dual diagnosis of substance abuse in schizophrenia: Prevalence and impact on outcomes. // *Schizophrenia Research.* — 1999. — V. 35(Suppl.). — P. 93-100.
 107. Drake R.E., Mueser K.T. Alcohol-use disorder and severe mental illness. // *Alcohol Health & Research World.* — 1996. — V. 20. — P. 87-93.
 108. Manning V., Betteridge S., Wanigaratne S., Best D., Strang J., Gossop M. Cognitive impairment in dual diagnosis inpatients with schizophrenia and alcohol use disorder. // *Schizophr Res.* — 2009. — V. 114(1-3). — P. 98-104.
 109. Yen C.F., Hsiao R.C., Chen C.C., Lin H.C., Yen C.N., Ko C.H., Yen J.Y., Chen C.S. The role of insight to alcohol use disorders in insight to schizophrenia. // *Compr Psychiatry.* — 2009. — V. 50(1). — P. 58-62.
 110. Петрова Н.Н., Кучер Е.О., Лунина П.С., Зориняц А.А. Особенности клинической картины параноидной шизофрении у больных,

- злоупотребляющих алкоголем (Тезисы доклада). // Профилактическая и клиническая медицина. — 2011. — Т. 1 (39). — №2. — С. 228-229.
111. Noordsy D.L., Schwab B., Fox L., Drake R.E. The role of self-help programs in the rehabilitation of persons with severe mental illness and substance use disorders. // *Community Ment Health J.* — 1996. — V. 32(1). — P. 71-81.
 112. Mueser K.T., Noordsy D.L., Fox L., Wolfe R. Disulfiram treatment for alcoholism in severe mental illness. // *Am J Addict.* — 2003. — V. 12(3). — P. 242-252
 113. Petrakis I.L., O'Malley S., Rounsaville B., Poling J., McHugh-Strong C., Krystal J.H. VA Naltrexone Study Collaboration Group. Naltrexone augmentation of neuroleptic treatment in alcohol abusing patients with schizophrenia. // *Psychopharmacology (Berl)*. — 2004. — V. 172(3). — P. 291-297
 114. Maxwell S., Shinderman M.S. Use of naltrexone in the treatment of alcohol use disorders in patients with concomitant major mental illness. // *J Addict Dis.* — 2000. — V. 19(3). — P. 61-69.
 115. Batki S.L., Dimmock J.A., Wade M., Gately P.W., Cornell M., Maisto S.A., Carey K.B., Ploutz-Snyder R. Monitored naltrexone without counseling for alcohol abuse/dependence in schizophrenia-spectrum disorders. // *Am J Addict.* — 2007. — V.16(4). — P. 253-259.
 116. Wobrock T., D'Amelio R., Falkai P. Pharmacotherapy of schizophrenia and comorbid substance use disorder. A systematic review. — *Nervenarzt.* — 2008. — V. 79(1). — P. 17-18, 20-22, 24-26 *passim*.
 117. National Institute for Health and Clinical Excellence: (NICE) Guidance. Psychosis with Coexisting Substance Misuse: Assessment and Management in Adults and Young People. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). — 2011.
 118. Шагиахметов Ф.Ш. Атипичные антипсихотики: Большие сходств или различий? Теоретические предпосылки (Часть 1). // Современная терапия в психиатрии и неврологии. — 2014. — №1. — С. 14-22.
 119. Шагиахметов Ф.Ш. Атипичные антипсихотики: Большие сходств или различий? Теоретические предпосылки (Часть 2). // Современная терапия в психиатрии и неврологии. — 2014. — №2. — С. 4-9.
 120. Pfeiffer A., Brantl V., Herz A., Emrich H.M. Psychotomimesis mediated by kappa opiate receptors. // *Science.* — 1986. — V. 233. — P. 774-776.
 121. Sheffler D.J., Roth B.L. Salvinorin A: the "magic mint" hallucinogen finds a molecular target in the kappa opioid receptor. // *Trends Pharmacol Sci.* — 2003. — V. 24. — P. 107-109.
 122. MacLean K.A., Johnson M.W., Reissig C.J., Prinszano T.E., Griffiths R.R. Dose-related Effects of Salvinorin A in Humans: Dissociative, Hallucinogenic, and Memory Effects. // *Psychopharmacology.* — 2013. — V. 226(2). — P. 381-392.
 123. Deo A.J., Huang Y., Hodgkinson C.A. A large-scale candidate gene analysis of mood disorders: evidence of neurotrophic tyrosine kinase receptor and opioid receptor signaling dysfunction. // *Psychiatric Genetics.* — 2013. — V. 23(2). — P. 10.
 124. Zhang C.S., Tan Z., Lu L., Wu S.N., He Y., Gu N.F., Feng G.Y., He L. Polymorphism of Prodynorphin promoter is associated with schizophrenia in Chinese population. // *Acta Pharmacol Sin.* — 2004. — V. 25. — P. 1022-1026.
 125. Chen A.C., LaForge K.S., Ho A., McHugh P.F., Kellogg S., Bell K., Schluger R.P., Leal S.M., Kreek M.J. Potentially functional polymorphism in the promoter region of prodynorphin gene may be associated with protection against cocaine dependence or abuse. // *Am J Med Genet.* — 2002. — V. 114. — P. 429-435.
 126. Xuei X., Dick D., Flury-Wetherill L., Tian H.J., Agrawal A., Bierut L., Goate A., Bucholz K., Schuckit M., Nurnberger J. Jr, Tischfield J., Kuperman S., Porjesz B., Begleiter H., Foroud T., Edenberg H.J. Association of the kappa-opioid system with alcohol dependence. // *Mol Psychiatry.* — 2006. — V. 11. — P. 1016-1024.
 127. Zhang H., Kranzler H.R., Yang B.Z., Luo X., Gelernter J. The OPRD1 and OPRK1 loci in alcohol or drug dependence: OPRD1 variation modulates substance dependence risk. // *Mol Psychiatry.* — 2008. — V. 13. — P. 531-543.
 128. Hansell N.K., Agrawal A., Whitfield J.B., Morley K.I., Gordon S.D., Lind P.A., Pergadia M.L., Montgomery G.W., Madden P.A., Todd R.D., Heath A.C., Martin N.G. Can we identify genes for alcohol consumption in samples ascertained for heterogeneous purposes? // *Alcohol Clin Exp Res.* — 2009. — V. 33. — P. 729-739.
 129. Edenberg H.J., Koller D.L., Xuei X., Wetherill L., McClintick J.N., Almasy L., Bierut L.J., Bucholz K.K., Goate A., Aliev F., Dick D., Hesselbrock V., Hinrichs A., Kramer J., Kuperman S., Nurnberger J.I., Rice J.P., Schuckit M.A., Taylor R., Todd Webb B., Tischfield J.A., Porjesz B., Foroud T. Genome-wide association study of alcohol dependence implicates a region on chromosome 11. // *Alcohol Clin Exp Res.* — 2010. — V. 34. — P. 840-852.
 130. Lindstrom L.H. Clinical and biological markers for outcome in schizophrenia: a review of a longitudinal follow-up study in Uppsala schizophrenia research project. // *Neuropsychopharmacology.* — 1996. — V. 14. — P. 235-265.
 131. NIDA Research Report Series: HALLUCINOGENS AND DISSOCIATIVE DRUGS (2015). NIH Publication Number 15-4209 <https://www.drugabuse.gov/sites/default/files/hallucinogensrrs4.pdf>.
 132. Нуллер Ю.Л. Депрессия и деперсонализация. — Л.: Медицина, 1981.
 133. Нуллер Ю. Л. Парадигмы в психиатрии. — Киев, 1993.
 134. Nuller Y.L., Morozova M.G., Kushnir O.N., Hamper N. Effect of naloxone therapy on depersonalization: a pilot study. // *J Psychopharmacol.* — 2001. — V. 15(2). — P. 93-95.
 135. Glover H. A preliminary trial of nalmefene for the treatment of emotional numbing in combat veter-

- ans with post-traumatic stress disorder. // *Isr J Psychiatry Relat Sci.* — 1993. — V. 30(4). — P. 255-263.
136. Alkermes (2013). «Alkermes Presents Positive Results from Phase 2 Clinical Study of ALKS 5461 in Major Depressive Disorder at 53rd Annual NCDEU Meeting». <http://investor.alkermes.com/phoenix.zhtml?c=92211&p=RssLanding&cat=new&id=1825817>.
137. Urbano M., Guerrero M., Rosen H., Roberts E. Antagonists of the kappa opioid receptor. // *Bioorg Med Chem Lett.* — 2014. — V. 1;24(9). — P. 2021-2032.
138. Gerra G., Fantoma A., Zaimovic A. Naltrexone and buprenorphine combination in the treatment of opioid dependence. // *J Psychopharmacol.* — 2006. — V. 20(6). — P. 806-814.
139. Cohen B.M., Murphy B. The effects of pentazocine, a kappa agonist, in patients with mania. // *Int J Neuropsychopharmacol.* — 2008. — V. 11(2). — P. 243-247.
140. Lalanne L., Ayranci G., Kieffer B.L., Lutz P-E. The Kappa Opioid Receptor: From Addiction to Depression, and Back. // *Frontiers in Psychiatry.* — 2014. — V. 5. — P. 170.
141. Hang A., Wang Y., He L., Liu J. The role of the dynorphin/kappa opioid receptor system in anxiety. // *Acta Pharmacologica Sinica.* — 2015. — V. 36(7). — P. 783-790.
142. Bart G., Schluger J., Borg L., Ho A., Bidlack J., Kreek M. Nalmefene induced elevation in serum prolactin in normal human volunteers: partial kappa opioid agonist activity? // *Neuropsychopharmacology.* — 2005. — V.30. — N12. — P. 2254-2262.
143. Шагиахметов Ф.Ш., Гришин С.А., Анохин П.К., Шамакина И.Ю. Фундаментальные основы терапевтического действия опиоидных антагонистов при лечении зависимости от алкоголя: роль kappa-опиоидных рецепторов. // *Вопросы наркологии.* — №4. — 2015. — С. 73-96.
144. Aubin H.J., Sørensen P., Von der Goltz C. P.6.b.016 Effect of nalmefene as needed on alcohol consumption and mood in alcohol dependent patients with comorbid mood disorder. // *European Neuropsychopharmacology.* — 2014. — V. 24. — S. 672-673.
145. Ciraulo D.A., Barlow D.H., Gulliver S.B., Farchione T., Morissette S.B., Kamholz B.W., Eisenmenger K., Brown B., Devine E., Brown T.A., Knapp C.M. The effects of venlafaxine and cognitive behavioral therapy alone and combined in the treatment of co-morbid alcohol use-anxiety disorders. // *Behav Res Ther.* — 2013. — V. 51(11). — P. 729-735.

Сведения об авторах

Егоров Алексей Юрьевич — д.м.н., профессор заведующий лабораторией нейрофизиологии и патологии поведения ФГБУ науки Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М.Сеченова РАН, профессор кафедры психиатрии и наркологии СПб ГУ, профессор кафедры психиатрии и наркологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова. E-mail: draegorov@mail.ru

Шагиахметов Фарид Шамилович — аспирант НИИ наркологии, филиал ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава РФ. E-mail: f.shagiakhmetov@gmail.com