

**Д. С. Лебедєв, М. Ю. Ігнатєв**

Український НІІ соціальної, судової психіатрії та наркології  
МЗ України (г. Київ)

## К ВОПРОСУ ОБ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ ПРЕПАРАТА КОЛМЕ, КАПЛИ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРОИЗВОДСТВА «ИПСЕН ФАРМА С.А., ИСПАНИЯ»

Лечение алкоголизма блокаторами метаболизма этанола (сенситизирующая, аверсивная терапия) всегда широко практиковалось в отечественной наркологии. Сенситизирующими к алкоголю свойствами обладают цианамид, препараты дисульфирама, метронидазол, фуразолидон, никотиновая кислота и некоторые другие вещества. Все они формируют физическую непереносимость алкоголя, связанную с нарушением его метаболизма и накоплением в крови токсичных продуктов распада этанола, преимущественно ацетальдегида [1, 2, 3].

К числу немногих препаратов с доказанной эффективностью при лечении алкогольной зависимости относится цианамид (карбимид кальция) [1]. Цианамид выпускается в виде оригинального препарата КОЛМЕ, капли для перорального применения, производства «Ипсен Фарма С.А., Испания». Препарат содержит цианамид в виде 6 % раствора в ампулах по 15 мл, не имеет вкуса, цвета и запаха.

КОЛМЕ блокирует метаболизм ацетальдегида и повышает его содержание в крови. При алкоголизации на фоне лечения КОЛМЕ возникает кратковременная интоксикация с выраженными неприятными физическими и психическими нарушениями (покраснение лица и шеи, сердцебиение, тошнота, слабость, одышка, боль в груди и другие вегетативные проявления, страх, тревога), эйфорические переживания отсутствуют. Такая реакция вызывает условно-рефлекторное отвращение к алкоголю.

КОЛМЕ ингибирует ацетальдегиддегидрогеназу, но нейтрален по отношению к другим ферментам. По этой причине он отличается более низкой по сравнению с дисульфирамом собственной токсичностью. Кроме того, важным является отсутствие резкого падения артериального давления при реакциях с алкоголем. Препарат хорошо переносится, используется для противорецидивного лечения алкогольной зависимости. КОЛМЕ назначается 36—75 мг (12—25) капель, 2 раза в сутки, с интервалом 12 часов. Побочные действия возникают редко, среди них описаны утомляемость, сонливость, кожные высыпания, шум в ушах, транзиторный лейкоцитоз. К противопоказаниям относятся тяжелые сердечные заболевания, легочная, печеночная и почечная недостаточность, беременность, лактация, повышенная индивидуальная чувствительность к препарату.

Лечение препаратом КОЛМЕ можно начинать только после 12 часов после последнего употребления алкоголя. С осторожностью применяют препарат в случаях, когда реакция на одновременный прием с алкоголем может привести к риску для здоровья пациента: при гипертиреозе, сахарном диабете, эпилепсии, сердечно-сосудистых, почечных заболеваниях. При длительном приеме рекомендуется контролировать функцию щитовидной железы один раз в полгода.

Необходимо избегать назначения КОЛМЕ с метронидазолом, изониазидом, фенитоином и другими ингибиторами ацетальдегиддегидрогеназы, которые могут усилить реакцию с алкоголем. После приема ди-

сультульфама перед применением КОЛМЕ перерыв должен составлять не менее 10 суток. КОЛМЕ несовместим с препаратами альдегидной группы (с паральдегидом и производными хлорала).

В Украине препарат зарегистрирован недавно и практика его применения еще недостаточна. Целью настоящей работы была оценка эффективности и переносимости препарата КОЛМЕ для противорецидивного лечения алкогольной зависимости.

Данное клиническое исследование проводилось как открытое, сравнительное, параллельное. Сравнялось традиционное, «стандартное» поддерживающее медикаментозное лечение алкогольной зависимости и такое же лечение с включением препарата КОЛМЕ.

Материал исследования составили 65 амбулаторных пациентов с диагнозом «синдром зависимости вследствие употребления алкоголя» (F 10.20). В терминах традиционной отечественной наркологии больные наблюдались на этапе стабилизации психофизического состояния и формирования ремиссии. Все пациенты были мужского пола, в возрасте от 28 до 58 лет

Все испытуемые случайным образом были распределены на две группы — основную (30 чел.) и контрольную (35 чел.). В табл. 1 приведено распределение пациентов по возрасту, массе тела, длительности заболевания алкогольной зависимостью, из которого следует, что по этим показателям группы были однородными.

Таблица 1

**Распределение пациентов по возрасту, массе тела и длительности заболевания**

Показатели	Группы	
	КОЛМЕ	Стандартная терапия
Количество больных в группе	30	35
Средний возраст, лет	39,3±2,2	41,6±2,9
Масса тела, кг	77,3±4,0	78,4±4,8
Длительность заболевания, лет	9,6±3,2	10,2±5,7

Примечание: межгрупповые различия по каждому показателю недостоверны ( $p > 0,05$ )

Продолжительность лечения и наблюдения в обеих группах составила 90 дней.

Пациенты контрольной группы получали стандартное противорецидивное лечение, включавшее прием 200 мг/сут карбамазепина в течение всего периода наблюдения, ноотропы, а также антидепрессанты и «малые» нейрорептики в средних дозировках — симптоматически, по показаниям.

Пациенты основной группы принимали стандартную терапию и препарат Колме. Препарат назначали внутрь, после еды, в дозе 12 капель (36 мг) — 25 капель (75 мг) дважды в день. Первые 30 дней препарат назначался 2 раза в день, в последующем — 1 раз в день. Всего курс приема КОЛМЕ составил 90 дней.

Использовали следующие методы оценки. Клинический: оценка общего состояния с регистрацией АД и ЧСС; опрос и выявление жалоб и возможных побочных реакций; оценка психопатологической и соматовегетативной симптоматики. Количественная регистрация выраженности симптомов производилась по следующей шкале: 0 — отсутствие признака; 1 — слабая степень выраженности; 2 — умеренная степень выраженности; 3 — значительная степень выраженности. Психометрические шкалы: методика САН (самочувствие, активность, настроение); шкала реактивной и личностной тревожности Спилберга — Ханина. Также выполнялись электроэнцефалография с топографическим картированием; общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови.

Оценку эффективности производили на основании динамики всех изучаемых показателей, но заключительную оценку эффективности терапии производили по критерию сохранения трезвости, согласно следующей шкале: высокая эффективность — полное воздержание от алкоголя в период исследования; умеренная эффективность — не более двух эпизодических «срывов» (однократных алкоголизаций) в период исследования; низкая эффективность — более двух эпизодических «срывов» в период исследования и/или рецидив алкогольной зависимости (восстановление систематического ритма пьянства) и/или выход из исследования.

Клиническая картина заболевания у пациентов основной и контрольной групп была сходной и характеризовала состояние после купирования состояния отмены алкоголя и становления ремиссии. В начале исследования больные предъявляли жалобы на слабость, утомляемость, раздражительность, тревогу,

тоску, чувство вины, влечение к алкоголю. Эти нарушения к окончанию периода наблюдения подверглись практически полной редукции за исключением патологического влечения к алкоголю, которое периодически актуализировалось.

Соматовегетативные и неврологические нарушения в начале исследования имели характер остаточных явлений состояния отмены алкоголя и включали слабость, гипертензию, тахикардию, тремор, разнообразные неприятные ощущения со стороны сердечно-сосудистой и пищеварительной систем. К концу исследования эти нарушения в основном редуцировались, а сохранившаяся симптоматика приобрела характер незначительно выраженных общеневротических нарушений. Распределение больных по степени выраженности симптоматики в динамике приводится в табл. 2.

Максимальную положительную динамику продемонстрировали симптомы, наиболее патогенетически связанные с интоксикацией продуктами метаболизма алкоголя. Более устойчивыми оказались диссомнические нарушения, раздражительность и слабость. В основной группе к концу периода наблюдения сохранялись слабость у 3 больных (10%), легкие расстройства сна — у 6 пациентов (20%), раздражительность — у 3 (10%) больных. В группе стандартного лечения отмечено — 2 (5,7%), 4 (11,4%) и 5 (14%) случаев соответственно.

К концу исследования легкий тремор сохранялся у 3 (10%) пациентов основной группы и у четырех — контрольной (11%), что объясняется, вероятно, его органическим, а не функциональным характером.

Таким образом, имевшаяся симптоматика может быть определена как невротоподобная или невротическая, не имеющая самостоятельного значения.

Таблица 2

**Влияние терапии с препаратом Колме и традиционного лечения на распределение пациентов с алкогольной зависимостью по степени выраженности симптоматики в динамике**

Симптомы	Дни исследования	Распределение числа больных по степени выраженности признака, баллы							
		КОЛМЕ (n = 30)				Стандартная терапия (n = 35)			
		0	1	2	3	0	1	2	3
Тремор	1	24	6	0	0	27	8	0	0
	90	27	3	0	0	31	4	0	0
Потливость	1	20	8	2	0	21	6	6	2
	90	30	0	0	0	32	3	0	0
Тахикардия	1	26	4	0	0	29	6	0	0
	90	30	0	0	0	33	2	0	0
Головная боль	1	21	8	1	0	21	10	4	0
	90	30	0	0	0	35	0	0	0
Диссомния	1	12	10	8	0	11	14	10	0
	90	24	6	0	0	31	4	0	0
Слабость	1	15	9	4	2	17	12	3	3
	90	27	3	0	0	33	2	0	0
Раздражительность	1	23	0	9	3	25	0	7	3
	90	27	3	0	0	30	4	1	0
Влечение к алкоголю	1	25	0	4	1	24	2	6	2
	90	23	3	2	0	27	6	2	0
Тревога	1	23	6	1	0	26	7	0	2
	90	30	0	0	0	34	1	0	0
Снижение настроения	1	23	3	3	1	26	2	7	0
	90	30	0	0	0	35	0	0	0

Патологическое влечение к алкоголю, как стержневое расстройство, характерное для алкогольной зависимости в целом, сохраняется дольше, либо периодически актуализируется. В основной группе к концу исследования влечение к алкоголю легкой или умеренной выраженности отмечалось у 5 (17 %) пациентов, в контрольной — у 8 (23 %) больных. По всем признакам межгрупповые различия после лечения были недостоверными ( $p > 0,05$ ).

Анализ показателей методики САН за период исследования в сравниваемых группах (табл. 3) показал положительную равномерную динамику по всем шкалам.

Обращает на себя внимание практическое отсутствие межгрупповых различий после лечения (статистически значимых не выявлено). Таким образом, субъективно пациенты оценивают эффект лечения КОЛМЕ и стандартными средствами одинаково.

Таблица 3

Средние значения показателей методики САН (в баллах)

Шкалы	Основная группа (n = 30)		Контрольная группа (n = 35)	
	до лечения	после	до лечения	после
Самочувствие	3,95 ± 0,26	5,09 ± 0,19	4,03 ± 0,21	5,38 ± 0,16
Активность	2,94 ± 0,27	5,15 ± 0,69	2,85 ± 0,32	5,16 ± 0,24
Настроение	3,35 ± 0,12	4,94 ± 0,22	3,52 ± 0,45	5,01 ± 0,38

Примечание. Все различия между группами до и после лечения недостоверны ( $p > 0,05$ ).

В обеих сравниваемых группах, в начале исследования большинство больных имели высокие показатели реактивной тревожности по шкале Спилберга, без достоверных межгрупповых различий (табл. 4). Ни у одного из обследованных не отмечено низкой реактивной тревожности. Такая картина закономерна для клиники состояния отмены алкоголя и периода становления ремиссии. Повышенная реактивная тревожность обусловлена не только непосредственно токсическим влиянием алкоголя, но и неуверенностью в устойчивости достигнутой трезвости, осознанием проблем, накопившихся за период пьянства и т. д.

В конце периода наблюдения в обеих группах доминировали пациенты со средним уровнем ситуативной тревожности, у трети больных зарегистрирован низкий уровень тревожности, что свидетельствует о нормализации психофизического состояния.

Таблица 4

Распределение больных по уровням реактивной тревожности в процессе исследования

Уровень реактивной тревожности	Группы			
	КОЛМЕ (n = 30)		Стандартное лечение (n = 35)	
	начало лечения	конец лечения	начало лечения	конец лечения
Низкий (< 30 баллов)	0	17	0	18
Средний (31—45 баллов)	18	13	17	17
Высокий (≥ 46 баллов)	12	0	18	0

Примечание. Межгрупповые различия по каждому показателю недостоверны ( $p > 0,05$ ), внутригрупповые различия в начале и в конце исследования достоверны ( $p < 0,05$ ).

По шкале Спилберга ситуативная (реактивная) тревожность снизилась значительно, с высоких показателей (47,3 ± 8,4 баллов в основной группе и 51,2 ± 4,2 — в контрольной) до уровней, соответствующих умеренной выраженности этой эмоциональной реакции: 32,1 ± 3,3 и 36,2 ± 5,2 балла соответственно.

Изучение биохимических показателей крови исследуемых больных показало следующее. До начала лечения наблюдается значительное повышение активности АДГ, АЛТ и ГГТ у всех исследованных пациентов. Достоверные различия между группами в этот период отсутствуют. К 90-му дню лечения произошло понижение активности всех ферментов. Наиболее значительной была динамика снижения активности АДГ, как в основной группе, так и в группе сравнения (1,40 ± 0,12 и 1,42 ± 0,21 соответственно,  $p > 0,05$ ). Снижение показателя АЛТ в основной группе по сравнению с контрольной произошло приблизительно равномерно (0,42 ± 0,12 и 0,43 ± 0,11;  $p > 0,05$ ). К концу лечения активность АЛТ у всех больных практически соответствовала норме, без достоверных различий между группами. Активность ГГТ в обеих группах снизилась, но осталась повышенной по сравнению с нормой, межгрупповые отличия были недостоверными.

Таким образом, активность сывороточных ферментов (АДГ, АЛТ, ГГТ) в процессе терапии и в основной, и в контрольной группах демонстрировала равномерную благоприятную динамику.

Анализ электрофизиологических данных показывает, что более половины больных на этапе становления ремиссии, в начале противорецидивного лечения, характеризуются следующими особенностями биоэлектрической активности головного мозга: низкоамплитудным характером ЭЭГ, с депрессией и дезорганизацией α-ритма; превалированием во всех отведениях β-активности с тенденцией к организации «веретен»; высоким индексом билатерально-синхронной низкоамплитудной активности в θ-диапазоне частот, максимально выраженной в переднецентральных отделах мозга; увеличением индекса билатерально-синхронной медленноволновой активности с умеренным увеличением ее амплитуды при гипервентиляции.

В процессе противорецидивного лечения алкогольной зависимости как в основной, так и в контрольной группе происходит постепенная нормализация параметров биоэлектрической активности мозга в виде повышения выраженности α-ритма, уменьшения пароксизмальной билатерально-синхронной активности в центральных отведениях, уменьшения проявлений эпилептиформной активности.

К концу периода наблюдения более чем у 70 % больных основной и контрольной групп произошло приближение параметров биоэлектрической активности к норме. Имеющиеся различия между основной группой по сравнению с контролем ввиду статистической недостоверности не подлежат корректной интерпретации.

Таким образом, по показателям нормализации биоэлектрической активности головного мозга терапия с включением препарата КОЛМЕ не уступает стандартному противорецидивному лечению алкогольной зависимости.

Обобщенная оценка сравнительной эффективности терапии с включением препарата Колме и традиционной противорецидивной терапии представлена в табл. 5.

Таблиця 5

**Заключительная сравнительная оценка эффективности лечения в исследуемых группах больных алкогольной зависимостью**

Эффективность	высокая	умеренная	низкая
	Количество пациентов (абс., %)		
Группа больных			
Основная (n = 30)	25 (83,4 %)	4 (13,3 %)	1 (3,3 %)*
Контрольная (n = 35)	14 (40,0 %)	13 (37,1 %)	8 (22,9 %)*

Примечание. \* —  $p < 0,05$  между группами после лечения

Высокая эффективность лечения отмечена в основной группе у 25 пациентов (83,4 %), в контрольной — у 14 (40,0 %). Умеренная эффективность наблюдалась в основной группе у 4 (13,3 %), и в контрольной — у 13 пациентов (37,1 %). Все пациенты с «умеренной» эффективностью во время исследования допустили однократный «срыв» — разовую алкоголизацию небольшой дозой спиртных напитков. Статистически значимые межгрупповые различия отмечены по всем градациям эффективности в пользу основной группы.

Низкая эффективность у одного пациента из группы получавших КОЛМЕ состоит в том, что в период исследования у него отмечались три «срыва» в виде однократных употреблений небольшого количества алкогольных напитков. В контрольной группе 6 пациентов с низкой эффективностью допустили более трех эпизодических алкоголизаций, а у двоих отмечался однократный рецидив пьянства продолжительностью до четырех дней в первой половине периода наблюдения.

Нарушения режима трезвости во всех случаях наблюдались на фоне действия неблагоприятных социально-психологических факторов. Кроме того, по мере нормализации психофизического состояния, у части больных закономерно актуализируется патологическое влечение к алкоголю. Все пациенты с «умеренной» и «низкой эффективностью», несмотря на произошедшие «срывы», не выбыли из исследования, а продолжили наблюдение и лечение согласно намеченному плану, что с позиции реальной клинической практики является относительно благоприятным прогностическим фактором.

Указанные данные позволяют оценить эффективность терапии у больных основной группы как «высокую», а в группе сравнения как «умеренную». По параметру количества «срывов» эффективность терапии, включающей КОЛМЕ, значительно превосходит эффективность стандартной терапии.

В ходе оценки переносимости препарата КОЛМЕ клиническое наблюдение больных основной и контрольной групп не выявило каких-либо жалоб, неожиданных побочных реакций, осложнений или явлений непереносимости. Тахикардия, слабость и некоторые другие соматовегетативные расстройства были связаны с проявлениями центрального признака основного заболевания — патологического влечения к алкоголю. Аллергических реакций в виде сыпи, зуда кожи, крапивницы при приеме исследуемых препаратов не наблюдалось.

В процессе исследования не выявлено какого-либо негативного влияния на показатели морфологического состава периферической крови и клинического анализа мочи.

В целом, на основании субъективных жалоб пациентов и результатов объективных клинических и лабораторных исследований, переносимость препарата Колме и традиционной терапии можно оценить как хорошую у всех пациентов.

Результаты проведенного исследования позволяют сформулировать следующие выводы.

1. Препарат КОЛМЕ хорошо переносится больными. На протяжении трех месяцев лечения ни у кого из пациентов не отмечено побочных эффектов и отрицательного влияния на результаты объективных клинических и лабораторных исследований.

2. Включение в схему традиционного противорецидивного лечения препарата КОЛМЕ не оказывает негативного влияния на соматоневрологическую симптоматику за счет «избыточной фармакологической нагрузки» на организм больного.

3. КОЛМЕ не обнаружил собственного психотропного действия, в том числе по отношению к патологическому влечению к алкоголю.

4. Препарат КОЛМЕ, включенный в комплексную противорецидивную терапию пациентов с алкогольной зависимостью, достоверно повышает эффективность лечения по сравнению со стандартным лечением без использования препарата.

**Список литературы**

1. Минко А. И., Линский И. В. Наркология. Новейший справочник. — 2-е изд., испр. и доп. — М.: Изд-во Эксмо, 2004. — 736 с.
2. Энтин Г. М., Гофман А. Г., Музыченко А. П., Крылов Е. Н. Алкогольная и наркотическая зависимость (Практическое руководство для врачей). — М.: Медпрактика-М, 2002. — 328 с.
3. Лекции по наркологии / Под ред. Н. Н. Иванца. — М.: Нолидж, 2000. — 436 с.

Надійшла до редакції 12.12.2007 р.

**Д. С. Лебедев, М. Ю. Ігнатов**

**До питання про ефективність та переносимість препарату Колме, краплі для перорального вживання виробництва «Іпсен Фарма С.А., Іспанія»**

*Український науково-дослідний інститут соціальної, судової психіатрії та наркології МОЗ України (м. Київ)*

Проведено відкрите клінічне дослідження щодо оцінки безпечності та ефективності препарату КОЛМЕ в лікуванні алкогольної залежності. 65 чоловіків на протязі трьох місяців одержували стандартну медикаментозну протирецидивну терапію. Серед них 30-ти хворим основної групи в схему лікування був включений препарат КОЛМЕ, а 35 хворих контрольної групи КОЛМЕ не приймали. Показано, що включення КОЛМЕ до стандартної терапії є безпечним та підвищує ефективність лікування.

**D. S. Lebedev, M. Y. Ignatov**

**About the efficiency and safety of Colme preparation**

*Ukrainian research Institute for social, forensic Psychiatry and Narcology of Healthcare Ministry of Ukraine (Kyiv)*

The open clinical research to estimate the efficiency and safety of drug Colme in alcohol dependence therapy was performed. 65 men were treated by standard medication for relapse prevention over the time of three month. 30 patients of main group received combined medication with Colme preparation. 35 patients of comparison group received standard medication. It was demonstrated, that combining Colme with standard medication is safe and it improves the cure efficiency.