

АЛКОГОЛЬ И НАРУШЕНИЯ СЕРДЕЧНОГО РИТМА

А.О. Юсупова, А.С. Лишута*

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Избыточное потребление алкоголя, а тем более продолжение потребления алкоголя при алкогольной болезни, увеличивает риск развития нарушений ритма сердца и утяжеляет уже имеющиеся аритмии. При этом из-за недостаточной оценки природы этих аритмий пациенты не всегда получают специфическое лечение. Злоупотребление алкоголем и алкогольную зависимость, включая ее кардиальные осложнения, в том числе нарушения ритма сердца, необходимо вести с использованием, как антиаритмических средств, так и противоалкогольных препаратов и антидепрессантов. В статье освещены вопросы диагностики и ведения пациентов с алкоголь-индуцированными нарушениями сердечного ритма.

Ключевые слова: нарушения ритма, этанол, алкогольная зависимость, антиаритмические средства, налмефен.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(3):317-326

Alcohol and heart rhythm disorders

A.O. Yusupova, A.S. Lishuta*

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul., 8-2, Moscow, 119991 Russia

Alcohol abuse and particularly extension of alcohol consumption in alcohol diseases increases the risk of cardiac arrhythmias development and aggravates existing arrhythmias. Patients do not always receive the necessary specific treatment due to lack of detection of the ethanol genesis of these arrhythmias. Management of patients with alcohol abuse and alcohol dependence, including its cardiac complications among other cardiac arrhythmias should use both antiarrhythmic and anti-alcohol drugs and antidepressants. Such issues as diagnosis and management of patients with alcohol-induced cardiac arrhythmias are presented.

Key words: arrhythmias, ethanol, alcohol dependence, antiarrhythmic agents, nalmefene.

Ration Pharmacother Cardiol 2015;11(3):317-326

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): alexeylish@gmail.com

Введение

Употребление алкогольных напитков восходит к доисторическим временам. Слово алкоголь происходит от арабского «alkuhl», что означает сущность. Методы дистилляции винных напитков были разработаны арабами в средние века. Алхимики были очарованы невидимым «духом» дистиллированного вина. Они считали, что алкоголь – это эликсир жизни, и его необходимо использовать в лечебных целях. Однако со временем оказалось, что алкоголь вызывает множество отрицательных последствий, а польза сомнительна. Потребление алкогольных напитков менялось как вследствие культурного разнообразия, так и изменения отношения к ним от толерантности к осуждению. Активно продолжает обсуждаться вопрос преобладает ли кардиопротективное или кардиотоксическое действие алкоголя на сердечно-сосудистую систему.

Эпидемиологические аспекты

Алкоголь, как психотропное средство, занимает одно из лидирующих позиций в мире по уровню потребления, что стало серьезной проблемой для общественного здравоохранения в большинстве стран.

Объем потребляемого алкоголя обычно измеряется в дозах или единицах (drink, unit). Одна стандартная доза, (по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), это количество алкогольного напит-

ка, в котором содержится 10 г этанола, что соответствует 30 мл крепкого напитка (40% об.), или 100 мл вина (13% об.), или 250 мл пива (5% об.). Любопытно, что размер посуды для соответствующих алкогольных напитков, будь это стакан пива (350 мл), бокал вина (150 мл) или рюмка крепкого напитка (45 мл), вмещает приблизительно 14 г спирта (0,3 моль этанола) в одной сервировочной порции. Употребление любого из этих напитков человеком весом 70 кг приведет к концентрации этанола в крови 30 мг%.

Тяжелое потребление алкоголя или один день тяжелого пьянства (HDD - heavy drinking days), согласно ВОЗ, это потребление для женщин ≥ 40 г алкоголя в день или 4 стандартные дозы, а для мужчин: ≥ 60 г алкоголя в день или 6 стандартных доз. Потребление с низким риском определяется как потребление женщинами не более 2 доз в день или 14 в неделю, а для мужчин не более 4 доз в день или 21 в неделю. В США критерии умеренного потребления более жесткие, им соответствует прием не более одной стандартной дозы алкоголя в день для женщин и двух доз для мужчин [1].

Около 20 лет назад алкогольная зависимость охватывала от 10% до 12% населения во всем мире. В 2000-е годы, по данным ВОЗ, ежегодное употребление алкоголя составило 6,13 литра на человека (лица 15 лет и старше), а количество больных алкоголизмом достигло 140 млн. [2]. В США в 1996 г. злоупотребляли алкоголем 14 млн человек. В 2013 г. уже 24,6% американцев старше 18 лет сообщили о злоупотреблении алкоголем (хотя в этой стране официально разрешено употреблять алкоголь при достижении 21 года), а 6,8% со-

Сведения об авторах:

Юсупова Альфия Оскаровна – к.м.н., доцент кафедры
госпитальной терапии №1 лечебного факультета

Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Лишута Алексей Сергеевич – к.м.н., доцент той же кафедры

общили о тяжелом потреблении этанола в прошлом месяце [3]. Почти 88.000 человек (62.000 мужчин и 26.000 женщин) умирают ежегодно от причин, связанных с алкоголизмом, что сделало его третьей ведущей предотвратимой причиной смерти в США [4].

Что касается стран Западной Европы, то там эпизодически употребляют алкоголь около 2/3 мужчин и 1/2 женщин, однако лишь от 10% до 18% из них становятся алкоголь-зависимыми [5].

Если сравнивать потребление чистого алкоголя на душу населения в странах Европы, то самый высокий уровень (14-25 л) был зафиксирован в Молдове, Литве, Латвии, Словакии, Венгрии, Российской Федерации (РФ), Украине и Румынии. Среди стран Западной Европы лидером была Ирландия. Доля злоупотребляющих алкоголем мужчин (более 40 г в день) была выше всего в Чехии (59,4%), так же как и в РФ (53,2%) [6].

В Европе по данным Института изучения алкоголя (The Institute of Alcohol Studies) ежегодно около 115.000 человек в возрасте до 70 лет умирают из-за злоупотребления алкоголем. Алкоголизм является одной из лидирующих причин смертности молодых мужчин (25% летальности) [7].

В странах, входивших в состав Советского Союза, было зафиксировано повышение потребления крепких спиртных напитков, прежде всего, водки после Великой Отечественной войны. В 80-е годы был период, когда производство алкоголя снизилось, что, в свою очередь, сопровождалось снижением заболеваемости [8]. На конец 2009 г. в России численность пациентов, состоящих на учете в лечебно-профилактических организациях по поводу алкоголизма, составила 1.523,3 на 100 тыс. населения [9]. По данным Федеральной службы государственной статистики в 2012 г. были взяты под диспансерное наблюдение 122.800 больных с впервые установленным диагнозом «алкоголизм». Всего же на учете в лечебно-профилактических организациях на конец 2012 г. состояли 1.807.936 лиц, страдающих алкоголизмом [10], а суммарное число больных алкогольными расстройствами в 2012 г. составило 2.358.453 человек [11]. Общий показатель распространенности алкогольных расстройств остается высоким – 1.648,6 на 100 тыс. населения, или 1,6% населения страны [11]. Отечественные данные за 2013 г.: алкогольная зависимость зарегистрирована у 1.852.598 человек, употребление с вредными последствиями – 408.697, всего – 2.261.295. Распространенность алкогольных расстройств повысилась и составила 1.968,77 на 100 тыс. населения. При этом отмечается недостаточный уровень ремиссий продолжительностью больше одного года (отказов от потребления алкоголя) – всего 19,7% [12].

Экономическое бремя от алкоголизма огромно. Так, только в США, в 2006 г экономический ущерб, свя-

занный со злоупотреблением алкоголем, составил \$223,5 млрд [13].

Клинические эффекты этанола

Острые клинические эффекты этанола зависят от его концентрации в плазме. При концентрации алкоголя в крови около 30 мг% отмечается эйфория, возбуждение и незначительные изменения в концентрации внимания; при 50 мг% – умеренная дискоординация движений, личностные и поведенческие изменения; при 100 мг% наблюдается заметная дискоординация движений с атаксией, снижение концентрации внимания, ухудшение чувствительных рефлексов; при 200 мг% усугубляется атаксия и могут возникнуть тошнота и рвота; 300 мг% вызывают дизартрию, амнезию, гипотермию и анестезию; при 400 мг% развивается кома и может произойти смерть в результате угнетения центра дыхания и/или системной артериальной гипотензии.

Этанол оказывает токсическое воздействие на миокард, зависящее от дозы и продолжительности его потребления [14]. Сложные эфиры жирных кислот, образующиеся из этанола при ферментативной реакции со свободными жирными кислотами, и ацетальдегид, возможно, играют ключевую роль в развитии диффузной миокардиальной гипокинезии. Регулярное злоупотребление алкоголем приводит к развитию алкогольной кардиомиопатии (АКМП), являющейся причиной 1/5 всех случаев внезапной сердечной смерти [15]. Электронно-микроскопические исследования при длительном воздействии этанола и его метаболитов на миокард выявляют:

- ультраструктурное повреждение миокарда, включая разволокнение стромы и потерю исчерченности кардиомиоцитов в дополнение к повреждению Z-линий миофибрилл; снижение сократимости;
- липидные отложения (в частности, триглицеридов) в кардиомиоцитах;
- повреждение саркоплазматического ретикулула;
- фиброз и/или воспалительные инфильтраты в миокарде.

Острая алкогольная интоксикация может также повреждать миокард путем прямых эффектов этанола или ацетальдегида на тропонин-тропомиозиновые связи, что опосредуется путем ингибирования кальциевого тока [16], снижения синтеза белка [17], высвобождения токсичных свободных радикалов в миокарде [18].

Алкоголь и нарушения ритма сердца

Связь между острым или хроническим потреблением алкоголя и сердечными аритмиями широко освещена в литературе. В 1978 г. Эттингер описал острые нарушения в сердечной проводимости или ритма сердца, связанные с употреблением больших количеств алкоголя у лиц, не имеющих признаков сердечных заболе-

ваний (синдром «праздничного сердца»). Основные электрокардиографические изменения при этом синдроме включали наджелудочковые аритмии, в частности фибрилляцию предсердий (ФП), возникающую в связи со снижением порога фибрилляции (аритмогенного действия).

Фибрилляция предсердий является одним из самых распространенных видов аритмий в клинической практике. Заболеваемость ФП увеличивается с возрастом: от 0,5% на шестом десятилетии жизни до 10% среди лиц старше 80 лет. ФП является существенным фактором риска для развития инсульта (45% тромбоэмболических инсультов обусловлены ФП [19]) и связана с повышенной смертностью [20]. Понимание механизмов, участвующих в возникновении ФП, привело к разработке эффективных клинических и интервенционных методов ее лечения. Среди экстракардиальных причин, приводящих к возникновению ФП, злоупотребление алкоголем занимает одно из ведущих позиций.

Корреляция между злоупотреблением алкоголем и ФП показана в большинстве крупных эпидемиологических исследований. По результатам датского исследования, включавшего 47.949 участников [21], повышенный риск развития ФП был выявлен у мужчин, потребляющих алкоголь, по крайней мере, дважды в неделю. Однако, подобной корреляции не было отмечено у женщин, что объяснялось более низким потреблением этанола. Практически 10 лет спустя были опубликованы данные другого датского когортного исследования (The Danish Diet, Cancer and Health study; n=57.053; 27.178 мужчин и 29.875 женщин; 50-64 лет) [22]. У 3.107 из них (1.999 мужчин, 1.108 женщин) после включения в исследование развилась ФП. Среди пациентов с нарушениями ритма 690 мужчин (35%) и 233 женщины (21%) злоупотребляли алкоголем (более 20 доз в неделю для мужчин и более 13 доз в неделю для женщин). После поправки на использование оральных антикоагулянтов и наличие факторов риска по шкале CHA₂DS₂-VASc мужчины, принимающие более 27 доз в неделю, имели более высокий риск развития тромбоэмболии или смерти [отношение рисков (ОР) 1,33; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,08-1,63], чем мужчины, употреблявшие более 14 доз в неделю. Аналогичные тенденции были выявлены у женщин: риск был выше у тех, кто выпивал более 20 доз алкоголя в неделю (ОР 1,23; 95% ДИ 0,78-1,96). В течение 4,9 лет наблюдения зафиксировано 608 летальных исходов и 211 случаев тромбоэмболических осложнений, причем у мужчин был выше риск смерти (ОР 1,51; 95% ДИ 1,20-1,89), тогда как у женщин чаще возникали тромбоэмболии (ОР 1,71; 95% ДИ 0,81-3,60).

По данным Фрамингемского исследования [23], при сопоставлении частоты возникновения ФП в зависимости от дозы алкоголя (n=10.333 за более чем 50-лет-

ний период; 1.055 случаев ФП), выявлена слабая связь между умеренным потреблением алкоголя и ФП. Однако при потреблении этанола более 36 г/день, т.е. больше 3 доз в день, риск ФП значительно возрастает (относительный риск 34%; 95% ДИ 1-78%). В исследовании Copenhagen City Heart (2005) описан повышенный риск развития ФП (относительный риск 1,45; 95% ДИ 1,02-2,04) у мужчин, потребляющих более 35 доз этанола в неделю [24]. При оценке 1.232 случаев ФП в последующие 9,1 лет те же авторы также пришли к выводу, что умеренное потребление алкоголя не связано с повышением риска ФП или риска смерти после установления диагноза ФП [25]. Guize и соавт. при изучении распространенности ФП в большой популяции (98.961 мужчин и 55.109 женщин; среднее время наблюдения 15,2 г.) во Франции показали, что потребление алкоголя связано с развитием ФП только у мужчин (ОР 1,7; 95% ДИ 1,2-4) [26].

В ретроспективном многоцентровом исследовании KORAF (KORean Atrial Fibrillation, всего 3.570 больных с ФП) у 2.133 участников были оценены факторы риска развития ФП, причем у 398 из них (18,7%) имелась изолированная ФП. Мультифакторный анализ продемонстрировал, что мужской пол (относительный риск 2,30; 95% ДИ 1,61-3,27; p<0,01), отягощенный семейный анамнез (относительный риск 3,12; 95% ДИ 1,91-5,12; p<0,01), алкоголизм (относительный риск 2,01; 95% ДИ 1,46-2,76; p<0,01) и частый прием содержащих кофеин напитков (относительный риск 1,66; 95% ДИ 1,20-2,29; p<0,01) являются независимыми факторами риска изолированной ФП [27].

В 2014 г. Larsson S.C. с соавт. были опубликованы данные проспективного исследования, выполненного в Швеции, в которое были включены 79.019 мужчин и женщин. За период наблюдения (1998–2009 гг.) у 7.245 из них были впервые зафиксированы случаи развития ФП, причем ассоциация между употреблением алкоголя и ФП не зависела от пола (p=0,74). При анализе собственных данных, а также результатов 7 проспективных исследований (включающих 12.554 случаев ФП), ученые пришли к выводу, что даже умеренное потребление алкоголя является фактором риска развития ФП [28].

Ряд исследований с ограниченным количеством больных были проведены с целью выяснить, как острый алкогольный эксцесс способствует возникновению аритмий, в частности ФП. Предполагается, что связанные с приемом алкоголя аритмии могут быть спровоцированы внутримиекардиальным высвобождением катехоламинов и прямым токсическим действием ацетальдегида.

Kuragi M. и соавт. в испытаниях на животных без алкогольной зависимости продемонстрировали возможный антиаритмический эффект алкоголя. В то же время длительное наблюдение животных на фоне

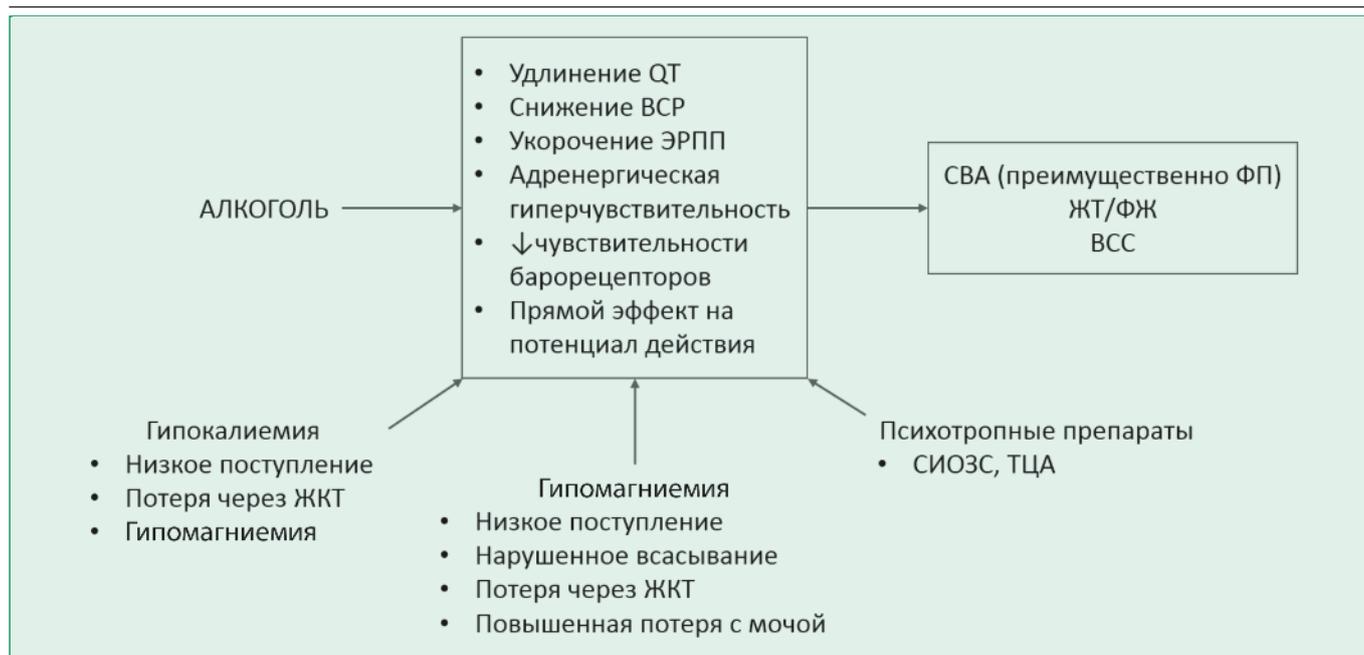


Рисунок 1. Возможные патофизиологические механизмы алкоголь-индуцированных аритмий [30]

ЭРПП – эффективный рефрактерный период предсердий, ФП – фибрилляция предсердий, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ВСР – вариабельность сердечного ритма, ВСС – внезапная сердечная смерть, СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, СВА – суправентрикулярная аритмия, ТЦА – трициклические антидепрессанты, ФЖ – фибрилляция желудочков, ЖТ – желудочковая тахикардия

хронической алкогольной интоксикации показало, напротив, аритмогенные эффекты [29].

Аритмогенные эффекты алкоголя (рис. 1) все еще продолжают изучаться.

Среди доказанных эффектов у пациентов с алкогольной болезнью выделяют [31]:

1) гиперadrenergия и усиление влияния симпатической нервной системы, связанные с повышенным выбросом норадреналина и его непрерывной циркуляцией;

2) электролитные нарушения (гипокалиемия, гипомагниемия);

3) миокардиосклероз с развитием субстрата для аритмий по механизму re-entry.

4) электрофизиологические изменения в клетках предсердий и желудочков (замедление внутрисердечной проводимости, укорочение рефрактерного периода, отрицательное инотропное действие вследствие ингибирования кальциевых каналов) [32].

Развитие алкогольной дилатационной кардиомиопатии и хронической сердечной недостаточности также повышают риск ФП, что было доказано в популяционном исследовании Framingham Heart Study [33].

При этом некоторые авторы считают, что именно период отмены является особенно критическим в смысле индукции желудочковых нарушений ритма и, следовательно, нарастания риска внезапной смерти [31, 34].

Необходимо обратить внимание, что желудочковые аритмии связаны с удлинением интервала QT, которое

часто встречается у пациентов в период абстиненции (40-65% случаев) [35, 36].

В различных исследованиях по оценке риска внезапной смерти у пациентов с алкогольной болезнью тягелое злоупотребление алкоголем увеличивает как риск внезапной сердечной смерти (ВСС) вследствие фатальных нарушений сердечного ритма в любой из периодов алкогольной болезни, так и общую сердечно-сосудистую смертность среди больных [34, 37].

Albert C.M. с соавт. показал, что наименьший риск внезапной смерти был зафиксирован у мужчин, употребляющих алкоголь в небольших дозах: 2-6 в неделю. Всего в исследовании Physicians Health Study приняли участие 21.537 мужчин-врачей, длительность наблюдения составила 8 лет. Кривая, отражающая взаимосвязь между приемом алкоголя и ВСС, имела U-образную форму [38]. Аналогичная U-образная кривая, отражающая вышеописанное взаимоотношение, получилась при анализе данных проспективного когортного исследования Nurses' Health Study (85.067 здоровых женщин). Следует отметить, что самый низкий уровень ВСС наблюдался при употреблении 5-14,9 г алкоголя в день [39].

Удлинение скорректированного интервала QT, выявленное у больных алкогольным циррозом печени (при этом признаки структурных изменений в сердце отсутствовали) по сравнению с группой контроля, явилось независимым фактором риска ВСС [40]. Интересным представляется тот факт, что у лиц с дефицитом

альдегиддегидрогеназы-2 после приема алкоголя увеличивался корригированный интервал QT [41].

По данным Аксельрод А.С. и соавт. показано, что пациенты, полностью отказавшиеся от алкоголя, нуждаются в патогенетически обоснованной антиаритмической терапии [31]. С учетом доказанных на сегодняшний день механизмов нарушений сердечного ритма (гиперадренергия, электролитные нарушения, миокардиосклероз) становится понятным, почему прекращение поступления в организм алкоголя не приводит к быстрому исчезновению нарушений сердечного ритма, несмотря на нормализацию уровня электролитов и отсутствие алкоголь-индуцированного кардиотоксического эффекта. Известно, что в раннем (в течение 1 месяца) и позднем постабстинентном периоде у пациентов с алкогольной зависимостью возникают «дофаминовые кризы» – периодические выбросы дофамина, приводящие к усилению влияния симпатической нервной системы. Именно поэтому пациенты, как в раннем, так и в позднем постабстинентном периоде нередко демонстрируют явления выраженной гиперсимпатикотонии (синусовую тахикардию, артериальную гипертензию). Нарушения сердечного ритма в данной ситуации также являются отражением выраженного вегетативного дисбаланса, и использование β -адреноблокаторов и других антиаритмических препаратов с выраженным отрицательным хроно- и батмотропным эффектом патогенетически наиболее оправданно [31].

Хроническое потребление алкоголя может создавать основу, которая способствует возникновению предсердных нарушений ритма, однако, окончательно механизмы, ответственные за аритмогенный эффект остаются неясными.

Большинство исследований, выполненных для оценки влияния этанола на электрофизиологические свойства миокарда, проводились *in vitro* на изолированных препаратах кардиомиоцитов. Следовательно, данные, полученные таким способом, не следует непосредственно экстраполировать на клиническую практику. Williams и соавт. продемонстрировали на выделенных кардиомиоцитах собак и свиней снижение (около 8%) трансмембранного потенциала действия и предположили, что оно было вторичным из-за влияния на кальциевые каналы [42]. Nabuchi и соавт. показали, что при острой и хронической алкогольной интоксикации наблюдается ингибирование кальциевых каналов в кардиомиоцитах свиней. Это приводит к отрицательному инотропному эффекту посредством влияния на потенциал действия и способствуют развитию аритмии [43].

По данным Anadon и соавт., высокие дозы алкоголя (выше порога переносимости человека) способствуют индукции ФП и трепетания предсердий, однако оценка электрофизиологических параметров предсердий в этом исследовании не проводилась [44].

Учитывая противоречивые результаты и ограничения ранее упомянутых исследований, Fenelon и соавт. провели комплексное исследование электрофизиологических эффектов острого алкогольного опьянения *in vivo* на 23 наркотизированных собаках. Основываясь на результатах, авторы предположили, что острая алкогольная интоксикация не оказывает прямого воздействия на миокард, приводящего к развитию аритмий [45].

Таким образом, полученные в ряде работ данные могут свидетельствовать о возможности как прямого, так и опосредованного (через метаболиты, электролитные нарушения, вегетативный дисбаланс, окислительный стресс) влияния этанола на электрофизиологические параметры предсердий (рефрактерный период, скорость проведения) и повышением риска аритмий. Кроме того, у лиц со структурными изменениями сердца эти эффекты усиливаются, особенно при длительном приеме алкогольных напитков [46,47].

Ведение пациентов с алкоголь-зависимыми нарушениями ритма

Пациенты с пароксизмальными желудочковыми нарушениями сердечного ритма часто (81,3%) нуждаются в постоянной антиаритмической терапии в течение довольно длительного времени после прекращения употребления алкоголя. Пациентам с пароксизмальными наджелудочковыми нарушениями сердечного ритма такая терапия проводилась лишь в 16,2% случаев. Наиболее эффективными антиаритмическими препаратами для коррекции пароксизмальных наджелудочковых и желудочковых нарушений сердечного ритма являются β -адреноблокаторы, а также их комбинация с амиодароном. Для достижения одновременного гипотензивного и антиаритмического эффекта наиболее эффективным является сочетание: β -адреноблокатор+дигидропиридиновый антагонист кальция+амиодарон [31].

К сожалению, на сегодняшний день алкогольная зависимость диагностируется поздно, когда уже возникают потенциально необратимые изменения и осложнения со стороны сердечно-сосудистой, нервной и других систем. Врач общей практики, как правило, редко касается этой проблемы, подробно не расспрашивает больного о наличии вредных привычек, употреблении алкоголя, а сам пациент редко упоминает о ней. Например, в Великобритании 91% пациентов, страдающих алкоголизмом, не получают никакой медицинской помощи [48]. Риск развития ССЗ и уровень смертности, безусловно, зависят от количества и длительности потребления алкоголя. Так, систематическое потребление алкоголя более 2 стандартных доз в день увеличивает риск развития ССЗ и их осложнений

Таблица 1. Шкала АУДИТ [52]

Вопрос	Баллы				
	0	1	2	3	4
1 Как часто вы выпиваете алкогольные напитки?	Никогда	Реже 1 раза в мес	1 раз в мес	1 раз в нед	Ежедневно или почти ежедневно
2 Сколько доз* алкоголя вы выпиваете в обычный день, когда потребляете алкогольные напитки?	1-2	3-4	5-6	7-9	>10
3 Как часто вы выпивали 6 доз алкоголя или больше (для женщин) или 8 доз алкоголя или больше (для мужчин) однократно за последний год?	Никогда	Реже 1 раза в мес	1 раз в мес	1 раз в нед	Ежедневно или почти ежедневно
4 Как часто в течение последнего года вы обнаруживали, что не могли остановиться, когда начинали пить	Никогда	Реже 1 раза в мес	1 раз в мес	1 раз в нед	Ежедневно или почти ежедневно
5 Как часто в течение последнего года в связи с потреблением алкоголя вы не могли выполнить повседневные дела?	Никогда	Реже 1 раза в мес	1 раз в мес	1 раз в нед	Ежедневно или почти ежедневно
6 Как часто в течение последнего года вам нужно было выпить утром, чтобы прийти в себя после неумеренного потребления алкоголя?	Никогда	Реже 1 раза в мес	1 раз в мес	1 раз в нед	Ежедневно или почти ежедневно
7 Как часто в течение последнего года у вас возникало чувство вины или угрызения совести после потребления алкоголя?	Никогда	Реже 1 раза в мес	1 раз в мес	1 раз в нед	Ежедневно или почти ежедневно
8 Как часто в течение последнего года вы не могли вспомнить, что случилось накануне вечером, потому что вы выпивали?	Никогда	Реже 1 раза в мес	1 раз в мес	1 раз в нед	Ежедневно или почти ежедневно
9 Получили ли вы или кто-то еще травмы в результате потребления вами алкоголя?	Нет			Да, но не за прошедший год	Да, за прошедший год
10 Был ли родственник, друг, врач или другой медработник обеспокоен тем, что вы потребляете алкоголь, и предложил уменьшить его количество?	Нет			Да, но не за прошедший год	Да, за прошедший год
Общий балл:					

(в том числе нарушений ритма), а также – смертности [49,50].

Использование одних только кардиопротективных и антиаритмических препаратов не способно решить проблему лечения ССЗ, обусловленных злоупотреблением алкоголем. У пациентов с алкогольной зависимостью также обязательно должна проводиться терапия, направленная на снижение мотивации пациентов к употреблению алкоголя: противоалкогольные препараты (налмефен, налтрексон, дисульферам), антидепрессанты, психотерапия.

В повседневной практике для первичной и быстрой оценки уровня потребления (злоупотребления) алкоголем или алкогольной зависимости можно использовать краткую версию шкалы АУДИТ – АУДИТ-С (первые 3 вопроса шкалы АУДИТ) (Табл. 1). В зависимости от количества набранных производят интерпретацию шкалы АУДИТ-С: так количество баллов 0 – отражает отсутствие употребления алкоголя, тест считается положительным, если: у мужчины ≥ 4 баллов, а у женщины ≥ 3 баллов. Как правило, чем больше баллов, тем больше вероятность того, что паттерн потребления алкоголя оказывает негативное влияние.

Если тест выявил положительный результат – необходимо пройти дальнейшее развернутое тестирование по 10-балльному опроснику теста АУДИТ (Табл. 2) [51,52]. Возможно также использование теста CAGE (Cutdown – уменьшение, Annoyance – раздражение, Guilt – вина, Eueorener – пробуждающийся) [53,54].

Необходимо отметить, что злоупотребление алкоголем часто сопряжено с негативными стрессовыми жизненными событиями – потерей работы, дохода, проблемами в семье и т.д. Хорошо известен факт, что средние и большие дозы алкоголя могут провоцировать эпизоды сниженного настроения и приводить к депрессии и тревоге, а также провоцировать нарушения ритма. Хронический прием больших доз алкоголя вызывает нарушение функций «стрессовой системы», схожих с таковой при депрессии, в частности повышение выделения кортикотропин рилизинг-фактора, активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и вегетативной нервной системы [55]. Эти изменения отмечаются как в период злоупотребления алкоголем, так и в течение 4 недель после отмены. Наличие депрессивного и/или тревожного расстройства увеличивает риск рецидива алкогольной зависимости [56]. Де-

Таблица 2. Интерпретация шкалы АУДИТ [52]

Сумма баллов	Уровень риска	Вид рекомендаций и помощи
0-7	Беспроблемное употребление.	1. Информирование по проблемам и рискам, связанным с употреблением алкоголя.
8-15	Зона риска.	1. + 2. Совет по ограничению приема алкоголя.
16-19	Зона употребления алкоголя с вредными последствиями.	1. + 2. Совет по ограничению приема алкоголя + 3. Краткая психологическая помощь (мотивирование на сокращение или прекращение потребления) + 4. Решение вопроса о фармакотерапии + 5. Поддерживающий мониторинг потребления алкоголя и выполнения терапевтических рекомендаций.
20-40	Зона алкогольной зависимости.	1. + 2. Совет по ограничению приема алкоголя + 3. Краткая психологическая помощь (мотивирование на сокращение или прекращение потребления) + 4. Решение вопроса о фармакотерапии + 5. Поддерживающий мониторинг потребления алкоголя и выполнения терапевтических рекомендаций + 6. При необходимости (сложные клинические случаи), направление к специалисту для консультации, постановки диагноза и лечения.

прессия и алкогольная зависимость имеют двуправленную взаимосвязь. Так, депрессия может провоцировать развитие алкогольной зависимости, а алкогольная зависимость, в свою очередь, может быть одним из этиологических факторов возникновения депрессивного эпизода. Алкоголизм и депрессия повышают риск развития друг друга в два раза [57]. Распространенность алкогольной зависимости в течение 12 месяцев и в течение жизни у пациентов с большим депрессивным расстройством составляет 3% и 24%, соответственно [58]. Длительное употребление высоких доз алкоголя на 40% повышает риск развития депрессии, суицидальных попыток, а также – выраженной тревоги и диссомнии [59], наличие которых также повышает риск развития желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти [60, 61].

У пациентов с алкогольной зависимостью необходимо своевременно выявлять наличие депрессии и тревоги. Нелеченная депрессия в сочетании с алкогольной зависимостью повышает суицидальный риск в 5 раз [62]. Для диагностики депрессии и тревоги у пациентов с алкогольной зависимостью рекомендовано использовать шкалу депрессии Бека и госпитальную шкалу тревоги и депрессии, которые валидизированы для этой группы пациентов [63-65].

Депрессивное расстройство у пациента с алкогольной зависимостью является несомненным показанием для назначения антидепрессантов. Среди последних препаратами выбора являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). Они эффективны для лечения депрессии у пациентов с алкоголизмом, а регресс депрессии увеличивает эффективность противоалкогольной терапии. СИОЗС уменьшают потребление алкоголя пациентами с алкогольной зависимостью на 10–70%. Таким образом, если при повторном обращении через 2 недели после отмены или снижения потребления алкоголя симптомы депрессии и/или тревоги сохраняются, то необходимо назначить антидепрессант или направить пациента к психиатру для решения вопроса о назначении специфической терапии [66].

Пациенты, злоупотребляющие алкоголем, должны получать длительную противоалкогольную терапию. Многообещающим направлением является концепция снижения потребления, т.к. примерно половина пациентов не могут или не хотят полностью отказаться от алкоголя. Об этом свидетельствуют результаты британского (n=742) и канадского (n=106) исследований пациентов, имеющих проблемы с употреблением алкоголя или алкогольную зависимость [67,68]. Очень важно, что при учете личных предпочтений происходит увеличение эффективности проводимой терапии как минимум в 2 раза [69].

До последнего времени доказательная медикаментозная терапия, направленная на лечение алкоголизма, была представлена тремя препаратами. В связи с этим появление в Европе нового препарата Селинкро (налмефен), снижающего потребление алкоголя, представляет особый интерес. Препарат модулирует опиоидную систему и обладает с выраженным сродством к μ -, δ - и κ -рецепторам. Налмефен является блокатором в отношении μ - и δ -рецепторов и частичным агонистом в отношении κ -рецепторов. Эффективность Селинкро (налмефен) была доказана в нескольких крупных плацебо контролируемых исследованиях. В исследовании ESENSE 1 был показан более значимый эффект налмефена по сравнению с плацебо в отношении количества дней тяжелого пьянства [70] и общего потребления алкоголя у тяжелых пациентов: с алкогольной зависимостью и высоким уровнем риска потребления алкоголя [потребляющих >40 г в день алкоголя для женщин и >60 г в день – для мужчин (ВОЗ, 2000)]. При лечении налмефеном число дней тяжелого пьянства и общего потребления чистого алкоголя в месяц уменьшалось статистически значимо в сравнении с плацебо уже с первого месяца ($p<0,05$). В итоге через 6 месяцев число дней тяжелого пьянства снизилось на 59,6% ($p=0,001$), а общий средний объем потребления чистого алкоголя в день уменьшился на 61,1% (в сравнении с плацебо разница также была статистически значимой в поль-



Рисунок 2. Алгоритм ведения пациента с алкогольной зависимостью и ССЗ

зу налмефена; $p < 0,0001$). В группе плацебо число дней злоупотребления уменьшилось на 39,4%, а общий средний объем потребления чистого алкоголя в день снизился на 42,4% [71].

Похожие данные были получены и в исследовании ESENSE 2 [71]: за 6 месяцев терапии Селинкро количество дней тяжелого пьянства уменьшилось на 55,9% (статистически значимо в сравнении с плацебо; $p = 0,0253$) и на 61% сократился общий средний объем потребления чистого алкоголя в день (также статистически значимо в сравнении с плацебо; $p = 0,0404$). При этом число дней злоупотребления в группе плацебо уменьшилось на 44,4%, а общий средний объем потребления чистого алкоголя в день – на 52,2%. В исследовании ESENSE 2 значимое преимущество ($p < 0,05$) Селинкро также наблюдалось уже через 1 месяц и сохранялось в течение всего периода исследования. Важно, что терапия налмефеном значимо ($p < 0,05$) способствовала улучшению функции печени (снижались показатели ГГТ и АЛПТ). Побочные эффекты, как правило, были умеренными, носили преходящий характер (в среднем продолжались в течение 3-7 дней). Не было зафиксировано летальных исходов, а также не было установлено клинически значимых различий между плацебо и налмефеном по изменению жизненно важных показателей.

Заключение

Таким образом, алкогольная зависимость часто сочетается с ССЗ и с нарушениями ритма, в частности, но не всегда диагностируется, следовательно, пациенты не всегда получают специфическое лечение, несмотря на значимые последствия для здоровья и высокий риск смерти. Обследование таких пациентов в обязательном порядке должно включать скрининг на пагубное потребление или наличие алкогольной зависимости, а также выявление тревожно-депрессивных нарушений, способствующих алкоголизации.

В повседневной практике для первичной и быстрой оценки алкогольной зависимости или злоупотребления алкоголем рекомендуется использовать краткую версию шкалы АУДИТ-АУДИТ-С, а также тест CAGE, и далее, по необходимости, полную версию теста АУДИТ (10 вопросов).

При подозрении на депрессию и тревогу проводить диагностику (использовать шкалу депрессии Бека, госпитальную шкалу тревоги и депрессии).

Основные принципы ведения пациентов с пагубным потреблением (злоупотреблением) и алкогольной зависимостью должны включать в себя следующие аспекты: 1) необходимо информирование пациентов об основных симптомах расстройств, связанных с злоупотреблением или зависимостью, количестве потреб-

ляемого алкоголя, считающегося безопасным (дозы рискованного потребления), показаниях для обращения за медицинской помощью; 2) совместно с пациентом определять цель терапии, в соответствии с личными предпочтениями пациента; 3) проводить раннюю профилактику алкогольной зависимости у пациентов; 4) обязательно использовать психотерапевтические и мотивационные методики, направленные на сокращение потребления алкоголя или полное прекращение; 5) необходимо лечить пагубное потребление (злоупотребление) или алкогольную зависимость, включая осложнения, и коморбидные состояния (включая де-

прессию и тревогу). Применять помимо средств для лечения основного соматического заболевания противоалкогольные средства и антидепрессанты (у пациентов с депрессией и тревогой); б) проводить длительное наблюдение пациента, продолжая ставить новые цели терапии, мотивировать его на дальнейшее сокращение потребления или полный отказ, проводить профилактику рецидивов злоупотребления и алкогольной зависимости.

Алгоритм ведения пациентов, злоупотребляющих алкоголем или с алкогольной зависимостью и ССЗ, представлен на рис. 2.

Литература

1. Nutrition and your health: dietary guidelines for Americans. 4th ed. Home and Garden Bulletin. Washington DC: U.S. Department of Health and Human Services, Department of Agriculture (USDA); 1995
2. World Health Organization. Management of Substance Abuse Team. Global status report on alcohol and health. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2011
3. 2013 National Survey on Drug Use and Health (NSDUH). Table 2.46B—Alcohol Use, Binge Alcohol Use, and Heavy Alcohol Use in the Past Month among Persons Aged 18 or Older, by Demographic Characteristics: Percentages, 2012 and 2013. Available at: <http://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/NSDUH-DeTabsPDFWHTML2013/Web/HTML/NSDUH-DeTabsSec2peTabs43to84-2013.htm#tab2.46b>. Accessed by 01.06.2015
4. Centers for Disease Control and Prevention. Alcohol use and health. Available at: <http://www.cdc.gov/alcohol/fact-sheets/alcohol-use.htm>. Accessed by 01.06.2015.
5. Schorling JB, Buchsbaum DG. Screening for alcohol and drug abuse. *Med Clin North Am* 1997;81:845-65
6. Popova S, Rehm J, Patra J. Comparing alcohol consumption in central and eastern Europe to other European countries. *Alcohol and Alcoholism* 2007;42 (5):465-73
7. Anderson P, Baumberg B, eds. Alcohol in Europe: a public health perspective. A report for the European Commission. Luxembourg: European Communities; 2006
8. Leon DA, Chenet L, Shkolnikov VM, et al. Huge variation in Russian mortality rates 1984-94: artefact, alcohol, or what? *Lancet* 1997; 350(9075): 383-8.
9. Iluk RD, Rybakova KV, Kiselev AS et al. Epidemiology and medico-social characteristics depending on beer and spirits. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii* 2011; (11): 3-13. Russian (Илюк Р.Д., Рыбакова К.В., Киселев А.С. и др. Эпидемиология и медико-социальные особенности зависимости от пива и крепких алкогольных напитков. *Журнал Неврологии Психиатрии* 2011;(11): 3-13
10. Health care in Russia, in 2013. Statistical collection. Moscow: Rosstat; 2013. Russian (Здравоохранение в России, 2013. Статистический сборник. Москва: Росстат; 2013)
11. Koshkina EA, Kirzhanova VV, Guseva OI, et al. Providing drug treatment population of the Russian Federation in 2012. *Voprosy Narkologii* 2013; (4): 3-18. Russian (Кошкина Е.А., Киржанова В.В., Гусева О.И. и др. Оказание наркологической помощи населению российской федерации в 2012 г. *Вопросы Наркологии* 2013; (4): 3-18)
12. Koshkina EA, Kirzhanova VV, Guseva OI, Miroshnikova YV. Main indicators of substance abuse services in the Russian Federation in 2012-2013. *Statistical Yearbook*. Moscow: Russian Ministry of Health, National Scientific Center on Addiction; 2014. Russian (Кошкина Е.А., Киржанова В.В., Гусева О.И., Мирошников Ю.В. Основные показатели деятельности наркологической службы в Российской Федерации в 2012-2013 годах. Статистический сборник. Москва: МЗ РФ, ФГБУ «Национальный научный центр наркологии»; 2014)
13. Centers for Disease Control and Prevention. Excessive drinking costs U.S. \$223.5 billion. Available at: <http://www.cdc.gov/features/alcoholconsumption/>. Accessed by 01.06.2015
14. Patel V.C., Why H.J., Richardson P.J., Preedy V.R. The effects of alcohol on the heart. *Adverse Drug React Toxicol Rev* 1997; 16: 15-43.
15. Hookana E, Junttila MJ, Puurunen VP, et al. Causes of non ischemic sudden cardiac death in the current era. *Heart rhythm: the official journal of the Heart Rhythm Society* 2011;8:1570-5
16. Horton J.W., White J.D. Cardiac contractile and sarcoplasmic reticulum function after acute ethanol consumption. *J Surg Res* 1996; 64: 132-8.
17. Vary T.C., Deiter G., Goodman A.S. Acute alcohol intoxication enhances myocardial eIF4G phosphorylation despite reducing mTOR signaling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288: H121-128
18. Atkinson L., Why H., Ward R.J. et al. Antioxidant status in dilated cardiomyopathy and alcohol heart muscle disease. *Alcohol and Alcoholism* 1992; 28: 67-73
19. Gajewski J., Singer R.B. Mortality in an insured population with atrial fibrillation. *JAMA* 1981; 245: 1540-4
20. Abusaada K., Sharma S.B., Jaladi R., Ezekowitz M.D. Epidemiology and management of new-onset atrial fibrillation. *Am J Manag Care* 2004; 10: S50-57.
21. Frost L., Vestergaard P. Alcohol and risk of atrial fibrillation or flutter—a cohort study. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1993-8
22. Overvad TF, Rasmussen LH, Skjøth F. Alcohol intake and prognosis of atrial fibrillation. *Heart* 2013;99(15):1093-9
23. Djousse L., Levy D., Benjamin E.J., et al. Long-term alcohol consumption and the risk of atrial fibrillation in the Framingham study. *Am J Cardiol* 2004; 93: 710-3
24. Mukamal K.J., Tolstrup J.S., Friberg J., et al. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation in men and women - the Copenhagen City Heart Study. *Circulation* 2005; 112: 1736-42
25. Mukamal K.J., Psaty B.M., Rautaharju P.M., et al. Alcohol consumption and risk and prognosis of atrial fibrillation among older adults: the Cardiovascular Health Study. *Am Heart J* 2007; 153: 260-6
26. Guize L., Thomas F., Bean K., et al. Fibrillation atriale: prevalence, facteurs de risqué et mortalité—dans une population française suivie 15 ans. *Bull Acad Natl Med* 2007; 191: 791-803
27. Lee SH. Risk factors between patients with lone and non-lone atrial fibrillation. *J Korean Med Sci* 2013;28(8):1174-80
28. Larsson SC, Draic N, Wolk A. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a prospective study and dose-response meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(3):281-9
29. Kupari M., Koskinen P. Alcohol, cardiac arrhythmias and sudden death. *Novartis Found Symp* 1998; 216: 68-79
30. George A, Figueredo VM. Alcohol and arrhythmias: a comprehensive review. *J Cardiovasc Med* 2010;11(4):221-8
31. Axelrod AS, Sirkin AL. Alcohol-induced cardiac arrhythmias in patients with alcohol dependence: options for arrhythmias, the mechanisms of their origin, the course and antiarrhythmic therapy. *Ration Pharmacother Cardiol* 2015; 11 (2): 124-31. Russian (Аксельрод А.С., Сыркин А.Л. Алкоголь-индуцированные нарушения сердечного ритма у пациентов с алкогольной зависимостью: варианты аритмий, механизмы их возникновения, особенности течения и антиаритмической терапии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2015;11(2):124-31)
32. Marcus G.M., Smith L.M., Whiteman D., et al. Alcohol intake is significantly associated with atrial flutter in patients under 60 years of age and a shorter right atrial effective refractory period. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008; 31: 266-72.
33. Benjamin E.J., Levy D., Vaziri S.M., et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994; 271: 840-4.
34. Hémeury Y., Broustet H., Guiraudet O., et al. Alcohol and rhythm disorders. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2000; 49(8): 473-9
35. Cuculi F, Kobza R, Ehmman T, Erne P. ECG changes amongst patients with alcohol withdrawal seizures and delirium tremens. *Swiss Med Wkly* 2006;136(13-14):223-7.
36. Otero-Antón E, González-Quintela A, Saborido J, et al. Prolongation of the QTc interval during alcohol withdrawal syndrome. *Acta Cardiol* 1997;52(3):285-94
37. Nemtsov AV, Terekhin AT. Dimensions and diagnostic composition of alcoholic mortality in Russia. *Narkologiya* 2007; 12: 4-7. Russian (Немцов А.В., Терехин А.Т. Размеры и диагностический состав алкогольной смертности в России. *Наркология* 2007; 12: 4-7)
38. Albert CM, Manson JE, Cook NR, et al. Moderate alcohol consumption and the risk of sudden cardiac death among US male physicians. *Circulation* 1999;100(9):944-50
39. Chiuvé SE, Rimm EB, Mukamal KJ, et al. Light-to-moderate alcohol consumption and risk of sudden cardiac death in women. *Heart Rhythm* 2010;7(10):1374-80
40. Day CP, James OF, Butler TJ, Campbell RW. QT prolongation and sudden cardiac death in patients with alcoholic liver disease. *Lancet* 1993;341(8858):1423-8
41. Akamatsu Y, Hayashi T, Sakane N, Moritani T. Effect of aldehyde dehydrogenase-2 genotype on cardiac autonomic nervous responses to moderate alcohol ingestion. *Alcohol Clin Exp Res* 2008;32(8):1422-8
42. Williams E.S., Mirro M.J., Bailey J.C. Electrophysiological effects of ethanol, acetaldehyde, and acetate on cardiac tissues from dog and guinea pig. *Circ Res* 1980; 47: 473-48
43. Habuchi Y, Furukawa T, Tanaka H., et al. Ethanol inhibition of Ca²⁺ and Na⁺ currents in the guinea-pig heart. *Eur J Pharmacol* 1995; 292: 143-19

44. Anadon M.J., Almendral J., González P., et al. Alcohol concentration determines the type of atrial arrhythmia induced in a porcine model of acute alcoholic intoxication. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996; 19: 1962-7
45. Fenelon G., Balbao C.E.B., Fernandes R., et al. Characterization of the acute cardiac electrophysiologic effects of ethanol in dogs. *Alcohol Clin Exp Res* 2007; 31: 1574-80
46. Wong M. Depression of cardiac performance by ethanol unmasked during autonomic blockade. *Am Heart J* 1973; 86: 508-15.
47. Rosenqvist M. Alcohol and cardiac arrhythmias. *Alcohol Clin Exp Res* 1998; 22: 318S-322S 58
48. Nutt D.J., Liam N.J. *Addiction*. Oxford: Oxford University Press; 2013
49. WHO. Global status report on alcohol and health 2014. Available at: http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/en/. Accessed by 01.06.2015.
50. Rehm J, Zatonksi W, Taylor B, Anderson P. Epidemiology and alcohol policy in Europe. *Addiction* 2011;106(Suppl 1):11-9.
51. Friedmann PD. Clinical practice. Alcohol use in adults. *N Engl J Med* 2013;368(4):365-73.
52. Bush K, Kivlahan DR, McDonell MB, et al. The AUDIT alcohol consumption questions (AUDIT-C): an effective brief screening test for problem drinking. Ambulatory Care Quality Improvement Project (ACQUIP). Alcohol Use Disorders Identification Test. *Arch Intern Med* 1998;158(16):1789-95
53. Mayfield D, McLeod G, Hall P. The CAGE questionnaire: validation of a new alcoholism instrument. *Am J Psychiatry* 1974; 131: 1121-3.
54. Ewing JA. Detecting alcoholism, the CAGE questionnaire. *JAMA* 1984; 252: 1905-7
55. Sinha R, Fox HC, Hong KA, et al. Enhanced negative emotion and alcohol craving, and altered physiological responses following stress and cue exposure in alcohol dependent individuals. *Neuropsychopharmacology* 2009;34(5):1198-208
56. Kushner MG, Abrams K, Thuras P, et al. Follow-up study of anxiety disorder and alcohol dependence in comorbid alcoholism treatment patients. *Alcohol Clin Exp Res* 2005;29:1432-43 71
57. Boden JM, Fergusson DM. Alcohol and depression. *Addiction* 2011;106(5):906-14
58. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51(1):8-19
59. Schuckit M. A., Kelsoe J. R., Braff D. L., Wilhelmsen K. C. Some possible genetic parallels across alcoholism, bipolar disorder and schizophrenia. *Journal of Studies on Alcohol* 2003; 64: 157-9
60. Watkins LL, Blumenthal JA, Davidson JR, et al. Phobic anxiety, depression, and risk of ventricular arrhythmias in patients with coronary heart disease. *Psychosom Med* 2006;68(5):651-6.
61. Vlastelica M. Emotional stress as a trigger in sudden cardiac death. *Psychiatr Danub* 2008;20(3): 411-4.
62. Pompili M, Serafini G., Innamorati M., et al. Suicidal Behavior and Alcohol Abuse. *Int J Environ Res Public Health* 2010; 7: 1392-431
63. Beck A, Steer R. Beck depression inventory: Manual. USA: Harcourt, Brace, Jovanovich; 1987.
64. Beck A, Steer R. Beck anxiety inventory: Manual. USA: Harcourt, Brace Jovanovich; 1990.
65. McPherson A, Martin CR. Is the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) an appropriate screening tool for use in an alcohol-dependent population? *J Clin Nurs* 2011;20(11-12):1507-17 78
66. Asimova YE. Anxious-depressive disorders in alcoholism. *Meditinskiy Sovet* 2014; (10): 64-9. Russian (Азимова Ю.Э. Тревожно-депрессивные нарушения при алкоголизме. *Медицинский Совет* 2014; (10): 64-9)
67. Heather N, Adamson SJ, Raistrick D, et al. Initial preference for drinking goal in the treatment of alcohol problems: I. Baseline differences between abstinence and non-abstinence groups. *Alcohol and Alcoholism* 2010;45(2):128-35.
68. Hodgins DC, Leigh G, Milne R, Gerrish R. Drinking goal selection in behavioral self-management treatment of chronic alcoholics. *Addict Behav* 1997;22(2):247-255
69. Orford J, Keddle A. Abstinence or controlled drinking in clinical practice: a test of the dependence and persuasion hypotheses. *Br J Addict* 1986;81(4):495-504
70. EMEA (2010): Guideline on the development of medicinal products for the treatment of alcohol dependence. EMEA/CHMP/EWP/20097/2008. Available at:http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/03/WC500074898.pdf. Accessed by 01/06.2015
71. van den Brink W, Aubin HJ, Bladström A, et al. Efficacy of as-needed nalmefene in alcohol-dependent patients with at least a high drinking risk level: results from a subgroup analysis of two randomized controlled 6-month studies. *Alcohol and Alcoholism* 2013; 48(5): 570-8

Поступила: 12.06.2015

Принята в печать: 19.06.2015