

Синдром зависимости: терапия, основанная на доказательствах

МЕНДЕЛЕВИЧ В.Д. д.м.н., профессор, Казанский государственный медицинский университет; e-mail: mend@tbit.ru
420012, Казань, ул. Бутлерова, 49

Обзор посвящён изучению методов лечения синдрома зависимости вследствие употребления психоактивных веществ (ПАВ). Приводятся результаты научных исследований (метаанализов, рандомизированных клинических экспериментов), выполненных в соответствии с принципами доказательной медицины и систематизированных в базах данных Кохрейновской библиотеки.

Ключевые слова: синдром зависимости, аддикции, терапия наркологических расстройств

Введение

Неукоснительное следование принципам научной медицины при формировании стандартов лечения, клинических рекомендаций и в практической деятельности врача диктуется необходимостью соблюдения прав пациентов на эффективное и безопасное лечение [1, 2, 6, 10, 80]. Многие терапевтические новации нуждаются в подтверждении их эффективности, но значимой остаётся ценность доказательных научных данных для прогресса в лечении [2, 9, 12]. При этом роль теорий и концепций отходит на второй план, определяя направления дальнейшего научного поиска [7, 8].

Целью настоящего обзора стал анализ публикаций последних лет, выполненных в соответствии с принципами доказательной наркологии и посвящённых теме терапии синдрома зависимости от ПАВ.

Известно, что синдром зависимости идентичен при всех видах аддиктивных расстройств, имеет единые диагностические критерии по МКБ-10 и при употреблении различных ПАВ не отличается по своим клиническим проявлениям. Несмотря на это, терапия синдрома зависимости не носит универсального характера. Традиционно для его купирования применяются антагонисты и агонисты опиоидных рецепторов и некоторые иные специфические лекарственные средства. Необходимость в использовании арсенала психофармакотерапии появляется при обнаружении в клинической картине коморбидных психических расстройств, а психотерапии — при доминировании психологической составляющей зависимости и личностных девиаций. При этом психотерапевтическое воздействие сохраняет своё значение, поскольку современные фармакологические средства не излечивают зависимость, и прекращение лечения часто приводит к возникновению рецидива [87].

Синдром зависимости и влечение к ПАВ (craving)

В обзорах, посвящённых фармакологическому лечению синдрома зависимости, указывается, что выбор терапии могут определять особенности аддиктивного влечения [1, 8]. Так, craving, связанный с негативным подкреплением, предполагает использование полных и частичных агонистов опиоидных рецепторов, а влечение, ориентированное на положительное подкрепление, переносит акцент антикрейвинговой терапии на такие препараты, как налтрексон и акампросат [14, 86]. Исследуя особенности аддиктивного влечения при алкогольной зависимости, W. Ooteman с соавторами [88] установили, что акампросат влияет в основном на автономную физиологическую реактивность, а налтрексон — на субъективное восприятие влечения.

Исследования показывают, что лечение синдрома зависимости может быть непосредственно направлено на купирование craving [39, 41, 52, 86]. Например, доказаны антикрейвинговые эффекты бупренорфина и метадона для опиоидной зависимости [48], акампросата и налтрексона — для алкогольной зависимости [19, 28, 29], бупропиона, никотинового пластыря и варениклина для зависимости от табака [37, 56]. Многие психосоциальные интервенции также имеют своей целью снижение интенсивности аддиктивного влечения. Наиболее известной технологией является когнитивно-поведенческая терапия, помогающая избегать ситуаций, связанных с возникновением влечения или справляться с его проявлениями [19]. Другим подходом является условнорефлекторная терапия, при которой повторное воздействие ключевых стимулов сопровождается постепенным угасанием влечения в связи с отсутствием положительного подкрепления [31].

Хотя подавление аддиктивного влечения подспудно или явно выступает основой целью различных интервенций, опубликовано незначительное число исследований, позволяющих судить, до какой степени изменения влечения, наблюдаемые в ходе терапии,

определяют отсроченные результаты лечения [43, 77, 97]. В некоторых из этих исследований показано, что подавление влечения частично обуславливает положительные результаты терапии. Между тем, имеются доказательства того, что дезадаптирующие последствия компульсивного влечения могут быть ключом к пониманию его разрушительного воздействия на характеристики ремиссии [110]. И, наоборот, лечение, непосредственно снижающее аддиктивное влечение и связанные с ним проявления дистресса, может благотворным образом отразиться на других результатах терапии, например способствовать редукции наркотизации и улучшению качества жизни.

За последние два десятилетия в десятках доказательных исследований были изучены терапевтические эффекты антидепрессантов у наркологических больных разного профиля [42, 63, 73, 85, 96, 111, 115]. Оказалось, что назначение имипрамина пациентам с опиоидной зависимостью при наличии коморбидной депрессии приводило к уменьшению наркотизации только в случае ослабления симптомов аффективного расстройства, при этом эффект оказывался нестойким [85]. Антидепрессанты группы СИОЗС косвенным образом улучшали результаты лечения при коморбидном алкоголизме у депрессивных больных, не влияя на алкогольную зависимость *per se* [42, 73]. В мультицентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании эффективность сертралина у больных алкоголизмом с симптомами большого депрессивного расстройства подтвердить не удалось [63]. Несмотря на то, что приём сертралина сопровождался уменьшением симптомов депрессии и снижением интенсивности алкоголизации, достоверных различий с контрольной группой плацебо не обнаружилось. Целесообразность назначения флуоксетина реципиентам программ заместительного лечения метадон, зависимым от кокаина с целью снижения интенсивности его употребления, подтвердить также не удалось [115]. Эффективность использования антидепрессантов у пациентов с никотиновой, алкогольной, кокаиновой и опиоидной зависимостью была исследована в систематическом обзоре с метаанализом, оценивались работы, выполненные только в рандомизированном, двойном слепом, контролируемом дизайне [111]. Было установлено, что их назначение оправдано лишь наличием сопутствующих депрессивных расстройств, при этом преимуществ ингибиторов обратного захвата серотонина перед трициклическими антидепрессантами выявлено не было.

Наименее изученным остаётся вопрос об антикрейвинговых эффектах антиконвульсантов (карбамазепин, габапентин, ламотриджин, топирамат) [30, 45, 75, 93]. Данные метааналитического обзора по применению топирамата для лечения алкогольной

зависимости продемонстрировали его возможности по уменьшению общего числа дней тяжёлого пьянства и увеличению количества дней воздержания [20]. У потребителей метамфетаминов топирамат уменьшал интенсивность наркотизации и снижал риск рецидивов при воздержании от употребления [40]. Результаты другого метаанализа [30] показали, что топирамат демонстрировал эффективность в основном при алкогольной зависимости, в то время как при других достоверных данных о его эффективности получить не удалось. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании [75] габапентин в дозе 1800 мг оказался эффективным в терапии алкогольной зависимости и профилактики рецидивов. В исследовании Z. Pavlovic [93] отмечается эффективность влияния ламотриджина на феномен влечения и депрессии при кокаиновой зависимости.

Замечено, что результативность психотерапевтических вмешательств при наркологических заболеваниях может колебаться от средненизкой до умеренно высокой в зависимости от вида аддикции и особенностей терапии. Учитывая долгосрочные социальные, эмоциональные и когнитивные нарушения, связанные с длительным употреблением ПАВ, эффективность психосоциальных интервенций сопоставима с результатами терапии в других областях психиатрии [38]. Как показал анализ 59 исследований 13 342 пациентов с синдромом зависимости, использование мотивационного интервью по сравнению с контролем (без психологических интервенций) снижало интенсивность злоупотребления ПАВ, однако на отдалённых этапах лечения различия не были достоверными [102]. Эффективность психосоциальных интервенций при кокаиновой зависимости и аддикции от амфетаминов у 3663 пациентов в 27 исследованиях оказалась ограниченной только периодом оказания психологической помощи [62].

Алкогольная зависимость

Препаратами первой линии при терапии синдрома зависимости при алкогольной аддикции признаны антагонисты опиоидных рецепторов [99]. Их эффективность оценивается на уровне доказательности А. Клинический эффект проявляется в том, что, к примеру, налтрексон на 83% по сравнению с плацебо снижает риск тяжёлого пьянства, дней тяжёлого пьянства, количества употребляемого алкоголя.

Помимо налтрексона эффективным и безопасным средством лечения синдрома зависимости вследствие употребления алкоголя является акампросат [100, 114]. Метаанализ 24 рандомизированных исследований с участием 6915 пациентов дал основания утверждать, что акампросат достоверно чаще, чем плацебо, снижает риск любого потребления алкоголя и значи-

мо увеличивает совокупную продолжительность воздержания. D.M. Hartung с соавторами в наиболее полном метаанализе по оценке сравнительной эффективности налтрексона продлённого действия для лечения опиоидной и алкогольной зависимости [51], изучив результаты терапии 1565 больных, показали, что пациенты с алкогольной зависимостью дольше удерживались в лечебной программе по сравнению с пациентами, получавшими акампрокат и налтрексон для перорального применения. При этом, при применении налтрексона расходы здравоохранения, в целом, оказывались ниже по сравнению с использованием других препаратов.

Оценка эффективности дисульфирама по результатам рандомизированных исследований показала, что данный препарат более эффективен, чем плацебо. Также было отмечено, что назначение дисульфирама целесообразно при сочетании алкоголизма со злоупотреблением кокаином [101]. A.I.D. Souza с соавторами [104] провели сравнение эффективности дисульфирама и налтрексона у 97 пациентов и не обнаружили существенных различий. При этом было отмечено, что дисульфирам оказывал более результативное влияние, чем налтрексон, на профилактику рецидивов в группе зависимых от алкоголя мужчин при наличии семейной поддержки. Налтрексон же имел преимущество по параметру снижения выраженности craving.

В исследованиях последних лет появились доказательства эффективности налмефена в терапии проблем, связанных с употреблением алкоголя [49, 57, 74, 112]. A. Gual, Yu. Hu, L. Torgur с соавторами [49], изучив 718 пациентов с алкогольной зависимостью с использованием рандомизации, плацебо-контроля с двойным слепым дизайном, показали, что применение налмефена «по необходимости» (as-needed) в дозе 18 мг в день позволяет достоверно чаще (по сравнению с плацебо) уменьшить количество дней «тяжёлого пьянства» и существенно уменьшить количество употребляемого алкоголя. В другом рандомизированном исследовании [112] по оценке долгосрочных эффектов налмефена были обнаружены достоверные различия по сравнению с плацебо лишь через 13 мес. после начала лечения. Интерес представляла подгруппа пациентов, продемонстрировавшая при скрининге и рандомизации высокий риск «тяжёлого пьянства». В данной подгруппе значимый эффект налмефена был обнаружен уже через 6 мес. после начала терапии.

R.M. Swift задался вопросом о наличии различий терапевтических эффектов между налмефеном и налтрексоном. Сравнение двух лекарств на уровне современных данных, по мнению автора, показало, что их терапевтические различия минимальны [109]. При этом, с точки зрения неблагоприятных последствий

событий налмефен обладает определённым преимуществом в плане более низкой гепатотоксичности.

Изучение эффективности других лекарственных средств не позволяет считать их применение научно доказанным. Так, до настоящего времени недостаточно фактов, подтверждающих эффективность использования гамма-гидроксibuтирата с целью профилактики рецидивов алкогольной зависимости. Кроме того, обнаружен риск развития зависимости в процессе такой терапии [68].

В научной литературе не имеется убедительных данных об эффективности и безопасности применения антипсихотиков в терапии синдрома зависимости [60]. 13 рандомизированных исследований с двойным слепым плацебо-контролируемым дизайном с участием 1593 пациентов с оценкой эффективности амисульприда, арипипразола, флюпентиксола деконоата, оланзапина, кветиапина, тиаприда показали, что антипсихотики не формируют абстиненцию, не редуцируют злоупотребление, не купируют влечение у больных алкоголизмом. «Антипсихотики не должны использоваться в лечении пациентов с основным диагнозом... зависимости». Назначение антипсихотиков для терапии наркологических заболеваний противопоказано, поскольку не только не улучшает состояния больных, но способно даже ухудшать течение болезни, приводя к сокращению длительности и качества ремиссии, и чревато серьёзными побочными эффектами, создающими угрозу здоровью пациентов. Показанием для включения в схемы лечения наркологических заболеваний антипсихотиков может служить коморбидная психотическая симптоматика или психозы, вызванные употреблением ПАВ [60].

Как было указано выше, антидепрессанты группы СИОЗС косвенным образом улучшают результаты лечения при коморбидном алкоголизме у депрессивных больных, не влияя на алкогольную зависимость *per se* [42, 73]. Также в настоящее время не существует убедительных доказательств эффективности применения антиконвульсантов для лечения синдрома зависимости, в частности алкогольной [90]. Так же, как, впрочем, и для купирования синдрома отмены при алкогольной зависимости [82].

Несмотря на то, что психотерапевтические интервенции остаются традиционной и широко распространённой практикой лечебного процесса при синдроме зависимости от алкоголя, их применение также не показало высокой эффективности [61, 78]. Кроме того, не существует убедительных доказательств преимущества долгосрочных курсов в сравнении с краткосрочными.

Таким образом, к препаратам с доказанной эффективностью для купирования синдрома зависимости от алкоголя относятся налтрексон, акампрокат, дисульфирам и налмефен.

Никотиновая зависимость

Международная группа экспертов оценила эффективность разнообразных методов терапии табачной зависимости [10] и пришла к выводу, что результативность консультирования и фармакологических вмешательств для прекращения курения среди пациентов доказана как по отдельности, так и в сочетании данных методов. Причём были обнаружены различия эффективности между различными препаратами [65]. FDA утверждено семь лекарственных препаратов, ЕМЕА одобрено только никотинзаместительная терапия (НЗТ), варениклин и бупропион. Нортриптилин утверждён в качестве антидепрессанта, но не в качестве лекарственного средства для прекращения курения. Цитизин зарегистрирован только в некоторых странах Восточной Европы, включая Россию [10].

Метаанализ 83 рандомизированных исследований, изучавших эффективность различных лекарственных препаратов, по показателю воздержания через 6 мес. после лечения, показал, что большинство препаратов (никотиновый пластырь, жевательная резинка, пастилки, назальные спреи, ингаляторы, и бупропион длительного действия) примерно в 2 раза повышает вероятность достижения воздержания [44]. Данный показатель воздержания на протяжении 6 мес. среди пациентов, рандомизированных в группу плацебо, составил около 14%, по сравнению с 19% до 26% в случае применения различной фармакотерапии. Напротив, лечение варениклином в сочетании с никотинзаместительной терапией было связано с расчётными показателями воздержания соответственно в 33% и 37% [44]. Эти показатели были значительно выше, чем при репрезентативной монотерапии (никотиновый пластырь). Превосходство этих двух препаратов также было показано в сопоста-

вительных исследованиях, в которых их сравнивали с одним препаратом, таким как никотиновый пластырь или бупропион [46, 97]. Было доказано, что лекарства для прекращения курения эффективны в реальных условиях здравоохранения и у курильщиков с различными коморбидными расстройствами (например, депрессией) [44].

При дополнении консультирования фармакотерапией показатель успешности прекращения курения увеличивался [21, 26, 95, 107, 108]. Доказано, что существует устойчивая связь между более интенсивным консультированием (по продолжительности и количеству сеансов) и воздержанием от курения (цит. по [10]). По данным метаанализа 35 рандомизированных исследований, показатели воздержания в течение 6 мес. достоверно увеличивались при увеличении суммарной длительности общего числа консультационных контактов: около 14% при консультировании продолжительностью от 1 до 3 мин, 19% при консультировании от 4 до 30 мин и 27% при консультировании от 31 до 90 мин, по сравнению с 11% в случае отсутствия консультирования [23].

Доказано [27], что к эффективным средствам помимо перечисленных относятся нортриптилин и цитизин. При применении цитизина требуется более интенсивная психотерапевтическая поддержка, при использовании варениклина возможны побочные эффекты в виде тошноты и кардиоваскулярных расстройств. Отмечена эффективность клонидина [47]. Сравнительные данные представлены в таблице.

Не подтвердились гипотезы об эффективности применения налтрексона для лечения никотиновой зависимости [32]. В экспериментах не были подтверждены эффективность лобелина и никобревина, а также анксиолитиков и антидепрессантов [54, 55, 105, 106].

Таблица

Эффективность различных методов лечения никотиновой зависимости (по [11])

Метод	Оценка шансов (95% С.І.)	Эффективность лечения (% отказов от курения)
Плацебо	1,0	13,8
Варениклин (2 мг/день)	3,1 (2,5–3,8)	33,2 (28,9–37,8)
Назальный спрей	2,3 (1,7–3,0)	26,7 (21,5–32,7)
Пластырь, >25 мг	2,3 (1,7–3,0)	26,5 (21,3–32,5)
Жевательная резинка, длительное использование (>14 недель)	2,2 (1,5–3,2)	26,1 (19,7–33,6)
Варениклин (1 мг/день)	2,1 (1,5–3,0)	25,4 (19,6–32,2)
Ингалятор	2,1 (1,5–2,9)	24,8 (19,1–31,6)
Клонидин	2,1 (1,2–3,7)	25,0 (15,7–37,3)
Бупропион	2,0 (1,8–2,2)	24,2 (22,2–26,4)
Пластырь. Длительное использование (>14 недель)	1,9 (1,7–2,3)	23,7 (21,0–26,6)
Нортриптилин	1,8 (1,3–2,6)	22,5 (16,8–29,4)
Жевательная резинка (6–14 недель)	1,5 (1,2–1,7)	19,0 (16,5–21,9)

Таким образом, к препаратам с доказанной эффективностью для купирования синдрома зависимости при табакокурении относятся варениклин, препараты для НЗТ, бупропион, нортриптилин, цитизин и психотерапевтическое консультирование.

Опиоидная зависимость

Доказано, что к лекарственным средствам с уровнем убедительности доказательств А, способным купировать синдром зависимости от опиоидов, относятся агонисты опиоидных рецепторов [15, 16, 76, 79, 98], с уровнем В — антагонисты опиоидных рецепторов [58, 83]. Данные Кохрейновских обзоров с опорой на 146 научных исследований, включавших 21 404 пациентов, подтвердили наличие доказательной базы эффективного лечения опиоидной зависимости агонистами опиоидных рецепторов. Эта терапия демонстрировала статистически значимое снижение употребления нелегальных наркотиков, передачи ВИЧ и рискованного сексуального поведения и была достоверно более эффективна по сравнению с традиционной поддерживающей терапией антагонистами опиоидных рецепторов. В странах, в которых использование агонистов опиоидных рецепторов для целей терапии опиоидной зависимости законодательно запрещено, препаратами выбора становятся антагонисты [116].

Метаанализ тринадцати рандомизированных плацебо-контролируемых исследований пероральной формы налтрексона (1158 испытуемых) не выявил преимуществ данного вида лечения по удержанию в терапии и предотвращению рецидивов в сравнении с плацебо [83]. Специальные исследования также не выявили снижения влечения к употреблению опиатов на фоне приёма налтрексона [36]. Однако исследования, проведённые в России, продемонстрировали лучшие результаты — ежедневный приём налтрексона после проведения детоксикации увеличивал продолжительность ремиссии [116]. Авторами было отмечено, что эффект связан с более высоким уровнем приверженности лечению и семейной поддержки у обследованного контингента.

По результатам исследования налтрексона пролонгированного действия (вивитрол) [5, 64] было отмечено, что с 8-й по 24-ю неделю наблюдалось снижение влечения к ПАВ до 50% от исходного уровня по сравнению с показателями в контрольной группе плацебо, где изменений не было отмечено. В качестве возможного объяснения различий антикрейвингового эффекта инъекционного и перорального налтрексона авторы указали на тот факт, что не всегда удаётся обеспечить должный контроль приёма таблетированного препарата. К тому же вивитрол обладает другой кинетикой высвобождения, которая по сравнению с пероральной формой позволяет достичь в 4 раза более

высокой концентрации налтрексона в плазме. Сравнительные исследования эффективности и безопасности различных лекарственных форм налтрексона — пероральной, имплантируемой и инъекционной — продемонстрировали их адекватность для предотвращения рецидива и стабилизации ремиссии у больных опиоидной зависимостью [5].

Серию доказательных исследований по изучению эффективности применения антидепрессантов с целью уменьшения аддиктивного влечения и предупреждения рецидивов в постабстинентном периоде у больных героиновой наркоманией провёл Е.М. Крупицкий с соавторами [3, 4 и др.]. Назначение ципрамила (ингибитора обратного захвата серотонина), амитриптилина (трициклического антидепрессанта) и мемантила (лиганда NMDA-рецепторов) в рандомизированных группах показало, что все они купировали основные проявления синдрома ангедонии эффективнее плацебо, но достоверного влияния на стабилизацию ремиссий героиновой наркомании не оказывали. Возможно, это обусловлено тем, что ангедония не является основным фактором возникновения рецидивов. В другом исследовании была доказана антикрейвинговая активность коаксила, который уменьшал симптомы ангедонии в постабстинентном периоде [3]. В последующем были установлены опиоидергические свойства препарата как лиганда опиатных рецепторов, что указывало на то, что коаксил проявлял свои лечебные качества не как антидепрессант, а как препарат заместительной терапии. В другом слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании избирательный ингибитор обратного захвата серотонина, тразадон, купировал все основные проявления постабстинентного синдрома, включая депрессию, тревогу, нарушения сна и влечение к героину [4]. По мнению Ю.П. Сиволапа [13], антидепрессанты не обладают способностью прямого воздействия на синдром зависимости, однако их применение в противорецидивном лечении может быть оправданным сопутствующими расстройствами депрессивного круга.

В двойном слепом контролируемом рандомизированном исследовании у опиоидных аддиктов антикрейвинговых эффектов галоперидола подтвердить не удалось. Также не было обнаружено уменьшения эйфоризирующих эффектов метамфетаминов на фоне приёма галоперидола и респиридона [113]. Обзор обширной базы контролируемых клинических исследований по использованию антипсихотиков (нейролептиков) у больных с зависимостью от опиоидов не выявил доказательств эффективности такого подхода. Был сделан вывод о том, что применение нейролептиков оправдано лишь наличием у этих пациентов коморбидных психиатрических проблем [73]. В послед-

них метааналитических обзорах, посвящённых применению атипичных нейролептиков не по прямым показаниям (off-label), отмечается отсутствие данных, подтверждающих эффективность их использования при злоупотреблении ПАВ [71, 72]. Не доказана также эффективность антиконвульсантов в лечении синдрома зависимости от опиоидов.

Таким образом, к препаратам с доказанной эффективностью для купирования синдрома зависимости от опиоидов относятся агонисты опиоидных рецепторов (применение которых законодательно запрещено в России), а также антагонисты (налтрексон в различных лекарственных формах).

Кокаиновая, каннабиноидная зависимость, зависимость от психостимуляторов, бензодиазепинов и иные зависимости

14 рандомизированных исследований у 741 пациента с зависимостью от кокаина и психостимуляторов показали, что эффективность применения антипсихотических средств (рисперидона, оланзапина, арипипразола) по критерию формирования воздержания и влечения не превышала эффективности плацебо [59]. Те же данные были получены L. Amato с соавторами [17].

Следует учитывать тот факт, что до настоящего времени нет убедительных данных об эффективности применения антагонистов опиоидных рецепторов, антидепрессантов и антиконвульсантов для купирования синдрома зависимости при кокаиновой аддикции [81, 91, 92].

Поиск эффективных лекарственных средств для терапии зависимости от психостимулянтов также не привёл к положительному результату. Применение антидепрессантов не показало клинически значимых эффектов [24, 69, 89]. Лишь в предварительных исследованиях бупропиона [53] была показана его эффективность у подростков. Помимо этого, для заместительного лечения стали использоваться психостимуляторы [18, 67]. Исследование H. Solhi, H.R. Jamilian, A.M. Kazemifar с соавторами [103] показало, что и метилфенидад, и рисперидон эффективно снижают влечение к ПАВ при метамфетиновой зависимости, уменьшают психологические, неврологические и соматические проблемы пациентов. Причём рисперидон в дозе 1 мг в сутки на протяжении недели оказался более эффективным. Однако обзор 11 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с участием 791 пациента и с использованием дексамфетамина, бупропиона, метилфенидада и модафинила [94] не выявил достоверных различий по сравнению с плацебо.

В литературе отсутствуют доказательства эффективности тех или иных фармакологических препаратов для лечения каннабиноидной зависимости [22,

25, 33]. Отмечается, что большинство попыток терапии зависимых от каннабиса и желающих прекратить употребление ПАВ с использованием антагониста опиоидных рецепторов (налтрексона), антидепрессантов (бупропиона и нефазодона), антиконвульсанта (дивалпрокса, или депакина) и орального тетрагидроканнабинола не достигало результатов. Лишь последний препарат позволял снижать выраженность влечения к наркотику, уменьшать тревогу, корректировать диссомнические нарушения [50].

C. Denis, E. Lavie, M. Fatseas с соавторами [35] на основании шести рандомизированных исследований с участием 1297 пациентов с каннабиноидной зависимостью проанализировали эффективность различных психотерапевтических подходов. Результаты анализа не позволили сделать вывод о достоверности данных по эффективности тех или иных психотерапевтических интервенций.

Метаанализ восьми рандомизированных исследований с участием 458 зависимых от бензодиазепинов [34] показал, что потенциально ценным препаратом может стать карбамазепин, продемонстрировавший эффекты по снижению тяжести синдрома отмены от употребления бензодиазепинов и становления отказа от данных препаратов. Помимо карбамазепина в уменьшении тяжести синдрома отмены важную роль могут играть пропранолол и дотиепин, которые, однако, не повышали частоту бензодиазепиновой абстиненции. Вышеперечисленные данные указывают на то, что для терапии синдрома зависимости от каннабиса, психостимуляторов, кокаина, бензодиазепинов не выявлено лекарственных препаратов с доказанной эффективностью.

Таким образом, аналитический обзор исследований по оценке эффективности тех или иных лекарственных средств для купирования синдрома зависимости, выполненных в соответствии с принципами доказательной медицины, показывает, что выбор терапии зависит от характера аддикции и вещества, её вызвавшего. Для достижения целей лечения необходимо ориентироваться на лекарственные препараты с высоким уровнем убедительности доказательств эффективности и избегать применения психофармакотерапевтических средств, эффективность и безопасность которых не находит своего подтверждения в корректно построенных исследованиях.

Список литературы

1. Зобин М.Л. Теоретические модели аддиктивного влечения: связь с механизмами зависимости и лечением. Часть I // Неврологический вестник. — 2011. — №3. — С. 44—54.
2. Крупицкий Е.М., Борцов А.В. Принципы доказательной медицины в аддиктологии // Руководство по аддиктологии. — СПб.: Речь, 2007. — С. 140—150.

3. Крупицкий Е.М., Бураков А.М., Диденко Т.Ю. и др. Применение антидепрессанта коаксила для лечения постабстинентных расстройств (синдрома ангедонии) у больных героиновой наркоманией // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2002. — №4. — С. 147—150.
4. Крупицкий Е.М., Бураков А.М., Ериш С.М., Крупицкий Д.Е., Лобко А.Н. Применение антидепрессанта тразодона для лечения постабстинентных расстройств у больных героиновой наркоманией // Психиатрия. — 2009. — №1. — С. 62—66.
5. Крупицкий Е.М., Звартау Э.Э., Блохина Е.А. и др. Применение различных лекарственных форм налтрексона для лечения зависимости от опиоидов // Журнал неврологии и психиатрии. — 2011. — №11 (2). — С. 66—72.
6. Менделевич В.Д. Парадоксальность принципов современной российской наркологии // Российский психиатрический журнал. — 2004. — №6. — С. 24—29.
7. Менделевич В.Д. Отечественная психопатологическая концепция патологического влечения к наркотикам как научный казус // Неврологический вестник. — 2012. — №3. — С. 3—11.
8. Менделевич В.Д., Зобин М.Л. Аддиктивное влечение. — М.: МЕДПРЕСС-информ, 2012. — 264 с.
9. Мосолов С.Н. Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина — клинической практике). — М., 2012. — 1080 с.
10. Прекращение потребления табака и лечение табачной зависимости. Научно обоснованные рекомендации / Под ред. А.К. Демина. — М. — Вашингтон, 2013. — 244 с.
11. Сахарова Г.М., Антонов Н.С. Оказание помощи по отказу от табака в терапевтической практике / Учебное пособие. — М., 2010. — 58 с.
12. Сиволап Ю.П. К вопросу о рациональном лечении в наркологии // Наркология. — 2011. — №12. — С. 79—81.
13. Сиволап Ю.П. О применении психотропных средств в наркологии // Наркология. — 2012. — №2. — С. 81—83.
14. Addolorato G., Leggio L., Abenavoli L. et al. Neurobiochemical and clinical aspects of craving in alcohol addiction: A review // Addict. Behav. — 2005. — Vol. 30. — P. 209—224.
15. Amato L., Minozzi S., Davoli M. et al. Psychosocial combined with agonist maintenance treatments versus agonist maintenance treatments alone for treatment of opioid dependence. Cochrane Database Syst. Rev. — 2011. — Oct 5;(10). — CD004147.
16. Amato L., Minozzi S., Davoli M. et al. Psychosocial and pharmacological treatments versus pharmacological treatments for opioid detoxification // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2011. — Issue 9. — Art. No.: CD005031. DOI: 10.1002/14651858.CD005031.pub4.
17. Amato L., Minozzi S., Pani P.P. et al. Antipsychotic medications for cocaine dependence // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2007. — Issue 3. — Art. No.: CD006306. DOI: 10.1002/14651858.CD006306.pub2.
18. Anderson A.L., Li Sh.-H., Biswas K. et al. Modafinil for the treatment of methamphetamine dependence // Drug and Alcohol Dependence. — 2012. — Vol. 120. — P. 135—141.
19. Anton R.F., Oroszi G., O'Malley S. et al. Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence the COMBINE study: a randomized controlled trial // J. Am. Med. Assoc. — 2006 — v. 295. — P. 2003—2017.
20. Arbaizar B., Dierssen-Sotos T., Gomez-Acebo I. et al. Topiramate in the treatment of alcohol dependence: a meta-analysis // Actas Espanolas de Psiquiatria. — 2010. — Vol. 38 (1). — P. 8—12.
21. Baker T.B. Treating Smokers in the Health Care Setting // N. Engl. J. Med. — 2011. — Vol. 365. — P. 1222—1231.
22. Bender K., Tripodi S.J., Sarteschi Ch. et al. Meta-Analysis of Interventions to Reduce Adolescent Cannabis Use // Research on Social Work Practice. — 2011. — Vol. 21. — P. 153—164.
23. Breland A.B., Colby, S., Dino G. et al. Youth smoking cessation interventions: Treatments, barriers, and recommendations for Virginia. Richmond, Virginia: Virginia Commonwealth University, Institute for Drug and Alcohol Studies, 2009. <http://www.vcu.edu/idas/vytp/reports/index.html>
24. Brensilver M., Heinzlerling K.G., Swanson A.N. et al. A retrospective analysis of two randomized trials of bupropion for methamphetamine dependence: Suggested guidelines for treatment discontinuation/augmentation // Drug Alcohol Dependence. — 2012. — Vol. 125. — P. 169—172.
25. Budney A.J., Roffman R., Stephens D.S.W. et al. Marijuana Dependence and Its Treatment // Addict. Sci. Clin. Pract. — 2007. — Vol. 4 (1). — P. 4—16.
26. Cahill K., Stead L.F., Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2013. — Issue 6. — Art. No.: CD006103. DOI: 10.1002/14651858.CD006103.pub6.
27. Cahill K., Stevens S., Perera R. et al. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2013. — Issue 5. — Art. No.: CD009329. DOI: 10.1002/14651858.CD009329.pub2.
28. Chick J., Anton R., Chечinski K. et al. A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of naltrexone in the treatment of alcohol dependence or abuse // Alcohol Alcohol. — 2000. — Vol. 35. — P. 587—593.
29. Chick J., Howlett H., Morgan M.Y. et al. United Kingdom Multicentre Acamprosate Study (UKMAS): a 6-month prospective study of acamprosate versus placebo in preventing relapse after withdrawal from alcohol // Alcohol Alcohol. — 2000. — Vol. 35. — P. 176—187.
30. Cohen J., Dervaux A., Laqueille X. Topiramate in substance-related and addictive disorders // Presse Med. — 2014. — Jul. 11.
31. Conklin C.A., Tiffany S.T. Applying extinction research and theory to cue-exposure addiction treatments // Addiction. — 2002. — Vol. 97. — P. 155—167.
32. David S.P., Lancaster T., Stead L.F. et al. Opioid antagonists for smoking cessation // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2013. — Issue 6. — Art. No.: CD003086. DOI: 10.1002/14651858.CD003086.pub3.
33. Davis M.L., Powers M.B., Handelsman P. et al. Behavioral Therapies for Treatment-Seeking Cannabis Users: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // Evaluation & the Health Professions. — 2014: 0163278714529970v1-163278714529970
34. Denis C., Fatseas M., Lavie E. et al. Pharmacological interventions for benzodiazepine mono-dependence management in outpatient settings // Cochrane Database Syst. Rev. — 2006. — Jul. 19;(3). — CD005194.
35. Denis C., Lavie E., Fatseas M. et al. Psychotherapeutic interventions for cannabis abuse and/or dependence in outpatient settings // Cochrane Database Syst. Rev. — 2006. — Jul. 19;(3). — CD005336.
36. Dijkstra B.A., De Jong C.A., Bluschke S.M. et al. Does naltrexone affect craving in abstinent opioid-dependent patients? // Addict. Biol. — 2007. — Vol. 12. — P. 176—182.
37. Durcan M.J., Deener G., White J. et al. The effect of bupropion sustained-release on cigarette craving after smoking cessation // Clin. Ther. — 2002. — Vol. 24. — P. 540—551.
38. Dutra L., Stathopoulou G., Basden S.L. et al. A meta-analytic review of psychosocial interventions for substance use disorders // Am. J. Psychiatry. — 2008. — Vol. 165 (2). — P. 179—187.
39. Eissenberg T. Measuring the emergence of tobacco dependence: the contribution of negative reinforcement models // Addiction. — 2004. — Vol. 99. — Suppl. 1. — P. 5—29.
40. Elkashaf A., Kahn R., Yu E. et al. Topiramate for the treatment of methamphetamine addiction: a multi-center placebo-controlled trial // Addiction. — 2012. — Vol. 107 (7). — P. 1297—1306.

41. Fareed A., Vayalapalli S., Casarella J. et al. Heroin antitraging medications: a systematic review // *Am. J. Drug Alcohol Abuse*. — 2010. — Vol. 36. — P. 332—341.
42. Farren C.K., Scimeca M., Wu R., Malley S.O. A double-blind, placebo-controlled study of sertraline with naltrexone for alcohol dependence // *Drug Alcohol Depend.* — 2009. — Vol. 99 (1—3). — P. 317—321.
43. Ferguson S.G., Shiffman S. The relevance and treatment to cue-induced cravings in tobacco dependence // *Journal of Substance Abuse Treatment*. — 2009. — Vol. 36. — P. 235—243.
44. Fiore M.C., Jaen C.R., Baker T.B. et al. Treating tobacco use and dependence: 2008 update. — Rockville M.D.: Department of Health and Human Services, U.S. Public Health Service, 2008.
45. Geisler B.P., Ghosh A. Gabapentin treatment for alcohol dependence // *JAMA Intern. Med.* — 2014. — Vol. 174 (7). — P. 1201.
46. Gonzales D., Rennard S.I., Nides M. et al. Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial // *JAMA*. — 2006. — Vol. 296. — P. 47—55.
47. Gourlay S.G., Stead L.F., Benowitz N. Clonidine for smoking cessation // *Cochrane Tobacco Addiction Group*. Published Online: 19 JUL 2004. Assessed as up-to-date: 15 JUN 2008 DOI: 10.1002/14651858.CD000058.pub2
48. Greenwald M.K., Schuh K.J., Hopper J. et al. Effects of buprenorphine sublingual tablet maintenance on opioid drug-seeking behavior by humans // *Psychopharmacology*. — 2002. — Vol. 160. — P. 344—352.
49. Gual A., Hu Yu., Torup L., Mann K. A randomised, double-blind, placebo-controlled, efficacy study of nalmefene, as-needed use, in patients with alcohol dependence // *European Neuropsychopharmacology*. — 2013. — Vol. 23(11). — P. 1432—1442.
50. Haney M. et al. Marijuana withdrawal in humans: Effects of oral THC or divalproex // *Neuropsychopharmacology*. — 2004. — Vol. 29 (1). — P. 158—170.
51. Hartung D.M., McCarty D., Fu R. et al. Extended-release naltrexone for alcohol and opioid dependence: A meta-analysis of healthcare utilization studies // *Journal of Substance Abuse Treatment*. — 2014. — P. 113—121.
52. Heilig M., Egli M. Pharmacological treatment of alcohol dependence: target symptoms and target mechanisms // *Pharmacol. Ther.* — 2006. — Vol. 111. — P. 855—876.
53. Heinzerling K.G., Gadzhyan J., van Oudheusden H. et al. Pilot randomized trial of bupropion for adolescent methamphetamine abuse/dependence // *J. Adolescent. Health*. — 2013. — Vol. 52 (4). — P. 502—505.
54. Hughes J.R., Stead L.F., Hartmann-Boyce J. et al. Antidepressants for smoking cessation // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2014. — Issue 1. — Art. No.: CD000031. DOI: 10.1002/14651858.CD000031.pub4.
55. Hughes J.R., Stead L.F., Lancaster T. Anxiolytics for smoking cessation // *Cochrane Tobacco Addiction Group* Published Online. — 23 OCT 2000. — Assessed as up-to-date: 4 OCT 2009. DOI: 10.1002/14651858.CD002849
56. Jorenby D.E., Hays J.T., Rigotti N.A. et al. Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial // *J. Am. Med. Assoc.* — 2006. — Vol. 296. — P. 56—63.
57. Karhuvaara S., Simojoki K., Virta A. et al. Targeted nalmefene with simple medical management in the treatment of heavy drinkers: A randomized double-blind placebo-controlled multicenter study // *Alcohol Clin. Exp.* — 2007. — Vol. 31. — P. 1179—1187.
58. Kirchmayer U., Davoli M., Verster A. et al. A systematic review on the efficacy of naltrexone maintenance treatment in Opioid dependence // *Addiction*. — 2002. — Vol. 10. — P. 1241—1249.
59. Kishi T., Matsuda Y., Iwata N. et al. Antipsychotics for cocaine or psychostimulant dependence: systematic review and meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials // *J. Clin. Psychiatry*. — 2013. — Vol. 74 (12). — P. 1169—1180.
60. Kishi T., Sevy S., Chekuri R. et al. Antipsychotics for Primary Alcohol Dependence: A Systematic Review and Meta-Analysis of Placebo-Controlled Trials // *J. Clin. Psychiatry*. — 2013. — Vol. 74 (7). — P. 642—654.
61. Klimas J., Field C.-A., Cullen W. et al. Psychosocial interventions to reduce alcohol consumption in concurrent problem alcohol and illicit drug users // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2012. — Issue 11. — Art. No.: CD009269. DOI: 10.1002/14651858.CD009269.pub2.
62. Knapp W.P., Soares B., Farrell M. et al. Psychosocial interventions for cocaine and psychostimulant amphetamines related disorders // *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007. — Issue 3. — Art. No.: CD003023. DOI: 10.1002/14651858.CD003023.pub2.
63. Kranzler H.R., Mueller T., Cornelius J. et al. Sertraline treatment of co-occurring alcohol dependence and major depression // *J. Clin. Psychopharmacol.* — 2006. — Vol. 26 (1). — P. 13—20.
64. Krupitsky E., Nunes E.V., Ling W. et al. Injectable extended-release naltrexone for opioid dependence: a double-blind, placebo-controlled, multicentre randomised trial // *The Lancet*. — 2011. — Vol. 9776. — P. 1506—1513.
65. Lancaster T., Stead L.F. Individual behavioral counselling for smoking cessation // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2005. — 2. — CD001292.
66. Lancaster T., Stead L.F. Mecamylamine (a nicotine antagonist) for smoking cessation (Review) // *The Cochrane Collaboration and published in The Cochrane Library*. — 1998. — Issue 2.
67. Laqueille X., Dervaux A., El Omar F. Methylphenidate effective in treating amphetamine abusers with no other psychiatric disorder // *European Psychiatry*. — 2005. — Vol. 20. — P. 456—457.
68. Leone M.A., Vigna-Taglianti F., Avanzi G. et al. Gamma-hydroxybutyrate (GHB) for treatment of alcohol withdrawal and prevention of relapses // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2010. — Issue 2. — Art. No.: CD006266. DOI: 10.1002/14651858.CD006266.pub2.
69. Ling W., Rawson R., Shotaw S. et al. Management of methamphetamine abuse and dependence // *Curr. Psychiatry Rep.* — 2006. — Vol. 8(5). — P. 345—354.
70. Lobmaier P., Kornor H., Kunoe N. et al. Sustained-Release Naltrexone For Opioid Dependence (Review) // *The Cochrane Collaboration and published in The Cochrane Library*. — 2008. — Issue 2.
71. Maglione M., Maher A.R., Hu J. et al. Off-Label Use of Atypical Antipsychotics: An Update. Comparative Effectiveness Review No. 43. (Prepared by the Southern California Evidence-based Practice Center under Contract No. HHS290-2007-10062-1.) Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. September 2011.
72. Maher A.R., Theodore G. Summary of the comparative effectiveness review on off-label use of atypical antipsychotics. // *J. Manag. Care Pharm.* — 2012. — Vol. 18(5 Suppl B). — P. 1—20.
73. Mann K. Pharmacotherapy of alcohol dependence: a review of the clinical data // *CNS Drugs*. — 2004. — Vol. 18 (8). — P. 485—504.
74. Mann K., Bladstrom A., Torup L. et al. Extending the treatment options in alcohol dependence: A randomized controlled study of as-needed nalmefene // *Biol Psychiatry*. — 2013. — Vol. 73. — P. 706—713.
75. Mason B.J., Quello S., Goodell V. et al. Gabapentin treatment for alcohol dependence: a randomized clinical trial // *JAMA Intern Med.* — 2014. — Vol. 174 (1). — P. 70—77.

76. Mattick R.P., Breen C., Kimber J. et al. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2014. — Issue 2. — Art. No.: CD002207. DOI: 10.1002/14651858.CD002207.pub4.
77. McCarthy D.E., Piasecki T.M., Lawrence D.L. et al. Psychological mediators of bupropion sustained-release treatment for smoking cessation // *Addiction*. — 2008. — Vol. 103. — P. 1521—1533.
78. McQueen J., Howe T.E., Allan L. et al. Brief interventions for heavy alcohol users admitted to general hospital wards // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2009. — 3. — CD005191.
79. Mendelevich V. Substitution therapy: A New Problem of Biomedical Ethics and Medical Law // *Heroin addiction and related clinical problems*. — 2009. — №11 (2). — P. 41—46.
80. Mendelevich V.D. Bioethical differences between drug addiction treatment professionals inside and outside the Russian Federation // *Harm Reduction Journal*. — 2011. — Vol. 8. — P. 15.
81. Minozzi S., Amato L., Davoli M. et al. Anticonvulsants for cocaine dependence // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2008. — Issue 2. — Art. No.: CD006754. DOI: 10.1002/14651858.CD006754.pub2.
82. Minozzi S., Amato L., Vecchi S. et al. Anticonvulsants for alcohol withdrawal // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2010. — Issue 3. — Art. No.: CD005064.
83. Minozzi S., Amato L., Vecchi S. et al. Oral naltrexone maintenance treatment for opioid dependence // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2011. — Issue 4. — Art. No.: CD001333. DOI: 10.1002/14651858.CD001333.pub4.
84. Minozzi S., Amato L., Vecchi S. et al. Anticonvulsants for alcohol withdrawal // *Cochrane Drugs and Alcohol Group Published Online: 17 MAR 2010 Assessed as up-to-date: 29 DEC 2009* DOI: 10.1002/14651858.CD005064.pub3.
85. Nunes E.V., Quitkin F.M., Donovan S.J. et al. Imipramine treatment of opiate-dependent patients with depressive disorders. A placebo-controlled trial // *Arch. Gen. Psychiatry*. — 1998. — Vol. 55 (2). — P. 153—160.
86. O'Brien C.P. Anticraving medications for relapse prevention: A possible new class of psychoactive medications // *American Journal of Psychiatry*. — 2005. — Vol. 162 (8). — P. 1423—1431.
87. O'Brien C. Review. Evidence-based treatments of addiction // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* — 2008. — Vol. 363. — P. 3277—3286.
88. Ooteman W., Koeter M.W., Verheul R. et al. The effect of naltrexone and acamprostate on cue-induced craving, autonomic nervous system and neuroendocrine reactions to alcohol-related cues in alcoholics // *Eur. Neuropsychopharmacol.* — 2007. — Vol. 17. — P. 558—566.
89. Panenka W.J., Procyshyn R.M., Lecomte T. et al. Methamphetamine use: a comprehensive review of molecular, preclinical and clinical findings. // *Drug Alcohol Depend.* — 2013. — Vol. 129(3). — P. 167—179.
90. Pani P.P., Trogu E., Pacini M. et al. Anticonvulsants for alcohol dependence // *Cochrane Drugs and Alcohol Group Published Online: 13 FEB 2014 Assessed as up-to-date: 19 DEC 2013* DOI: 10.1002/14651858.CD008544.pub2.
91. Pani P.P., Trogu E., Vacca R. et al. Disulfiram for the treatment of cocaine dependence // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2010. — Issue 1. — Art. No.: CD007024. DOI: 10.1002/14651858.CD007024.pub2.
92. Pani P.P., Trogu E., Vecchi S. et al. Antidepressants for cocaine dependence and problematic cocaine use // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2011. — Issue 12. — Art. No.: CD002950. DOI: 10.1002/14651858.CD002950.pub3.
93. Pavlovic Z. Lamotrigine reduces craving and depressive symptoms in cocaine dependence // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* — 2011. — Vol. 23 (1). — P. 32.
94. Perez-Mana C., Castells X., Torrens M. et al. Efficacy of psychostimulant drugs for amphetamine abuse or dependence // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2013. — Issue 9. — Art. No.: CD009695. DOI: 10.1002/14651858.CD009695.pub2.
95. Perkins K.A., Conklin C.A., Levine M.D. *Cognitive-Behavioral Therapy for Smoking Cessation: A Practical Guidebook to the Most Effective Treatments*. — New York: Routledge, 2008.
96. Pettinati H.M. Antidepressant treatment of co-occurring depression and alcohol dependence // *Biol. Psychiatry*. — 2004. — Vol. 56 (10). — P. 785—792.
97. Piper M.E., Smith S.S., Schlam T.R. et al. A randomized placebo-controlled clinical trial of 5 smoking cessation pharmacotherapies // *Arch. Gen. Psychiatry*. — 2009. — Vol. 66. — P. 1253—1262.
98. Rahimi-Movaghar A., Amin-Esmaili M., Hefazi M. et al. Pharmacological therapies for maintenance treatments of opium dependence // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2013. — Issue 1. — Art. No.: CD007775. DOI: 10.1002/14651858.CD007775.pub2.
99. Rosner S., Hackl-Herrwerth A., Leucht S. et al. Opioid antagonists for alcohol dependence // *Cochrane Drugs and Alcohol Group Published Online: 8 DEC 2010 Assessed as up-to-date: 8 OCT 2010*.
100. Rosner S., Hackl-Herrwerth A., Leucht S. et al. Acamprostate for alcohol dependence // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2010. — Issue 9. — Art. No.: CD004332. DOI: 10.1002/14651858.CD004332.pub2.
101. Skinner M.D., Lahmek P., Pham H. et al. Disulfiram efficacy in the treatment of alcohol dependence: a meta-analysis // *PLoS One*. — 2014. — Vol. 9(2). — e87366.
102. Smedslund G., Berg R.C., Hammerstrom K.T. et al. Motivational interviewing for substance abuse // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2011. — Issue 5. — Art. No.: CD008063. DOI: 10.1002/14651858.CD008063.pub2.
103. Solhi H., Jamilian H.R., Kazemifar A.M. et al. Methylphenidate vs. risperidone in treatment of methamphetamine dependence: A clinical trial // *Saudi Pharmaceutical Journal*. — 2014. — Vol. 22 (3). — P. 191—194.
104. Sousa A.L.D., Sousa A.V.D. A one-year pragmatic trial of naltrexone vs disulfiram in the treatment of alcohol dependence // *Alcohol and Alcoholism*. — 2004. — Vol. 39 (6). — P. 528—531.
105. Stead L.F., Hughes J.R. Lobeline for smoking cessation. *Cochrane Tobacco Addiction Group. Published Online: 15 FEB 2012. Assessed as up-to-date: 4 JAN 2012.* DOI: 10.1002/14651858.CD000124.pub2.
106. Stead L.F., Lancaster T. Nicobrevin for smoking cessation // *Cochrane Tobacco Addiction Group Published Online: 19 APR 2006*.
107. Stead L.F., Lancaster T. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation // *Editorial Group: Cochrane Tobacco Addiction Group. Published Online: 17 OCT 2012. Assessed as up-to-date: 4 SEP 2012.* DOI: 10.1002/14651858.CD008286.pub2.
108. Stead L.F., Perera R., Bullen C. et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2012. — Issue 11. — Art. No.: CD000146. DOI: 10.1002/14651858.CD000146.pub4.
109. Swift R.M. Naltrexone and nalmefene: any meaningful difference? // *Biol. Psychiatry*. — 2013. — Vol. 73 (8). — P. 700—701.
110. Tiffany S.T., Warthen M.W., Goedeker K.C. The functional significance of craving in nicotine dependence. In *Nebraska Symposium on Motivation: The Motivational Impact*

of Nicotine and its Role in Tobacco Use / R. Bevens & A. Caggiola, Eds. — The University of Nebraska Press, Lincoln, NE, 2008. — P. 171—197

111. Torrens M., Fonseca F., Mateu G. et al. Efficacy of antidepressants in substance use disorders with and without comorbid depression. A systematic review and meta-analysis // *Drug Alcohol Depend.* — 2005. — Vol. 78(1). — P. 1—22.

112. van den Brink W., Sorensen P., Torup L. et al. Long-term efficacy, tolerability and safety of nalmefene as-needed in patients with alcohol dependence: A 1-year, randomised controlled study // *J. Psychopharmacol.* — 2014. — Vol. 28 (8). — P. 733—744.

113. Wachtel S.R., Ortengren A., de Wit H. The effects of acute haloperidol or risperidone on subjective responses to

methamphetamine in healthy volunteers // *Drug Alcohol Depend.* — 2002. — Vol. 68. — P. 23—33.

114. Whitworth A.B., Fischer F., Lesch O.M. et al. Comparison of acamprosate and placebo in long-term treatment of alcohol dependence // *Lancet.* — 1996. — Vol. 347(9013). — P. 1438—1442.

115. Winstanley E.L., Bigelow G.E., Silverman K. et al. A randomized controlled trial of fluoxetine in the treatment of cocaine dependence among methadone-maintained patients // *J. Subst. Abuse Treat.* — 2011. — Vol. 40(3). — P. 255—264.

116. Zvartau E., Woody G., Krupitsky E. Use of naltrexone to treat opioid addiction in a country in which methadone and buprenorphine are not available // *Current Psychiatry Reports.* — 2010. — Vol. 5. — P. 448—453.

DEPENDENCE SYNDROME: THE EVIDENCE-BASED THERAPY

MENDELEVICH V.D. M.D., Professor; Kazan State Medical University; e-mail: mend@tbit.ru

Results of scientific researches are given in the review (meta-analyses, randomized clinical trials), executed according to the principles of the evidence-based medicine, systematized in databases of Cochrane library.

Key words: dependence syndrome, addiction, drug addiction therapy