doi: 10.17116/jnevro20151154259-63

Аргументированность выбора терапии синдрома зависимости: доказательная наркология против рутинной клинической практики

В.Д. МЕНДЕЛЕВИЧ

Казанский государственный медицинский университет Казань

Accuracy of the choice of the dependence syndrome treatment: evidence-based addictology against clinical practice

V.D. MENDELEVICH

Kazan State Medical University, Kazan

В статье анализируется причины несостоятельности аргументов при выборе терапии синдрома зависимости в отечественной наркологии, в частности при формировании Национальных клинических протоколов. Делается вывод о том, что уклонение от следования принципам доказательной медицины основано на объективных и субъективных причинах. К первым относятся отсутствие соответствующей доступной русскоязычной научной литературы, недостаточное знание англоязычной литературы, в том числе баз Кохрейновской библиотеки. Ко вторым — доминирование не имеющей научного подтверждения концепции «патологического влечения к ПАВ», рассматривающей влечение к ПАВ как психотический синдром и в связи с этим определяющей выбор антипсихотиков для его лечения.

Ключевые слова: терапия наркологических расстройств, синдром зависимости, доказательная медицина.

In article it is analyzed the reasons of discrepancy of arguments at a choice of dependence syndrome treatment in Russian, in particular when forming National clinical protocols. The conclusion that rejection of use principles of evidence-based medicine is based on the objective and subjective reasons is drawn. Lack of available Russian-speaking scientific literature, insufficient level of knowledge of English for acquaintance with bases of Cochrain library and scientific articles concerns to the first. To the second — domination of the concept «a pathological craving», considering an criving as a psychotic syndrome (delusion) and use antipsychotics for its treatment.

Keywords: therapy of addictive disorders, dependence syndrome, evidence-based medicine.

Анализ современного положения в области лечения болезней зависимости в Российской Федерации демонстрирует существенное расхождение между рутинной, основанной на клиническом опыте врачей практикой, и требованиями к выбору терапии в соответствии с принципами доказательной медицины [1—4]. Отстаивается точка зрения о том, что существующая клиническая практика важнее принципов научной обоснованности и что косвенные аргументы убедительнее объективных данных, полученных в результате исследований: «лечебная практика, в конечном счете, неизбежно отметает все бесполезное и вредное» [5]. Сторонники приоритета клинического опыта врача не доверяют рекомендациям, основанным на результатах специальных исследований, но верят в то, что «опытный врач в каждом конкретном случае на основе своего клинического опыта может сделать лучший для больного выбор тактики терапии» [6]. Подобная точка зрения противоречит канонам современной медицины, в которых юридически закреплено положение о том, что следование принципам научной (доказательной) медицины является обязательным элементом врачебной деятельности, направленной на соблюдение прав пациентов на эффективное и безопасное лечение [7]. В Российской Федерации организация специализированной медицинской помощи осуществляется в соответствии с видами и стандартами, которые устанавливаются Министерством здравоохранения РФ. Национальный стандарт РФ ГОСТ 52600—2006 «Протоколы ведения больных. Общие положения»[1] определяет виды, объем и индикаторы качества медицинской помощи гражданам при конкретном заболевании, синдроме или

[1]Приказ Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 5 декабря 2006 г. №288-ст.

[2]Приказ Минздрава РФ №311 от 6 августа 1999 г.

e-mail: mend@tbit.ru

© В.Д. Менделевич, 2015

клинической ситуации. В нем указаны строгие правила включения тех или иных методов и средств в стандарты (протоколы). В частности отмечается, что «для обоснования включения в протокол методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации должны быть использованы результаты научных исследований. При включении в протокол конкретной медицинской технологии в нем должен указываться уровень убедительности доказательств согласно унифицированной шкале оценки и целесообразность применения данной медицинской технологии». Таким образом, действующие нормативные документы прямо указывают на необходимость и обязательность включения в стандарты (протоколы) лечения только тех методов и лекарственных средств, которые удовлетворяют требованиям научной доказательности. В приказе Минздрава РФ «Модели диагностики и лечения психических и поведенческих расстройств»[2] отмечено, что «понятие медицинского стандарта в области психиатрической помощи, связано с обеспечением качества, при этом предполагается, что качество определяется как степень соответствия стандарту».

В настоящее время в отечественном здравоохранении проходит этап подготовки и внедрения Национальных клинических протоколов, которые должны явиться методологической основой для выбора врачом тактики лечения. Не обошел этот процесс и наркологию. В частности, в 2014 г. экспертами были разработаны клинические протоколы по терапии синдрома отмены, синдрома зависимости, острой интоксикации, амнестического синдрома и психотических расстройств вследствие употребления психически активных веществ (ПАВ) [8]. В преамбуле к каждому из них присутствует фраза о том, что доказательной базой являются публикации, вошедшие в Кохрейновскую библиотеку. Однако в реальности в Национальные клинические протоколы внесены лекарственные средства (препараты), эффективность которых не подтверждена научными исследованиями (метаанализами и систематическими обзорами). При этом выбор препаратов основан исключительно на неверифицированном клиническом опыте разработчиков протоколов. Опубликованные клинические протоколы игнорируют международный опыт и известные публикации в ведущих профильных журналах, делая упор на клинических наблюдениях разработчиков, не прошедших серьезного научного рецензирования в научном сообществе. Этот парадокс нуждается в осмыслении, в выявлении объективных и субъективных причин подобного явления. Данная статья посвящена анализу причин игнорирования российскими учеными-наркологами принципов доказательной медицины на примере разработанных Национальных клинических протоколов по лечению синдрома зависимости.

Известно, что для купирования синдрома зависимости в мировой наркологии применяются антагонисты и агонисты опиоидных рецепторов и некоторые иные специфические лекарственные средства, широко представленные и проанализированные в базах данных Кохрейновской библиотеки и соответствующих публикациях [9—17]. Признается, что необходимость в использовании арсенала психофармакотерапии доказана лишь при обнаружении в клинической картине коморбидных психических расстройств, а психотерапии при доминировании психологической составляющей зависимости и личностных девиаций. При этом отмечается, что психотерапевтическое воздействие сохраняет свое значение, поскольку «современные фармакологические средства не излечивают зависимость, и прекращение лечения часто приводит к возникновению рецидива» [18]. В отечественной наркологии представленный подход отвергается и основной упор делается на применении психофармакотерапии (антипсихотики, антидепрессанты, антиконвульсанты) [5, 8, 19]. Заметим, что метаанализы, опубликованные в Кохрейновской библиотеке [20—22], не подтверждают научную обоснованность выбора российскими специалистами психофармакотерапии как специфической и базовой для лечения синдрома зависимости.

В корректно построенных обзорах, посвященных фармакологическому лечению синдрома зависимости, указывается, что выбор терапии могут определять особенности аддиктивного влечения. Так, влечение к ПАВ, связанное с негативным подкреплением, предполагает использование полных и парциальных агонистов опиоидных рецепторов, а влечение, ориентированное на положительное подкрепление, переносит акцент антикрейвинговой терапии на такие препараты, как налтрексон и акампросат [18, 23]. Исследуя особенности аддиктивного влечения при алкогольной зависимости, W. Ooteman и соавт. [24] установили, что акампросат влияет в основном на автономную физиологическую реактивность, а налтрексон на субъективное восприятие влечения. Отечественные же ученые [19], основываясь лишь на гипотетических допущениях, утверждают, что «зарубежные данные не дают оснований для радужных надежд» использования антагонистов опиоидных рецепторов, к примеру, акампросата.

Исследования, построенные в соответствии с принципами доказательной медицины, показывают, что лечение синдрома зависимости может быть непосредственно направлено на купирование влечения к ПАВ [25—27]. Доказаны соответствующие эффекты бупренорфина и метадона для опиоидной зависимости [28], акампросата и налтрексона для алкогольной зависимости [29—31], бупропиона, никотинового пластыря и вареиклина для зависимости от табака [32, 33].

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 [29]. Другим подходом является условно-рефлекторная терапия, при которой повторное воздействие ключевых стимулов сопровождается постепенным угасанием влечения в связи с отсутствием положительного подкрепления [34]. Несмотря на то что психотерапевтические интервенции остаются традиционной и широко распространенной практикой лечебного процесса при синдроме зависимости от алкоголя, их применение также не показало высокой эффективности [35, 36].

Особо следует остановиться на широком использовании отечественными наркологами в терапии синдрома зависимости нейролептиков (антипсихотики) [4, 5, 8, 19]. Это происходит несмотря на то что в научной литературе нет убедительных данных об эффективности и безопасности применения антипсихотических средств в терапии синдрома зависимости [21, 22]. Так, в 13 рандомизированных исследованиях с двойным слепым плацебо-контролем, в которые были включены 1593 пациента, оценивалась эффективность амисульприда, арипипразола, флюпентиксола деконоата, оланзапина, кветиапина, тиаприда и было установлено, что перечисленные средства не приводят к абстиненции и не купируют влечение к алкоголю у больных. На этом основании авторами [21] был сделан вывод, что «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 ремиссии, и чревато серьезными побочными эффектами, создающими угрозу здоровью пациентов. Показанием для включения в схемы лечения наркологических заболеваний антипсихотиков может являться коморбидная психотическая симптоматика или психозы, вызванные употреблением ПАВ [22]. В двойном слепом контролируемом рандомизированном исследовании [37] при лечении пациентов с опиоидной зависимостью не была подтверждена эффективность галоперидола. Не было также обнаружено уменьшения эйфоризирующего действия метамфетаминов на фоне приема галоперидола и респиридона [37]. В последних метааналитических обзорах [38], посвященных применению атипичных нейролептиков не по прямым показаниям, отмечается отсутствие данных, подтверждающих эффективность их использования при злоупотреблении ПАВ.

За последние два десятилетия во многих доказательных исследованиях [40—46] были изучены также терапевтические эффекты антидепрессантов. 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 [43]. Антидепрессанты группы СИОЗС косвенным образом улучшали результаты лечения при коморбидном алкоголизме у депрессивных больных, не влияя на алкогольную зависимость per se [42]. В мультицентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании эффективность сертралина у больных алкоголизмом с симптомами большого депрессивного расстройства подтвердить не удалось [41]. Несмотря на то что прием сертралина сопровождался уменьшением симптомов депрессии и снижением интенсивности алкоголизации достоверных различий с контрольной группой, получавших плацебо, не обнаружилось. Целесообразность назначения флуоксетина реципиентам программ заместительного лечения метадоном, зависимым от кокаина с целью снижения интенсивности его употребления, подтвердить также не удалось [46]. 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 [45]. Было установлено, что их назначение оправдано лишь наличием сопутствующих депрессивных расстройств, при этом преимуществ ингибиторов обратного захвата серотонина перед трициклическими антидепрессантами выявлено не было. Тем не менее разработчики Национальных протоколов по терапии не соглашаются с приведенными фактами и продолжают настаивать на включении антидепрессантов в терапевтические схемы купирования синдрома зависимости, поскольку, с их точки зрения, »эффект редукции влечения к ПАВ возникает уже в первые несколько дней приема антидепрессантов, задолго до того, как развивается их антидепрессивное действие» [8].

Наименее изученным остается вопрос об эффектах антиконвульсантов (карбамазепин, габапентин, ламотриджин, топирамат) [47—51]. Данные одного из метаанализов [52] по применению топирамата для лечения алкогольной зависимости показали, что его использование дает возможность уменьшить общее число дней тяжелого пьянства и соответственно увеличить число дней воздержания. При метамфетаминовой зависимости топирамат уменьшает интенсивность наркотизации и снижает возникновение рецидивов [53]. Данные, полученные в другом метаанализе [47], показали, что топирамат

эффективен в основном при алкоголизме, в то время как при других видах зависимости достоверных данных об его эффективности получить не удалось. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании [49] габапентин в дозе 1800 мг оказался эффективным в терапии алкогольной зависимости и профилактике рецидивов. В исследовании Z. Pavlovic [51] была установлена эффективность ламотриджина при кокаиновой зависимости. Российскими наркологами антиконвульсанты рассматриваются как одна из основных групп психофармакологических средств для купирования влечения к ПАВ [8].

В доказательных исследования получены данные о том, что результативность психотерапевтических вмешательств при наркологических заболеваниях (широко применяемых в РФ) колеблется от средне-низкой 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 [54]. Как показал анализ 59 исследований 13 342 пациентов с синдромом зависимости [55], использование мотивационного интервью по сравнению с контролем (без психологических интервенций) снижало интенсивность злоупотребления ПАВ, однако на отдаленных этапах лечения различия не были достоверными. Эффективность психосоциальных интервенций при кокаиновой зависимости и аддикции от амфетаминов у 3663 пациентов в 27 исследованиях оказалась ограниченной только периодом оказания психологической помощи [56].

В связи с представленными выше данными возникает вопрос, почему отечественные наркологи их не учитывают и продолжают настаивать на включении психофармакологических средств в Национальные клинические протоколы?

Представляется, что для этого существуют объективные и субъективные причины. К объективным можно причислить — отсутствие доступной отечественным врачам соответствующей русскоязычной научной литературы, недостаточный уровень знаний английского языка для ознакомления с базами Кохрейновской библиотеки и текстами аналитических научных статей, т.е. отечественные врачи не обладают всей полнотой необходимой научной информации. К субъективным следует отнести существование и доминирование не имеющей научного подтверждения концепции (гипотеза) «патологического влечения к ПАВ», рассматривающей влечение к ПАВ как психотический синдром и в связи с этим определяющей выбор антипсихотиков для его лечения [5, 19]. Кроме того, в российской наркологии отсутствует традиция доверять доказательным исследованиям вообще, а зарубежным, в особенности. Более того, некоторые врачи убеждены, что фармкомпании «проплачивают публикацию выгодных им данных о действии лекарств» и предоставляют необъективную информацию [57].

Таким образом, противостояние между подходами, основанными на принципах доказательной медицины, с одной стороны, и на рутинном клиническом опыте, с другой, носит в отечественной наркологии глубинный характер [58, 59]. Для его искоренения требуется, во-первых, открытие доступа практикующим врачам к публикациям русскоязычных версий профильной базы данных Кохрейновской библиотеки, во-вторых, проведение широкой дискуссии с привлечение психиатрического сообщества по вопросу ошибочности доминирующей в отечественной наркологии психопатологической концепции «патологического влечения» и ее пересмотра, в-третьих, включение в Национальные клинические протоколы только тех лекарственных препаратов, эффективность и безопасность которых подтверждена корректными научными исследованиями и метаанализами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Крупицкий Е.М., Борцов А.В. *Принципы доказательной медицины в аддиктологии.* Руководство по аддиктологии. СПб.: Речь; 2007;140-150.
2. Менделевич В.Д. Парадоксальность принципов современной российской наркологии. *Российский психиатрический журнал.* 2004;6:24-29.
3. Менделевич В.Д. Отечественная психопатологическая концепция патологического влечения к наркотикам как научный казус. *Неврологический вестник*. 2012;3:3-11.
4. Сиволап Ю.П. О применении психотропных средств в наркологии. *Наркология*. 2012;2:81-83.
5. Альтшулер В.Б. Психофармакотерапия патологического влечения к психоактивным веществам на перекрестье разных мнений. *Вопросы наркологии*. 2012;5:96-105.
6. Мартынихин И.А. Клинический подход и доказательная медицина. Часть 1. Столкновение парадигм. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2012;6.
7. Мосолов С.Н. *Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина — клинической практике)*. М. 2012;1080.
8. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома зависимости. http://www.nncn.ru/11_26.html
9. 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;(10):CD004147.
10. Krupitsky E, Nunes EV, Ling W et al. Injectable extended-release naltrexone for opioid dependence: a double-blind, placebo-controlled, multicentre randomised trial. *The Lancet.* 2011;9776:1506-1513.
11. Mattick RP, Breen C, Kimber J et al. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Da-*

tabase of Systematic Reviews. 2014;2:CD002207. doi: 10.1002/14651858.CD002207.pub4.

12. Minozzi S, Amato L, Vecchi S et al. Oral naltrexone maintenance treatment for opioid dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2011; 4: CD001333. doi: 10.1002/14651858.CD001333.pub4.
13. O'Brien C. Review. Evidence-based treatments of addiction. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2008;363:3277-3286.
14. Rahimi-Movaghar A, Amin-Esmaeili M, Hefazi M et al. Pharmacological therapies for maintenance treatments of opium dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2013;1:CD007775. doi: 10.1002/14651858.CD007775.pub2.
15. Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S et al. Opioid antagonists for alcohol dependence. Cochrane Drugs and Alcohol GroupPublished Online: 8 DEC. 2010; Assessed as up-to-date: 8 OCT 2010.
16. Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S et al. Acamprosate for alcohol dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2010;9:CD004332. doi: 10.1002/14651858.CD004332.pub2.
17. Skinner MD, Lahmek P, Pham H et al. Disulfiram efficacy in the treatment of alcohol dependence: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(2):87366.
18. O'Brien CP. Anticraving medications for relapse prevention: A possible new class of psychoactive medications. *American Journal of Psychiatry.* 2005;162:(8):1423-1431.
19. Гофман А.Г. *Проблемы наркологии.* Рецензия на книгу В.Д. Менделевича и М.Л. Зобина «Аддиктивное влечение». Наркология. 2013;1:90-98.
20. Amato L, Minozzi S, Pani PP et al. Antipsychotic medications for cocaine dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2007;3:CD006306. doi: 10.1002/14651858.CD006306.pub2.
21. 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;74(12):1169-1180.
22. 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;74(7):642-654.
23. Addolorato G, Leggio L, Abenavoli L et al. Neurobiochemical and clinical aspects of craving in alcohol addiction: A review. *Addict Behav.* 2005;30:209-224.
24. Ooteman W, Koeter MW, Verheul R et al. The effect of naltrexone and acamprosate on cue-induced craving, autonomic nervous system and neuroendocrine reactions to alcohol-related cues in alcoholics. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2007;17:558-566.
25. Eissenberg T. Measuring the emergence of tobacco dependence: the contribution of negative reinforcement models. *Addiction.* 2004;99(suppl 1):5-29.
26. Fareed A, Vayalapalli S, Casarella J et al. Heroin anticraving medications: a systematic review. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2010;36:332-341.
27. Heilig M, Egli M. Pharmacological treatment of alcohol dependence: target symptoms and target mechanisms. *Pharmacol Ther.* 2006;111:855-876.
28. Greenwald MK, Schuh KJ, Hopper J et al. Effects of buprenorphine sublingual tablet maintenance on opioid drug-seeking behavior by humans. *Psychopharmacology.* 2002;160:344-352.
29. Anton RF, 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;295:2003-2017.
30. Chick J, Anton R, Checinski K et al. A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of naltrexone in the treatment of alcohol dependence or abuse. *Alcohol Alcohol.* 2000;35:587-593.
31. Chick J, Howlett H, Morgan MY 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;35:176-187.
32. Durcan MJ, Deener G, White J et al. The effect of bupropion sustained-release on cigarette craving after smoking cessation. *Clin Ther.* 2002;24:540-551.
33. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA et al. Efficacy of varenicline, an alpha-4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc.* 2006;296:56-63.
34. Conklin CA, Tiffany ST. Applying extinction research and theory to cue-exposure addiction treatments. *Addiction.* 2002;97:155-167.
35. 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;11:CD009269. doi: 10.1002/14651858.CD009269.pub2.
36. McQueen J, Howe TE, Allan L et al. Brief interventions for heavy alcohol users admitted to general hospital wards. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;3:CD005191.
37. Wachtel SR, Ortengren A, de Wit H. The effects of acute haloperidol or risperidone on subjective responses to methamphetamine in healthy volunteers. *Drug Alcohol Depend.* 2002;68:23-33.
38. Maglione M, Maher AR, 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. HHSA290-2007-10062-1.) Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. September 2011.
39. Maher AR, Theodore G. Summary of the comparative effectiveness review on off-label use of atypical antipsychotics. *J Manag Care Pharm.* 2012;18(5 suppl B):1-20.
40. Farren CK, Scimeca M, Wu R, Malley SO. A double-blind, placebo-controlled study of sertraline with naltrexone for alcohol dependence. *Drug Alcohol Depend.* 2009;99(1-3):317-321.
41. Kranzler HR, Mueller T, Cornelius J et al. Sertraline treatment of co-occurring alcohol dependence and major depression. *J Clin Psychopharmacol.* 2006;26(1):13-20.
42. Mann K. Pharmacotherapy of alcohol dependence: a review of the clinical data. *CNS Drugs.* 2004;18(8):485-504.
43. Nunes EV, Quitkin FM, Donovan SJ et al. Imipramine treatment of opiate-dependent patients with depressive disorders. A placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry.* 1998;55(2):153-160.
44. Pettinati HM. Antidepressant treatment of co-occurring depression and alcohol dependence. *Biol Psychiatry.* 2004;56(10):785-792.
45. 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;78(1):1-22.
46. Winstanley EL, Bigelow GE, 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;40(3):255-264.
47. Cohen J, Dervaux A, Laqueille X. Topiramate in substance-related and addictive disorders. *Presse Med.* 2014;11.
48. Geisler BP, Ghosh A. Gabapentin treatment for alcohol dependence. *JAMA Intern Med.* 2014;174(7):1201.
49. Mason BJ, Quello S, Goodell V et al. Gabapentin treatment for alcohol dependence: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2014;174(1):70-77.
50. Pani PP, 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.
51. Pavlovic Z. Lamotrigine reduces craving and depressive symptoms in cocaine dependence. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2011;23(1):32.
52. 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;38(1):8-12.
53. Elkashef A, Kahn R, Yu E et al. Topiramate for the treatment of methamphetamine addiction: a multi-center placebo-controlled trial. *Addiction.* 2012; 107(7):1297-1306.
54. Dutra L, Stathopoulou G, Basden SL et al. A meta-analytic review of psychosocial interventions for substance use disorders. *Am J Psychiatry.* 2008;165(2):179-187.
55. Smedslund G, Berg RC, Hammerstrøm KT et al. Motivational interviewing for substance abuse. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2011;5:CD008063. doi: 10.1002/14651858.CD008063.pub2.
56. Knapp WP, Soares B, Farrell M et al. Psychosocial interventions for cocaine and psychostimulant amphetamines related disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2007;3:CD003023. doi: 10.1002/14651858.CD003023.pub2.
57. Mendelevich VD. Bioethical differences between drug addiction treatment professionals inside and outside the Russian Federation. *Harm Reduction Journal.* 2011;8:15.
58. Зобин М.Л. *Теоретические модели аддиктивного влечения: связь с механизмами зависимости и лечением.* Часть I. Неврологический вестник. 2011;3:44-54.
59. Менделевич В.Д., Зобин М.Л. *Аддиктивное влечение.* М.: МЕДпресс-информ. 2012;264.