

Лечение расстройств, связанных с употреблением алкоголя, у пациентов с алкогольной болезнью печени

Giovanni Addolorato^{1,*}, Antonio Mirijello^{1,2}, Pablo Barrio³, Antoni Gual^{3,*}

¹ Alcohol Use Disorders Unit, Department of Internal Medicine, Gastroenterology and Hepatology, Catholic University of Rome, Italy; ² Department of Medical Sciences, IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza Hospital, San Giovanni Rotondo, FG, Italy; ³ Department of Psychiatry, Neurosciences Institute, Hospital Clinic, IDIBAPS, Barcelona, Spain

Реферат

Злоупотребление алкоголем — одна из ведущих причин заболеваемости и инвалидности почти во всех европейских странах. Наиболее распространенное из связанных с алкоголем заболеваний — алкогольная болезнь печени (АБП). В настоящее время в западном мире алкоголь — самая частая причина цирроза печени. Основа лечения АБП — полный отказ от алкоголя и предупреждение рецидивов злоупотребления им. Без прекращения потребления алкоголя медикаментозное и хирургическое лечение АБП малоэффективны.

Данный обзор представляет собой последовательное изложение современных методов лечения расстройств, связанных с употреблением алкоголя, с особым акцентом на лечение расстройств, осложненных АБП. Рассматриваются лечение на уровне неспециализированной медицинской помощи, психосоциальные и фармакологические вмешательства, их возможности и ограничения. Обсуждаются также оптимальная организа-

ция лечения при далеко зашедшем поражении печени и показания к ее трансплантации.

© 2016 European Association for the Study of the Liver.

Медико-социальное бремя

Потребление алкоголя — одна из 5 ведущих причин заболеваемости и инвалидности почти во всех европейских странах [1] и 3-я по частоте предотвратимая причина смерти в США [2]. С потреблением алкоголя связано приблизительно 5,9 % общемировой смертности [3], 2,5 млн смертей в год [4, 5]. Употреблением алкоголя и связанными с ним расстройствами, в частности алкогольной зависимостью, обусловлено 5,5 % общемирового бремени болезней и 4,6 % лет, скорректированных по нетрудоспособности (DALY). В Европе самая высокая в мире относительная частота связанных с потреблением алкоголя смертей и DALY [3], но имеется разброс этих показателей между европейскими странами. Связанная с потреблением алкоголя смертность зависит от социально-экономических факторов (уровня образования, профессиональной группы, дохода) и типа потребления (запойного или ежедневного) [6]. В целом уровень связанной с потреблением алкоголя смертности находится в обратной зависимости от уровня образования и квалификации труда [6]. Среди северовосточных европейских стран наибольшая зависимость от социального статуса наблюдается в Финляндии и Дании. В Восточной Европе (Венгрия, Литва и Эстония) наибольшая смертность, связанная с потреблением алкоголя, имеет место в группах с низким социально-экономическим статусом [6]. В Великобритании с 1970 г. связанная с потреблением алкоголя смертность резко (400–500 %) увеличилась [7].

В основном связанная с потреблением алкоголя смертность обусловлена дорожно-транспортными происшествиями, травмами и насилием [8], в то же время длительное злоупотребление алкоголем приводит к органам поражения, в частности к алкогольной болезни печени (АБП) [9]. В западном мире алкоголь — самая распростра-

Ключевые слова: алкоголизм, алкогольная болезнь печени, медикаментозная терапия, расстройства, связанные с употреблением алкоголя, цирроз печени, психосоциальные вмешательства, трансплантация печени.

Получено 3 февраля 2016 г.; получено с поправками 24 марта 2016 г.; принято в печать 25 апреля 2016 г.

* Авторы, ответственные за переписку. Адреса: Department of Internal medicine, Gastroenterology and Hepatology, Catholic University of Rome, Gemelli Hospital, Igo Gemelli, 8 - 00168 Rome, Italy. Tel.: +39 06 3015 5650; fax: +39 06 3550 2775 (G. Addolorato), или Addictions Unit, Psychiatry Department, Neurosciences Institute, Hospital Clinic, IDIBAPS, Barcelona, Spain. Tel.: +34 932275400x3167 (A. Gual).

E-mail: giovanni.addolorato@unicatt.it (G. Addolorato), TGUAL@clinic.cat (A. Gual).

Сокращения: ААС — алкогольный абстинентный синдром; АБП — алкогольная болезнь печени; ВОП — врачи общей практики; ГАМК — гамма-аминомасляная кислота; РКИ — рандомизированное контролируемое исследование; РСВА — расстройства, связанные с употреблением алкоголя; ТП — трансплантация печени.

енная причина цирроза печени [5]. Среди всех случаев цирроза в Европе и Северной Америке алкогольный цирроз составляет 60 % [3]. Резкое повышение смертности от терминальной стадии цирроза в некоторых европейских странах за последние десятилетия связано в основном с ростом потребления алкоголя [7, 10].

АБП — главное соматическое осложнение злоупотребления алкоголем [5, 9, 11], включающее широкий спектр вызванной алкоголем патологии печени — от стеатоза и алкогольного стеатогепатита до прогрессирующего фиброза, цирроза и гепатоцеллюлярного рака [9]. Фенотип поражения печени зависит от объема, продолжительности и типа потребления алкоголя. Развитие и прогрессирование АБП определяются непосредственным токсическим действием алкоголя, типом потребления (эпизодическое, запойное, постоянное), его продолжительностью и объемом [4, 9], наличием сопутствующих вирусных гепатитов и других заболеваний, взаимодействием с индивидуальными факторами организма (например, кишечной микробиотой), полом, генетическими факторами и характером питания [12–19].

Злоупотребление алкоголем и алкогольная зависимость

Термином «расстройства, связанные с употреблением алкоголя» (PCYA) в настоящее время обозначают превосходящее безопасный уровень потребление алкоголя, подразделяя его на тяжелую (алкогольную зависимость) и легкую или умеренную степени (злоупотребление алкоголем). В целом в Европе и США PCYA страдает около 10 % населения [11].

Более точной является градация PCYA по степени тяжести. Существуют формы непрогрессирующего, перемежающегося [20], как наиболее тяжелую рассматривают конечную стадию его прогрессирования — алкоголизм. PCYA начинается с обычного потребления, прогрессирует до рискованного и опасного, а затем переходит в конечную стадию полной алкогольной зависимости.

Накоплено большое количество научных данных, свидетельствующих о том, что тяжелое PCYA — хроническое заболевание с рецидивирующе-ремиттирующим течением [20]. Его природа многофакторна, в ее основе — взаимодействие комплекса генетических и средовых факторов. Близнецовые [21] и общегеномные исследования показали, что генетические факторы играют важную или относительно важную роль в этиологии алкогольных расстройств [22].

Даже легкие стадии PCYA несут тяжелые последствия для самих больных и для общества. В действительности главное социальное бремя связано со злоупотреблением алкоголем, т. е. стадией, предшествующей зависимости [23]. Следовательно, объектом усилий здравоохранения и медицинских работников должны быть люди, у которых потребление алкоголя близко к опасному пределу или превысило его, но еще не достигло стадии алкогольной зависимости. Такой подход разумен по двум причинам: во-первых, эти люди уже находятся в зоне риска последствий злоупотребления алкоголем (психических и соматических, в т. ч. АБП) или уже страдают ими; во-вторых, лечение PCYA на ранних стадиях предотвратит его прогрессирование и связанные с ним органические поражения. Кроме того, оно более эффективно с экономической точки зрения. Таковы основные положения концепции скрининга и краткого вмешательства — стратегии, направленной на частичный отказ от установки на лечение PCYA в стадии зависимости, вследствие которой лечение получают только страдающие тяжелым расстройством. Эффективность стратегии скрининга и краткого вмешательства подтверждена несколькими систематическими обзорами и метаанализами [24–26]. Авторы большинства официальных рекомендаций являются сторонниками скрининга и краткого вмешательства в учреждениях неспециализированной медицинской помощи [27, 28]. Точные пределы уровня безопасного, рискованного и опасного потребления алкоголя в разных рекомендациях и разных странах могут не совпадать, но количественные показатели, важные для их установления, известны (табл. 1).

Таблица 1. Основные количественные показатели потребления алкоголя

Показатель	Мера количественной оценки	Примеры*
Объем (обычно выражают объемом этилового спирта в 1 мл)	Объемный процент (% от всего объема напитка) Легко поддается переводу в граммы	4,5% пиво: объем этилового спирта равен 4,5 % объема напитка 13% вино: объем этилового спирта равен 13 % объема напитка
Граммы	Количество чистого этилового спирта 1 г = объем (в мл) × 0,8 × объемный процент этилового спирта / 1000	250 мл 4,5% пива: 9 г 75 мл 13% вина: 7,8 г 750 мл (1 бутылка) 13% вина: 78 г
Единица алкоголя (используется в основном в Великобритании)	10 мл чистого этилового спирта 8 г чистого этилового спирта	250 мл 4,5% пива: 1 единица 75 мл 13% вина: 1 единица 750 мл (1 бутылка) 13% вина: 10 единиц
Стандартная доза алкоголя (то же, что единица алкоголя, но используется в основном вне Великобритании)	Зависит от страны. 10 г: ВОЗ, Австралия, Австрия, Франция, Венгрия, Греция, Ирландия, Новая Зеландия, Польша, Испания, Нидерланды 11 г: Финляндия 12 г: Дания, ЮАР, Италия, Швейцария, Германия 14 г: США, Канада, Португалия 20 г: Япония	250 мл 4,5% пива: приблизительно 1 стандартная доза 75 мл 13% вина: приблизительно 1 стандартная доза 750 мл (1 бутылка) 13% вина: 4–8 стандартных доз в зависимости от принятого в стране стандарта

* Перевод обычно неточен, но достаточен для приблизительной оценки потребления.

Обзор

Систематический скрининг позволит врачам первичного звена медицинской помощи выявлять и лечить легкие и умеренные формы РСУА, а страдающих тяжелыми формами — направлять для лечения к специалистам. Основные положения концепции скрининга и краткого вмешательства в настоящее время обозначают акронимом SBIRT (screening, brief intervention, referral to treatment). Однако хорошо известно, что лечение получает лишь малая доля страдающих РСУА [29]. По данным последнего европейского исследования, РСУА страдает 9 % пациентов первичного звена медицинской помощи, но диагностируется оно только у 5 %, а лечение назначается только 1 %. Эту ситуацию характеризуют как «двойной провал» в терапии [29].

Идея воспрепятствовать этому «провалу» лечением РСУА на уровне первичного звена медицинской помощи, как других хронических заболеваний, выдвинута много лет назад [30], но ее осуществление столкнулось с явными трудностями. Необходимость направить больного к специалисту или назначить ему лечение по поводу РСУА не всегда очевидна. Тем не менее к доводам в пользу эффективности лечения алкогольной зависимости, как и других хронических заболеваний, на уровне первичного звена медицинской помощи стали прислушиваться. К такому выводу приходят врачи-специалисты, в частности гепатологи, которые постоянно сталкиваются с АБП — наиболее распространенным соматическим осложнением РСУА.

Цель данного обзора — краткое изложение современных методов лечения РСУА и АБП, особенно у больных АБП. В обзоре обобщена информация, полученная в базах данных PubMed, Scopus и Web of Knowledge путем поиска по ключевым словам: алкоголь, злоупотребление алкоголем, алкогольная зависимость, РСУА, рискованный уровень потребления алкоголя, опасный уровень потребления алкоголя, пограничный уровень потребления алкоголя, АБП, цирроз печени, стеатогепатоз, алкогольный гепатит, абстинентный алкогольный синдром, трансплантация печени.

Лечение

Основа лечения РСУА при АБП — достижение и поддержание отказа от алкоголя. При его продолжающемся потреблении консервативные и хирургические методы лечения АБП малоэффективны [12, 31]. Потребление алкоголя — главный фактор риска прогрессирования поражения печени и возникновения его осложнений [31, 32].

Основное положение

При РСУА с поражением печени необходимо полное воздержание от алкоголя.

Лечение РСУА в условиях первичного звена медицинской помощи

Опыт показывает, что врачи общей практики (ВОП, семейные врачи) могут эффективно лечить РСУА, опираясь на

концепцию SBIRT, но используется эта концепция слабо [33]. Ее воплощение состоит в поощрении ВОП к выявлению и консультированию лиц, злоупотребляющих алкоголем. Как и при других хронических заболеваниях, роль ВОП состоит в медицинском просвещении, поддержании у больных приверженности к лечению и проведении медикаментозной терапии. Консультирование рекомендуется пациентам, превышающим безопасный уровень потребления алкоголя. Оно направлено в первую очередь на повышение эффективности лечения, а не на профилактику, так что участие врача более чем уместно.

Первое крупное рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) COMBINE выявило не только клиническую [34], но и экономическую эффективность такого подхода [35]. Эффективность проводимого ВОП лечения была выше, чем самого по себе поведенческого вмешательства. Сочетание консервативного лечения с налтрексоном или акампросатом показало отличные результаты с благоприятным клиническим исходом у 6–7 больных, нуждающихся в лечении, что свидетельствует в пользу концепции лечения РСУА, подобно другим хроническим заболеваниям (например, депрессии [36] или сахарного диабета 2-го типа [37]), в условиях первичного звена медицинской помощи как уместной и доступной стратегии.

Больные с алкогольной зависимостью в большинстве своем обращаются в медицинские учреждения не для лечения алкоголизма, а по другим поводам [29]. Следовательно, стратегия оказания им помощи в учреждениях первичного звена имеет преимущества и такую помощь они должны получать. Точно так же, как при легкой и умеренной артериальной гипертензии, она может состоять в назначении лекарственных средств, кратком вмешательстве и, при необходимости, направлении к специалисту. Такой подход соответствует современной тенденции интегрировать лечение наркологических расстройств в общую врачебную практику. Это позволит избежать стигматизации больных, предотвратив ложное деление на алкоголиков и неалкоголиков и признав правомерность многосторонней оценки.

Психосоциальные вмешательства при РСУА

Наиболее эффективно при алкоголизме сочетание психосоциальных вмешательств с медикаментозной терапией [38]. Большинство современных официальных рекомендаций рассматривает психосоциальный подход как основу терапии РСУА во всех случаях. Эффективность перечисленных ниже методов психосоциальных вмешательств при алкогольной зависимости подтверждена.

Мотивирующее интервьюирование [39–41] — пациент-ориентированный метод усиления мотивации к изменению путем осознания и разрешения двойственного отношения к собственной алкогольной зависимости (табл. 2). Когнитивная поведенческая терапия [42] — структурированная целенаправленная форма психотерапии, обучающая пациентов осмысливать процесс своего поведения. Повышение когнитивного осознания сочетается с приемами, помогающими пациенту выработать новые адаптирующие пути поведения и изменить свою социальную среду, что, в свою очередь, приводит к изменению

Таблица 2. Мотивирующее интервьюирование: основные характеристики

	Определение	Компоненты
Настрой	Основополагающие ценности практики мотивирующего интервьюирования	Партнерские отношения — сотрудничество с пациентом. Принятие — ориентировка на цели пациента как основной источник выбора рекомендаций. Сопереживание — активное поощрение благоприятных стремлений. Ответная реакция — предоставление пациенту возможности вербализовать ощущение необходимости перемены
Методы	Последовательные и иногда перекрывающиеся друг друга центральные процессы и фазы, из которых складывается мотивирующее интервьюирование	Вовлечение — установление направленной на сотрудничество связи с пациентом. Направленное внимание — проявление заинтересованности в беседе с пациентом. Ответная реакция — выяснения собственных мотиваций пациента и его способности изменить поведение. Планирование — принятие обязательств и формулирование плана действий
Основные навыки интервьюирования	Основополагающие навыки общения, необходимые для поддержания непрерывности беседы	Открытые вопросы — вопросы, предполагающие развернутый, обдуманый ответ. Создание позитивного настроения — акцентуация возможностей изменения в лучшую сторону, особенно собственных возможностей пациента. Рефлексивное слушание — основополагающий навык, который состоит в сосредоточении внимания на рассказываемой пациентом истории и приемах уточнения истинного смысла его рассказа. Подведение итогов — краткое изложение обсужденного вместе с пациентом, направленное на продолжение беседы о возможности изменений к лучшему

мыслей и эмоций. Группы взаимной поддержки [43] — другая форма психосоциального вмешательства, имеющая давние традиции в лечении РСУА и обычно сосредоточивающая усилия на взаимопомощи и поддержке друг друга в стремлении к отказу от потребления алкоголя. Непрерывная поддержка [44, 45] состоит в предложении стимулов, поощряющих воздержание от алкоголя и делающих непривлекательным его употребление. Семейная терапия [46] исходит из того, что страдающий РСУА пациент — часть сообщества, называемого «семьей», члены которого постоянно общаются и взаимодействуют друг с другом, иногда адаптивно, иногда дисфункционально. Семейная терапия осуществляется как помощь семье в преодолении нежелания пациента лечиться и обучение всех членов семьи определенным навыкам, помогающим «подталкивать» пациента к обращению за терапией и принимать оптимальные решения, исходя из ситуации. Сетевая социальная поведенческая терапия [47] объединяет в себе принципы сетевой терапии, супружеской терапии, групповой поддержки и обучения навыкам общения. Ее главная цель — помочь больному обрести поддержку со стороны окружающих в стремлении бросить пить.

Психосоциальные вмешательства при РСУА с АБП

Возможности медикаментозной терапии РСУА при АБП ограничены, а психосоциальные вмешательства как средство его лечения, несомненно, эффективны, следовательно, при АБП они становятся основным средством лечения. Решающую роль в их успешности играет всесторонняя психосоциальная оценка пациента (табл. 3). Страдающих РСУА, осложненным АБП, отличает ряд важных особенностей. Во-первых, у пациентов этой группы АБП может быть не единственным и не самым тяжелым органическим поражением, связанным с алкоголем. Тяжелые, потенциально смертельные осложнения длительного злоупотребления алкоголем приводят к определенным изменениям психологического состояния (опасениям за состояние здоровья, общему психологическому дискомфорту) и даже к ухудшению когнитивных функций органической

Таблица 3. Психосоциальная оценка больных АБП

Тип оценки	Предмет оценки
Психиатрическая оценка	Отсутствие клинически выраженных психических расстройств, способных негативно повлиять на приверженность к лечению, в т. ч. психотических расстройств и расстройств настроения, требующих особого внимания. Отсутствие трудностей адаптации
Наркологическая оценка	Наркологический анамнез (алкогольная зависимость, курение, употребление наркотиков). Необходимость изменения образа жизни и социальной поддержки для стойкого прекращения употребления алкоголя
Оценка социальной поддержки	Адекватность поддержки со стороны медицинских работников, к которым обращается пациент, особенно в период лечения. Возможности образовательной работы с членами семьи пациента и/или его вовлечения в сеть поддержки
Оценка когнитивных функций	Способность соблюдать режим комплексной медикаментозной и поведенческой терапии и своевременно посещать врачей и других специалистов для наблюдения и лабораторных исследований. Способность понять сущность процедуры трансплантации и посттрансплантационной терапии

природы, что отражается на эффективности психосоциальной терапии. Следует отметить, что больных с подобными изменениями редко включают в клинические исследования методов лечения РСУА. Тем не менее оправданность, приемлемость и эффективность психосоциальных вмешательств у данной группы больных подтверждаются многими исследователями, например Georgiou et al. [48], проводившими социальную поведенческую (1 ч) и сетевую терапию 20 кандидатам на ортотопическую трансплантацию печени в рамках обычной их подготовки к операции в трансплантологическом отделении. Больные одобряли психосоциальные вмешательства и

Обзор

охотно участвовали в них. На основе своих наблюдений авторы пришли к заключению, что психосоциальные вмешательства — ценное средство поддержания мотивации у больных этой группы. Более поздние исследования подкрепили их выводы. Например, данные Weinrieb et al. [49] подтвердили, что усиливающая мотивацию терапия снижает частоту и объем потребления алкоголя у страдающих РСУА кандидатов на трансплантацию печени.

Однако авторы последнего систематического обзора, уделившие основное внимание психосоциальным вмешательствам при РСУА с хроническим поражением печени [50], не нашли весомых доказательств эффективности какого-либо психосоциального вмешательства как такового в поддержании устойчивого отказа от употребления алкоголя. Тем не менее сочетание когнитивной поведенческой терапии, усиливающей мотивацию терапии и комплексной медицинской помощи оказывало значительное благоприятное действие в отношении отказа от алкоголя и поддержания его устойчивости [51]. Возможно, успех объясняется проведением психотерапевтических вмешательств в условиях первичного звена медицинской помощи. Больные, негативно воспринимавшие необходимость лечения у наркологов, обычно соглашались лечиться у своих семейных врачей, оправдывая это заботой об улучшении состояния здоровья.

Более высокую эффективность терапии РСУА при ее проведении в рамках комплексного лечения у семейных врачей показало несколько исследований [52–54]. Например, Oslin et al. выполнили рандомизированное исследование, в котором 163 пациента с алкогольной зависимостью получали лечение в специализированном центре или на уровне первичного звена медицинской помощи. Во второй группе приверженность к терапии была выше, а частота рецидивов — ниже [53]. O'Toole et al. изучили группу 120 пациентов, одновременно получавших терапию РСУА и кратковременное лечение соматических расстройств. Интегрированное амбулаторное лечение пациенты рассматривали как более приемлемое, чем обычное, и реже прерывали его [52]. Weisner et al. выполнили рандомизированное сравнительное исследование независимой и интегрированной с лечением на уровне неспециализированной медицинской помощи терапии РСУА. Разницы между группами по многим оценочным показателям они не выявили, но частота прекращения потребления алкоголя при интегрированной терапии была выше [54].

С их данными согласуется недавнее исследование у реципиентов печени [55], показавшее, что интеграция лечения алкогольной зависимости в подготовку больных к трансплантации в условиях трансплантационного центра снижает частоту рецидивов РСУА и смертность. Аналогичный эффект интеграции терапии РСУА с лечением соматических расстройств наблюдался и в других специфических группах, например при сочетании опасного уровня потребления алкоголя с гепатитом С [56].

Все это показывает, что интеграция терапии алкогольной зависимости на любой стадии с неспециализированной медицинской помощью может сделать эту терапию значительно более приемлемой для больных и эффективной. Однако проспективных исследований интегрированной помощи, необходимых, чтобы изучить преимущества интеграции и выяснить их, пока нет.

Медикаментозные вмешательства при РСУА

Алкогольный абстинентный синдром

Алкогольный абстинентный синдром (ААС) после прекращения или резкого снижения объема потребления алкоголя испытывает 50 % страдающих РСУА (табл. 4). Тяжелые и умеренные формы ААС требуют медикаментозного лечения [57]. Помимо коррекции водно-электролитного баланса, нормализации уровня глюкозы и применения витаминов, в частности тиамина, «золотой стандарт» медикаментозного лечения ААС включает бензодиазепины, способные предотвратить прогрессирование ААС до тяжелых форм, в т. ч. алкогольного делирия. Наиболее широко, благодаря длительности периода их полувыведения, используют диазепам и хлордиазепоксид, хотя их преимущества по сравнению с другими бензодиазепинами не установлены [57].

Опробование ряда препаратов, не относящихся к бензодиазепинам, в терапии ААС (например, β-блокаторов, α2-агонистов, нейрорептиков и противосудорожных) дало обнадеживающие результаты. Эффективность ГАМКергических препаратов, в частности габапентина [58], оксиквата натрия [59–61] и баклофена [62], при ААС сравнима с таковой бензодиазепинов.

Клиническая картина печеночной энцефалопатии при алкогольном поражении печени может быть сходна с картиной ААС. Большинство бензодиазепинов метаболизируется в печени с образованием активных метаболитов [57]. Лоразепам и оксазепам предпочтительны благодаря короткому периоду полувыведения и отсутствию активных метаболитов. С другой стороны, диазепам (в уменьшенной дозе) вместе со своими активными метаболитами может сгладить симптомы ААС [57].

При ААС на фоне далеко зашедшего алкогольного поражения печени недиазепиновые ГАМКергические препараты предпочтительны, т. к. участие печени в их метаболизме невелико. Учитывая безопасность баклофена для больных с далеко зашедшим поражением печени при РСУА [63], он предпочтителен в терапии ААС у больных этой группы. Однако, чтобы широко рекомендовать применение этих препаратов при ААС, необходимо подтверждение предварительных результатов РКИ.

Основное положение

Сочетание психосоциальных вмешательств с медикаментозной терапией наиболее эффективно предотвращает рецидивы злоупотребления алкоголем.

Профилактика рецидивов

В сочетании с психосоциальными вмешательствами медикаментозная терапия способствует воздержанию, уменьшает объем употребления алкоголя и частоту срывов и рецидивов [64] (табл. 5). Хотя дисульфирам, налтрексон, налмефен и акампрокат одобрены к применению в большинстве стран мира, в лечении алкоголизма опробуют все новые препараты [64].

Первым как препарат для лечения РСУА был одобрен дисульфирам — ингибитор ацетальдегиддегидрогеназы.

Таблица 4. Ведение алкогольного абстинентного синдрома

1. Распознавание симптомов ААС	Симптомы: гиперактивность вегетативной нервной системы, возбуждение, тремор, судороги, бред у больного с диагностированным РСУА или подозрением на него
2. Оценка тяжести ААС	Шкала алкогольного абстинентного синдрома CIWA-Ar
3. Факторы риска тяжелого ААС	Шкала предикторов тяжести алкогольного абстинентного синдрома PAWSS [141]: сумма баллов ≥ 4 указывает на высокий риск тяжелого ААС
Тяжелая АБП — фактор риска тяжелого ААС	
4. Общая и поддерживающая терапия	Коррекция расстройств водно-электролитного баланса и уровня глюкозы Введение витаминов (тиамин парентерально 250 мг/сут)
5. Легкий ААС Сумма баллов CIWA-Ar < 8 или AW < 6	Медикаментозная терапия необязательна Для лечения ААС и предупреждения возврата к употреблению алкоголя рекомендуются небензодиазепиновые препараты
Среднетяжелый ААС Сумма баллов CIWA-Ar 8–15 или AW 6–9	Показана медикаментозная терапия, при низком риске тяжелого ААС — в амбулаторных условиях Сочетание бензодиазепиновых и небензодиазепиновых препаратов (эффект снижения дозы бензодиазепина)
Тяжелый ААС Сумма баллов CIWA-Ar > 15 или AW > 9	Медикаментозная терапия с в/в введением бензодиазепинов, при некупируемом барбитуратами и пропофолом ААС — в условиях блока интенсивной терапии Применение галоперидола при галлюцинациях Применение $\alpha 2$ -агонистов или β -блокаторов при гиперактивности вегетативной нервной системы
Рекомендованные для лечения ААС дозы бензодиазепинов	
Стандартная доза	Диазепам 10 мг 4 раза в сутки (1 день), 5 мг 4 раза в сутки (2 дня) с последующей постепенной отменой
Приблизительное соответствие доз бензодиазепинов для приема внутрь: диазепам 10 мг = лоразепам 1 мг = хлордиазепоксид 30 мг = оксазепам 60 мг	
При далеко зашедшей АБП предпочтительны небензодиазепиновые препараты	
Препарат	Доза
Баклофен	10–20 мг 3 раза в сутки с постепенной отменой за 10 дней
Оксибат натрия	50–100 мг/кг/сут в 3–6 приемов с индивидуальным подбором дозы и последующей постепенной отменой за 10 дней
Габапентин	400 мг 3 раза в сутки 3 дня, 400 мг 2 раза в сутки 1 день, 400 мг 1 раз в сутки 1 день

Таблица 5. Медикаментозная терапия РСУА

Препарат	Дозировка	Механизм действия	Метаболизм	Экскреция	Применение при АБП
Одобрённые FDA для лечения РСУА					
Дисульфирам	250–500 мг ежедневно	Ингибитор ацетальдегиддегидрогеназы	Печеночный	Печеночная	Не показан
Налтрексон	50 мг ежедневно (внутри); 380 мг ежемесячно (внутримышечно)	Антагонист μ - и κ -опиоидных рецепторов	Печеночный	Почечная	Не показан
Налмефен	18 мг, по потребности	Антагонист μ - и δ -опиоидных рецепторов, частичный агонист κ -опиоидного рецептора	Печеночный	Почечная	Нет данных
Акампросат	666 мг 3 раза в сутки	Антагонист рецептора N-метил-D-аспартат	Минимальный	Почечная	Опубликованных данных мало; возможно, применим
Не прошедшие процедуры одобрения FDA как препараты для лечения РСУА					
Оксибат натрия	50 мг/кг/сут	Агонист В-рецептора ГАМК	Печеночный	Печеночная	Опубликованных данных мало; возможно, применим
Топирамат	300 мг 1 раз в сутки	Облегчение передачи А-рецептора ГАМК за счет снижения глутаматергической активности	Печеночный	Почечная	Нет данных; возможно, применим
Ондансетрон	1–16 мкг/кг 2 раза в сутки	Антагонист рецептора 5-HT ₃	Печеночный	Почечная	Нет данных; возможно, применим
Баклофен	10–20 мг 3 раза в сутки	Агонист В-рецептора ГАМК	Минимальный	Почечная	Показан
Габапентин	900–1800 мг 3 раза в сутки	Модулятор перехода ГАМК	Минимальный	Почечная	Нет данных; возможно, применим
Варениклин	2 мг 1 раз в сутки	Частичный агонист никотинового ацетилхолинового рецептора	Минимальный	Почечная	Нет данных; возможно, применим
Метадоксин	500 мг 3 раза в сутки	Усилитель активности ацетальдегиддегидрогеназы	Окисление	Метаболизм	Показан

Обзор

В результате подавления его активности при одновременном приеме дисульфирама и алкоголя возникает так называемый ацетальдегидный синдром — тошнота, рвота, гиперемия кожи с ощущением жара, падение АД, головная боль и диарея. Страх испытать ацетальдегидный синдром должен препятствовать употреблению алкоголя [65]. Результаты РКИ дисульфирама противоречивы. Следует также иметь в виду, что наличие или отсутствие ацетальдегидного синдрома после приема алкоголя нарушает слепой характер рандомизированных исследований. Данные открытых исследований указывают на возможную эффективность дисульфирама как средства лечения РСУА [66]. Однако риск тяжелых побочных эффектов (печеночной недостаточности, нейропатии и психоза) делает его неприменимым при поражении печени, периферической нейропатии и психозе [5, 12, 67].

Налтрексон — антагонист μ - и κ -опиоидных рецепторов. Его действие состоит в подавлении связанного с приемом алкоголя выброса дофамина в центрах удовольствия, ослаблении соответствующих приятных ощущений и, как следствие, угасании мотивации к приему алкоголя (так называемый механизм угасания). Наиболее распространенные побочные эффекты: головная боль, тошнота, диспепсия, анорексия, беспокойство и сонливость. Предикторами действенности налтрексона являются, по-видимому, выраженное пристрастие к алкоголю, наследственная отягощенность алкоголизмом [12] и наличие специфического полиморфизма (*Asn40Asp*) гена липоидного рецептора (*OPRM1*) [69].

Налмефен — антагонист μ - и δ -опиоидных рецепторов и частичный агонист κ -опиоидных рецепторов, эффективно снижает потребление алкоголя при РСУА [70, 71]. В Европе он недавно одобрен как препарат для лечения РСУА «по требованию», показанный в случаях, когда основной целью является снижение потребления алкоголя, а не полное воздержание от него.

Акампросат — антагонист глутаматного N-метил-D-аспартат (NMDA) рецептора [72]. Данные метаанализов свидетельствуют об эффективности акампросата в снижении потребления алкоголя и поддержании полного отказа от него, по крайней мере, при легких и умеренных формах РСУА [73, 74].

Согласно последнему метаанализу, акампросат сравним по эффективности с налтрексоном [75]. Таким образом, в выборе препарата можно руководствоваться индивидуальными особенностями пациента, в т. ч. типологическими [76], и его тягой к алкоголю [77], но для индивидуализации медикаментозной терапии необходимы дальнейшие исследования.

В последние десятилетия в терапии РСУА испытан ряд других препаратов, в т. ч. ранее одобренных к применению по другим показаниям и использовавшихся для лечения РСУА (см. табл. 5) [78].

Оксибат натрия — агонист В-рецепторов гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), в США одобрен к применению для лечения нарколепсии, а в некоторых странах Европы — для лечения РСУА. То, что оксibuтират натрия способствует достижению полного воздержания от алкоголя и предотвращает рецидивы, продемонстрировано в нескольких клинических исследованиях [79, 80] и недавно подтверждено оценкой Кокрановского сотрудничества

[81]. В некоторых странах его применение в клинической практике ограничено в связи с потенциальным риском злоупотребления [82], хотя последнее встречается редко и не должно препятствовать использованию оксibuтирата натрия в терапевтических целях [79].

Топирамат в настоящее время одобрен как противосудорожный препарат и средство лечения мигрени. Его благоприятное действие при РСУА обусловлено главным образом уменьшением высвобождения дофамина в лимбической системе за счет облегчения передачи ГАМК и снижения глутаматергической активности [12]. По данным РКИ, при постепенном увеличении дозы топирамат эффективно снижает ежедневное потребление алкоголя и продолжительность запоев, увеличивает частоту достижения воздержания от алкоголя [83, 84].

Ондансетрон — антагонист рецепторов 5-НТ₃, в настоящее время одобрен к применению как противорвотное средство. Подавляя транспорт 5-НТ, ондансетрон снижает активность дофаминергической системы и тем самым приятные ощущения, связанные с приемом алкоголя [85]. Клинические исследования показали обнадеживающие результаты в виде уменьшения потребления алкоголя, в основном, при «рано развившихся» РСУА [86] и при генотипе LL регуляторной области гена 5-НТТ [87, 88].

Баклофен — селективный агонист В-рецептора ГАМК, в настоящее время одобрен к применению при спастичности [89]. Активация В-рецептора ГАМК оказывает ингибирующее действие на дофаминовые нейроны и подавляет подкрепляемое алкоголем поведение, опосредованное дофамином [90]. Как открытые исследования [91–94], так и исследования с двойным слепым контролем [63, 95] показали, что баклофен способствует воздержанию от алкоголя и уменьшает частоту срывов и рецидивов. Терапевтическую ценность баклофена при РСУА подтверждают сообщения об отдельных случаях и сериях случаев, а также наблюдательные и открытые когортные исследования, в которых баклофен использовался в более высоких, чем первоначально испытанные, дозах [96–98]. Опубликовано 2 РКИ эффективности и безопасности различных доз баклофена при РСУА. В первом из них две группы пациентов получали баклофен в дозе 30 (по 10 мг 3 раза) или 60 мг/сут (20 мг 3 раза), а третья — плацебо. Обе дозы баклофена значительно снижали потребление алкоголя и увеличивали частоту достижения воздержания. Эффективность дозозависима. При дозе 60 мг/сут она была статистически значимо выше, чем при дозе 30 мг/сут. Разницы в частоте побочных эффектов между группами не было [99]. Второе исследование посвящено эффективности и безопасности баклофена в индивидуально подобранных путем постепенного увеличения дозах (30–270 мг/сут). В среднем доза баклофена составляла 180 мг/сут. Эффективность баклофена в достижении полного воздержания от алкоголя была значимо выше, чем плацебо, серьезных проявлений побочного действия не отмечено [100].

Габентин — препарат, сходный с ГАМК по структуре, в настоящее время одобрен как противосудорожное и обезболивающее средство (при нейропатической боли) [101]. В дозе 600 мг/сут в 2 приема он превзошел плацебо как препарат, снижающий потребление алкоголя у пациентов с РСУА и посттравматическим стрессовым расстройством, не ответивших на лечение селективными

ингибиторами обратного захвата серотонина, и при сочетании РСУА с бессонницей [102]. В комбинации с налтрексоном габапентин улучшает результаты лечения алкогольной зависимости [103]. Кроме того, дозозависимую эффективность габапентина продемонстрировало недавнее РКИ, в котором его дозы 900 и 1800 мг сравнивали с плацебо [104].

Наконец, обнадеживающие результаты относительно снижения объема потребления алкоголя показало применение варениклина (средства против никотиновой зависимости) у страдающих РСУА курильщиков [105, 106]. По данным последнего РКИ, эффективность варениклина в отношении злоупотребления алкоголем значимо превосходила эффективность плацебо при отсутствии значительного побочного действия. Варениклин был одинаково эффективен у курящих и некурящих пациентов [107]. Последующий анализ данных показал, что эффективность варениклина выше, если уменьшается интенсивность курения и РСУА не носит тяжелой формы [108], однако эти выводы требуют дополнительного подтверждения.

Основное положение

По последним данным, из препаратов, способствующих достижению полного воздержания от алкоголя и препятствующих срывам и рецидиву, при РСУА, осложненном АБП, безопасным и эффективным является баклофен.

Профилактика рецидивов РСУА при АБП. При ранних стадиях АБП (стеатогепатозе, легком алкогольном гепатите и фиброзе) можно использовать упомянутые выше препараты под постоянным тщательным контролем функции печени [64], однако их применение при далеко зашедшей АБП современные рекомендации не поддерживают, несмотря на необходимость прекратить потребление алкоголя [5, 78]. Кроме того, метаболизм преимущественно в печени и/или потенциальная гепатотоксичность некоторых из этих препаратов препятствуют участию больных с далеко зашедшей АБП в РКИ (см. табл. 5). Так, дисульфирам может вызывать печеночную недостаточность. Заболевания печени как противопоказание к применению налтрексона, способного вызывать паренхиматозное поражение печени, подчеркнуты «особым предостережением» FDA [109]. Данных о применении налтрексона и налмефена при РСУА, осложненном поражением печени, в литературе нет. Акампросат считается показанным этой группе больных, т. к. в печени он не метаболизируется, но среди опубликованных данных имеется только сообщение об однодневном тестировании однократного приема акампросата при циррозе классов А и В по Чайлду—Пью. Кроме того, не исключено, что длительное применение акампросата, антагониста глутаматного рецептора, может повысить риск энцефалопатии [110]. Опубликовано одно сообщение о применении оксibuтирата натрия при далеко зашедшей АБП, подтверждающее его безопасность [61]. Топирамат может нарушать функцию печени [111] и/или вызывать энцефалопатию [112]. Описан случай поражения печени на фоне приема ондасетрона, но его связь с действием

последнего не доказана [78]. Применение габапентина и варениклина при далеко зашедшей АБП безопасно, т. к. участие печени в их метаболизме минимально, но специальных клинических исследований этих препаратов при РСУА с далеко зашедшей АБП не проводилось [78]. Остро необходимы проспективные исследования эффективности и безопасности всех этих препаратов при РСУА, осложненном АБП.

Только баклофен проходил РКИ при РСУА с далеко зашедшей АБП согласно официальным правилам. РКИ было спланировано соответственно задаче оценки эффективности баклофена в терапии РСУА, его фармакологического профиля, отсутствия гепатотоксического побочного действия при лечении неврологических расстройств [113] или РСУА [114] у больных с циррозом печени. Его участники, 84 пациента с РСУА, осложненным циррозом печени, были путем рандомизации распределены на группы получавших баклофен в дозе 10 мг 3 раза в сутки или плацебо на протяжении 12 нед. К концу исследования баклофен показал значимую эффективность в достижении воздержания от алкоголя и профилактики срывов и рецидивов по сравнению с плацебо. Препарат был очень удобен в применении и серьезного побочного действия не оказывал. Частота возможных проявлений побочного действия при приеме баклофена не отличалась от таковой при приеме плацебо. У принимавших баклофен произошло значимое по сравнению с принимавшими плацебо снижение уровня аспартатаминотрансферазы, γ-глутамилтрансферазы и билирубина и улучшение таких показателей функции печени, как уровень альбумина в сыворотке. Возможно, улучшение биохимических показателей функции печени обусловлено значительным уменьшением потребления алкоголя на фоне приема баклофена. Кроме того, опубликованные данные подтверждают безопасность баклофена у больных с далеко зашедшей АБП [63] и больных РСУА с циррозом и гепатитом С [115].

Последующие открытые исследования подтвердили эффективность и безопасность баклофена при РСУА с поражениями печени [116], в т. ч. циррозом [117, 118]. Ввиду его эффективности и безопасности Европейская ассоциация по изучению печени (EASL) [5] и Американская ассоциация по изучению болезней печени (AASLD) [119] включили баклофен в официальные рекомендации по лечению АБП в условиях клинической практики.

Другим перспективным препаратом для лечения РСУА, осложненного АБП, является метадоксин [120]. Метадоксин ускоряет выведение алкоголя из крови и тканей при острой алкогольной интоксикации [121] и восстановление функциональной структуры печени [122]. В ретроспективном предварительном исследовании Leggio et al. показали возможность его использования при РСУА, осложненном АБП, но для подтверждения этих сугубо предварительных находок необходимы проспективные исследования.

Организация лечения

У кого и в учреждениях какого уровня специализации медицинской помощи наиболее целесообразно лечить больных РСУА, осложненным АБП, пока точно не определено

Обзор

[7, 12, 55, 123] и зависит от местной политики. В одних центрах лечение АБП осуществляется гепатологами, которые сами решают [48], требуется ли в каждом конкретном случае сотрудничество с группой иных специалистов (психиатрами, социальными работниками и психологами), в других — лечение осуществляется психиатрами совместно с гепатологами как консультантами [124].

Мультидисциплинарный подход к лечению таких больных представляется более подходящим. Он доступен учреждениям, располагающим специалистами разных профилей (гепатологами, психиатрами, наркологами, психологами, социальными работниками и хирургами), и в максимальной степени обеспечивает полноценное ведение больных, в частности выявление сопутствующих наркотических и лекарственных зависимостей, в т. ч. курения [78, 123], психических расстройств и сопутствующих поражений внутренних органов (высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний легких, злокачественных новообразований и т. д.) [123, 125].

Другой вариант — ведение больного АБП с РСУА любой стадии преимущественно гепатологами при обязательном участии консультантов — наркологов, психиатров и психологов, гарантирующее полноценное лечение поражения печени, диагностику сопутствующих органных поражений и лечение РСУА (в т. ч. индивидуальное консультирование и медикаментозную терапию), направление в программы поддержки (например, в общество «анонимных алкоголиков») и, при далеко зашедшей АБП, в трансплантационные центры. В последнее время такая модель помощи показала себя полезной для больных РСУА, внесенных в лист ожидания трансплантации печени [55]. В частности, с 2002 г. группа врачей нехирургических специальностей (гепатологов, наркологов) и психологов (так называемая Alcohol Addiction Unit [AAU]) включена в бригаду трансплантологов для обеспечения оценки, ведения и терапии РСУА у страдающих им больных до и после трансплантации. Сравнение результатов работы после этого нововведения с результатами до 2002 г., когда в предтрансплантационный период больных РСУА консультировали приглашенные психиатры, показало значительное снижение частоты срывов и рецидивов злоупотребления алкоголем и значительное снижение смертности в последующие за трансплантацией 10 лет у реципиентов, ведение которых осуществлялось AAU как частью бригады трансплантологов [55].

Основное положение

Интеграция лечения РСУА в неспециализированную медицинскую помощь повышает его эффективность у больных АБП (см. рис. 1).

Трансплантация печени: «правило 6 месяцев», риск рецидива потребления алкоголя и умеренное его потребление

Трансплантация печени (ТП) представляет собой «золотой стандарт» помощи при далеко зашедшей АБП, если функция печени не улучшается после 6 мес. полного воздержания от алкоголя или тяжесть поражения печени не

допускает ожидания [4]. В настоящее время АБП — вторая по частоте причина ТП в США и Европе после гепатита С [126, 127]. Выживаемость после ТП по поводу АБП сравнима и даже превышает выживаемость после ТП по поводу поражений иной этиологии [126].

Основное положение

Для больных с далеко зашедшей АБП, у которых функция печени не улучшилась после достаточно длительного периода воздержания, «золотым стандартом» помощи является трансплантация печени.

Для снижения риска отторжения трансплантата и его алкогольного поражения необходимо снизить риск рецидива потребления алкоголя [55, 128]. Кроме того, вследствие нехватки донорских органов хирурги неохотно решаются на ТП больным с РСУА вовсе не из-за ложного морализаторского представления о том, что они «сами виноваты и не заслуживают дорогостоящей и малодоступной операции» [129], а потому что для снижения риска рецидива потребления алкоголя после ТП требуется 6-месячный период полного воздержания от него до ТП (так называемое правило 6 месяцев) [55]. Это правило, несмотря на спорность и произвольность установленного срока [128], общепринято, главным образом из-за того, что восстановление функции печени после относительно продолжительного воздержания от алкоголя может сделать ненужной ортотопическую ТП. Однако в некоторых случаях тяжесть печеночной недостаточности не допускает 6-месячного ожидания, хотя воздержание на этот период и снизило бы риск рецидива потребления алкоголя [5, 130]. Последние рекомендации Международного общества трансплантологии печени [131] четко указывают, что ценность «правила 6 месяцев» спорна и объективными данными не подтверждена. Решение относительно кандидата на ТП не должно приниматься только на основании длительности «периода трезвости» (рекомендация IA). Если тяжесть печеночной недостаточности не допускает 6-месячной отсрочки, необходимость ТП должна быть оценена по всем критериям (рекомендация IC) [131].

За последние годы благодаря ТП повысилась выживаемость больных тяжелым алкогольным гепатитом, рефрактерным к консервативному лечению [9, 130, 132], при котором смерть обычно наступает в ближайшие 2 мес. и выживание возможно только при ранней ТП, хотя показания к ней клиническими исследованиями пока четко не определены [9]. В данный момент она рекомендуется лишь в отдельных случаях, т. к. частота приживаемости трансплантата и критерии отбора кандидатов на ТП требуют дальнейшего изучения [131].

Частота возврата к потреблению алкоголя после ТП колеблется в широких пределах — от 10 до 95 % [55, 124, 133]. Отчасти это объясняется отсутствием единого определения и классификации рецидива потребления алкоголя (например, понятий рецидивизма, срыва, рецидива). Так, некоторые авторы употребляют термин «рецидивизм», не поясняя, имеют они в виду отдельные эпизоды (срывы), возврат к устойчивому потреблению или и то и другое. Термина «рецидивизм» желательно избегать, особенно без указания частоты отдельных эпизодов и устой-

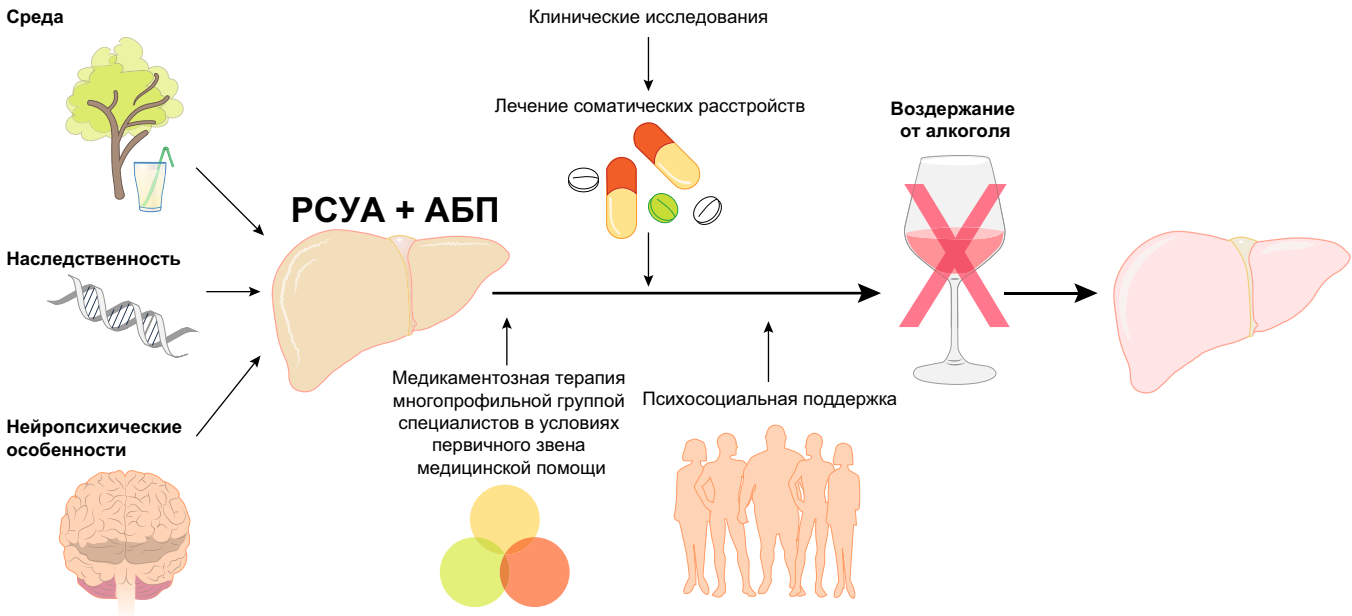


Рис. 1. Среда (в т. ч. доступность алкоголя) в сочетании с наследственной предрасположенностью к алкогольной зависимости и нейропсихическим расстройствам (расстройствам настроения, аффективным расстройствам и/или тяги к спиртному) повышает риск развития РСУА. В западном мире РСУА — самая распространенная причина поражения печени. Наиболее эффективная стратегия ведения больных с АБП — полное воздержание от алкоголя. Сочетание психосоциальных вмешательств с медикаментозной терапией — наиболее действенный путь его достижения и предотвращения рецидивов. Воздержание от алкоголя улучшает функцию печени и/или тормозит прогрессирование АБП.

чивого потребления среди реципиентов печени [55, 134]. Вообще этим термином в юриспруденции обозначают возврат к криминальному поведению. В наркологии его раньше не использовали. Он невольно отражает давно устаревшие моральные и юридические представления.

Редкое или умеренное потребление алкоголя после ТП допустимо, т. к. на отдаленную выживаемость не влияет [135–137]. Однако у страдавших РСУА прием даже небольшого количества алкоголя может пробудить влечение к нему [77], а это приводит к потере самоконтроля и переходу к злоупотреблению алкоголем. Последнее негативно влияет на выживаемость после ТП, поэтому до и после ТП необходимо полное воздержание [5].

Заключение

В западном мире алкоголизм является наиболее распространенной причиной АБП [1–3, 31]. Основа ее лечения — достижение и поддержание полного отказа от употребления алкоголя. Наиболее эффективная стратегия лечения РСУА, осложненного АБП, — сочетание психосоциальных вмешательств, медикаментозной терапии РСУА и терапии соматических поражений (см. рис. 1). Понимание важности комплексного подхода важно как для больных, так и для организаторов здравоохранения. Для интеграции наркологической помощи в систему неспециализированной медицинской помощи прикладываются большие усилия. Препятствиями к интеграции являются негибкость руководителей служб здравоохранения, слабая подготовка врачей общей практики в области наркологии, неучастие страхо-

вых компаний в оплате расходов на лечение алкогольной зависимости [139] и отношение к РСУА, как к стигме [140].

Концепция интеграции рассматривает РСУА как хроническое заболевание, ничем не отличающееся от других подобных заболеваний. Цель интеграции — предложить страдающим РСУА ту же терапевтическую стратегию, что и лицам с другими хроническими заболеваниями.

Больных АБП обычно исключают из клинических исследований медикаментозной терапии РСУА, считая, что она усугубит поражение печени. Пока только баклофен как средство лечения РСУА, осложненного АБП, подвергся РКИ, соответствующему официальным правилам. Предположения о риске побочного действия некоторых препаратов при РСУА, осложненном АБП, в условиях РКИ не проверялись. Возможности медикаментозной терапии РСУА у этой группы больных очень ограничены; необходим поиск новых безопасных для них препаратов, что делает оправданным проведение строго соответствующих правил проспективных исследований.

Благодарности

Авторы выражают благодарность г-же Caterina Mirijello за литературное редактирование рукописи.

Литература

- [1] Nutt DJ, Rehm J. Doing it by numbers: a simple approach to reducing the harms of alcohol. *J Psychopharmacol* 2014;28:3–7.

- [2] Mokdad AH, Marks JS, Stroup DF, Gerberding JL. Actual causes of death in the United States. 2000. *JAMA* 2004;291:1238–1245, [Erratum in: *JAMA* 2005;293:298. *JAMA*. 2005;293:293–294].
- [3] World Health Organization. Global status report on alcohol and health 2014. Available from: URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112736/1/9789240692763_eng.pdf?ua=1.
- [4] Dugum M, McCullough A. Diagnosis and management of alcoholic liver disease. *J Clin Transl Hepatol* 2015;3:109–116.
- [5] European Association for the Study of Liver. EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2012;57:399–420.
- [6] Mackenbach JP, Kulhanova I, Bopp M, Borrell C, Deboosere P, Kovacs K, et al. Inequalities in alcohol-related mortality in 17 European countries: a retrospective analysis of mortality registers. *PLoS Med* 2015;12:e1001909.
- [7] Hazeldine S, Hydes T, Sheron N. Alcoholic liver disease – the extent of the problem and what you can do about it. *Clin Med* 2015;15:179–185.
- [8] Rehm J, Mathers C, Popova S, Thavorncharoensap M, Teerawattananon Y, Patra J. Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders. *Lancet* 2009;373:2223–2233.
- [9] Mathurin P, Batailler R. Trends in the management and burden of alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2015;62:S38–S46.
- [10] Williams R, Aspinall R, Bellis M, et al. Addressing liver disease in the UK: a blueprint for attaining excellence in health care and reducing premature mortality from lifestyle issues of excess consumption of alcohol, obesity, and viral hepatitis. *Lancet* 2014;384:1953–1997.
- [11] Friedmann PD. Alcohol use in adults. *N Engl J Med* 2013;368:365–373.
- [12] Addolorato G, Mirijello A, Leggio L, Ferrulli A, Landolfi R. Management of alcohol dependence in patients with liver disease. *CNS Drugs* 2013;27:287–299.
- [13] Kamper-Jorgensen M, Gronbaek M, Tolstrup J, Becker U. Alcohol and cirrhosis: dose-response or threshold effect? *J Hepatol* 2004;41:25–30.
- [14] Mathurin P, Deltenre P. Effect of binge drinking on the liver: an alarming public health issue? *Gut* 2009;58:613–617.
- [15] Askgaard G, Gronbaek M, Kjaer MS, Tjonneland A, Tolstrup JS. Alcohol drinking pattern and risk of alcoholic liver cirrhosis: a prospective cohort study. *J Hepatol* 2015;62:1061–1067.
- [16] Hrubec Z, Omenn GS. Evidence of a genetic predisposition to alcoholic cirrhosis and psychosis; twin concordances for alcoholism and its biological endpoints by zygosity among male veterans. *Alcohol Clin Exp Res* 1981;9:306–309.
- [17] Stickel F, Hampe J. Genetic determinants of alcoholic liver disease. *Gut* 2012;61:150–159.
- [18] Walsh K, Alexander G. Alcoholic liver disease. *Postgrad Med J* 2000;76:280–286.
- [19] Vassallo G, Mirijello A, Ferrulli A, et al. Review article: Alcohol and gut microbiota – the possible role of gut microbiota modulation in the treatment of alcoholic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:917–927.
- [20] Vaillant GE. A 60-year follow-up of alcoholic men. *Addiction* 2003;98:1043–1051.
- [21] Agrawal A, Lynskey MT. Are there genetic influences on addiction: evidence from family, adoption and twin studies. *Addiction* 2008;103:1069–1081.
- [22] Palmer RHC, McGeary JE, Heath AC, Keller MC, Brick LA, Knopik VS. Shared additive genetic influences on DSM-IV criteria for alcohol dependence in subjects of European ancestry. *Addiction* 2015;110:1922–1931.
- [23] Mohapatra S, Patra J, Popova S, Duhig A, Rehm J. Social cost of heavy drinking and alcohol dependence in high-income countries. *Int J Public Health* 2010;55:149–157.
- [24] Jonas DE, Garbutt JC, Amick HR, et al. Behavioral counseling after screening for alcohol misuse in primary care: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2012;157:645–654.
- [25] O'Donnell A, Anderson P, Newbury-Birch D, et al. The impact of brief alcohol interventions in primary healthcare: a systematic review of reviews. *Alcohol Alcohol* 2014;49:66–78.
- [26] Cherpitel CJ, Korcha RA, Moskalewicz J, Swiatkiewicz G, Ye Y, Bond J. Screening, brief intervention, and referral to treatment (SBIRT): 12-month outcomes of a randomized controlled clinical trial in a Polish emergency department. *Alcohol Clin Exp Res* 2010;34:1922–1928.
- [27] Anderson P, Gual A, Colom J. Alcohol and Primary Health Care: Clinical Guidelines on Identification and Brief Interventions. Department of Health of the Government of Catalonia: Barcelona. 2005. Available from: http://www.gencat.cat/salut/phepa/units/phepa/pdf/cg_1.pdf.
- [28] Whitlock EP, Polen MR, Green CA, Orleans T, Klein JU. Preventive Services Task Force. Behavioral counseling interventions in primary care to reduce risky/harmful alcohol use by adults: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2004;140:557–568.
- [29] Rehm J, Allamani A, Della Vedova R, et al. General practitioners recognizing alcohol dependence: a large cross-sectional study in 6 European countries. *Ann Fam Med* 2015;13:28–32.
- [30] Alcohol, a balanced view. London: Royal College of General Practitioners; 1986.
- [31] Tilg H, Day CP. Management strategies in alcoholic liver disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007;4:24–34.
- [32] Xie YD, Feng B, Gao Y, Wei L. Effect of abstinence from alcohol on survival of patients with alcoholic cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Hepatol Res* 2014;44:436–449.
- [33] Bendtsen P, Anderson P, Wojnar M, et al. Professional's attitudes do not influence screening and brief interventions rates for hazardous and harmful drinkers: results from ODHIN study. *Alcohol Alcohol* 2015;50:430–437.
- [34] Anton RF, O'Malley SS, Ciraulo DA, et al. Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence: the COMBINE study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295:2003–2017.
- [35] Zarkin GA, Bray JW, Aldridge A, et al. Cost and cost-effectiveness of the COMBINE study in alcohol-dependent patients. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:1214–1221.
- [36] Wetzel H, Szegedi A, Scheurich A, et al. Combination treatment with nefazodone and cognitive-behavioral therapy for relapse prevention in alcohol-dependent men: a randomized controlled study. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1406–1413.
- [37] [No authors listed] Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:854–865.
- [38] Soyka M, Kranzler HR, Berglund M, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of substance use and related disorders, Part 1: alcoholism. *World J Biol Psychiatry* 2008;9:6–23.
- [39] Miller WR, Rollnick S. *Motivational Interviewing Third Edition Helping People Change*, 2012 (3rd ed.).
- [40] Smedslund G, Berg RC, Hammerstrom KT, et al. Motivational interviewing for substance abuse. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;5:CD008063.
- [41] Vasilaki EI, Hosier SG, Cox WM. The efficacy of motivational interviewing as a brief intervention for excessive drinking: a meta-analytic review. *Alcohol Alcohol* 2006;41:328–335.
- [42] Magill M, Ray LA. Cognitive-behavioral treatment with adult alcohol and illicit drug users: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Stud Alcohol Drugs* 2009;70:516–527.
- [43] Manuel JK, Austin JL, Miller WR, et al. Community Reinforcement and Family Training: a pilot comparison of group and self-directed delivery. *J Subst Abuse Treat* 2012;43:129–136.

- [44] Benishek LA, Dugosh KL, Kirby KC, et al. Prize-based contingency management for the treatment of substance abusers: a meta-analysis. *Addiction* 2014;109:1426–1091436.
- [45] Petry NM, Martin B, Cooney JL, Kranzler HR. Give them prizes, and they will come: contingency management for treatment of alcohol dependence. *J Consult Clin Psychol* 2000;68:250–257.
- [46] O'Farrell TJ, Clements K. Review of outcome research on marital and family therapy in treatment for alcoholism. *J Marital Fam Ther* 2012;38:122–144.
- [47] UKATT Research Team. United Kingdom Alcohol Treatment Trial (UKATT): hypotheses, design and methods. *Alcohol Alcohol* 2001;36:11–21.
- [48] Georgiou G, Webb K, Griggs K, Copello A, Neuberger J, Day E. First report of a psychosocial intervention for patients with alcohol-related liver disease undergoing liver transplantation. *Liver Transpl* 2003;9:772–775.
- [49] Weinrieb RM, Van Horn DH, Lynch KG, Lucey MR. A randomized, controlled study of treatment for alcohol dependence in patients awaiting liver transplantation. *Liver Transpl* 2011;17:539–547.
- [50] Khan A, Tansel A, White DL, et al. Efficacy of psychosocial interventions in inducing and maintaining alcohol abstinence in patients with chronic liver disease – a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14 e4.
- [51] Willenbring ML, Olson DH. A randomized trial of integrated outpatient treatment for medically ill alcoholic men. *Arch Intern Med* 1999;159:1946–1952.
- [52] O'Toole TP, Strain EC, Wand G, McCaul ME, Barnhart M. Outpatient treatment entry and health care utilization after a combined medical/substance abuse intervention for hospitalized medical patients. *J Gen Intern Med* 2002;17:334–340.
- [53] Oslin DW, Lynch KG, Maisto SA, et al. A randomized clinical trial of alcohol care management delivered in Department of Veterans Affairs primary care clinics versus specialty addiction treatment. *J Gen Intern Med* 2014;29:162–168.
- [54] Weisner C, Mertens J, Parthasarathy S, Moore C, Lu Y. Integrating primary medical care with addiction treatment: A randomized controlled trial. *JAMA* 2001;286:1715–1723.
- [55] Addolorato G, Mirijello A, Leggio L, et al. Liver transplantation in alcoholic patients: impact of an alcohol addiction unit within a liver transplant center. *Alcohol Clin Exp Res* 2013;37:1601–1608.
- [56] Proeschold-Bell RJ, Patkar AA, Naggie S, et al. An integrated alcohol abuse and medical treatment model for patients with hepatitis C. *Dig Dis Sci* 2012;57:1083–1091.
- [57] Mirijello A, D'Angelo C, Ferrulli A, et al. Identification and management of alcohol withdrawal syndrome. *Drugs* 2015;75:353–365.
- [58] Myrick H, Anton R, Voronin K, Wang W, Henderson S. A double-blind evaluation of gabapentin on alcohol effects and drinking in a clinical laboratory paradigm. *Alcohol Clin Exp Res* 2007;31:221–227.
- [59] Addolorato G, Balducci G, Capristo E, et al. Gamma-hydroxybutyric acid (GHB) in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a randomized comparative study versus benzodiazepine. *Alcohol Clin Exp Res* 1999;23:1596–1604.
- [60] Caputo F, Skala K, Mirijello A, et al. Sodium oxybate in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a randomized double-blind comparative study versus oxazepam. The GATE 1 trial. *CNS Drugs* 2014;28:743–752.
- [61] Caputo F, Bernardi M, Zoli G. Efficacy and safety of γ -hydroxybutyrate in treating alcohol withdrawal syndrome in an alcohol-dependent inpatient with decompensated liver cirrhosis: a case report. *J Clin Psychopharmacol* 2011;31:140–141.
- [62] Addolorato G, Leggio L, Abenavoli L, et al. Baclofen in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a comparative study vs. diazepam. *Am J Med* 2006;119:e13–e18.
- [63] Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, et al. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study. *Lancet* 2007;370:1915–1922.
- [64] Addolorato G, Mirijello A, Leggio L. Alcohol addiction: toward a patient-oriented pharmacological treatment. *Expert Opin Pharmacother* 2013;14:2157–2160.
- [65] Krampe H, Ehrenreich H. Supervised disulfiram as adjunct to psychotherapy in alcoholism treatment. *Curr Pharm Des* 2010;16:2076–2090.
- [66] Skinner MD, Lahmek P, Pham H, et al. Disulfiram efficacy in the treatment of alcohol dependence: a meta-analysis. *PLoS One* 2014;9 e87366.
- [67] Chick J. Safety issues concerning the use of disulfiram in treating alcohol dependence. *Drug Saf* 1999;20:427–435.
- [68] Rosner S, Hackl-herrwerth A, Leucht S, et al. Opioid antagonists for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;8:CD001867.
- [69] Anton RF, Oroszi G, O'Malley S, et al. An evaluation of mu-opioid receptor (OPRM1) as a predictor of naltrexone response in the treatment of alcohol dependence: results from the Combined Pharmacotherapies and Behavioral Interventions for Alcohol Dependence (COMBINE) study. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:135–144.
- [70] Mann K, Bladstrom A, Torup L, Gual A, van den Brink W. Extending the treatment options in alcohol dependence: a randomized controlled study of as-needed nalmefene. *Biol Psychiatry* 2013;73:706–713.
- [71] Gual A, He Y, Torup L, van den Brink W, Mann KESENSE 2 Study Group. A randomised, double-blind, placebo-controlled, efficacy study of nalmefene, as-needed use, in patients with alcohol dependence. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013;23:1432–1442.
- [72] De Witte P, Littleton J, Parot P, et al. Neuroprotective and abstinence-promoting effects of acamprosate: elucidating the mechanism of action. *CNS Drugs* 2005;19:517–537.
- [73] Rosner S, Hackl-herrwerth A, Leucht S, et al. Acamprosate for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;8:CD004332.
- [74] Mason BJ, Leher P. Acamprosate for alcohol dependence: a sex-specific meta-analysis based on individual patient data. *Alcohol Clin Exp Res* 2012;36:497–508.
- [75] Jonas DE, Amick HR, Feltner C, et al. Pharmacotherapy for adults with alcohol use disorders in outpatient settings: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2014;311:1889–1900.
- [76] Leggio L, Kenna GA, Fenton M, Bonenfant E, Swift RM. Typologies of alcohol dependence. From Jellinek to genetics and beyond. *Neuropsychol Rev* 2009;19:115–129.
- [77] Addolorato G, Abenavoli L, Leggio L, Gasbarrini G. How many cravings? Pharmacological aspects of craving treatment in alcohol addiction: a review. *Neuropsychobiology* 2005;51:59–66.
- [78] Lee MR, Leggio L. Management of alcohol use disorder in patients requiring liver transplant. *Am J Psychiatry* 2015;172:1182–1189.
- [79] Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Caputo F, Gasbarrini A. The therapeutic potential of gamma-hydroxybutyric acid for alcohol dependence: balancing the risks and benefits. A focus on clinical data. *Expert Opin Investig Drugs* 2009;18:675–686.
- [80] Skala K, Caputo F, Mirijello A, et al. Sodium oxybate in the treatment of alcohol dependence: from the alcohol withdrawal syndrome to the alcohol relapse prevention. *Expert Opin Pharmacother* 2014;15:245–257.
- [81] Leone MA, Vigna-Taglianti F, Avanzi G, et al. Gamma-hydroxybutyrate (GHB) for treatment of alcohol withdrawal and prevention of relapses. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;2:CD006266.
- [82] Addolorato G, Caputo F, Capristo E, Stefanini GF, Gasbarrini G. Gamma-hydroxybutyric acid efficacy, potential abuse, and dependence in the treatment of alcohol addiction. *Alcohol* 2000;20:217–222.

- [83] Johnson BA, Ait-Daoud N, Bowden CL, et al. Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1677–1685.
- [84] Johnson BA, Rosenthal N, Capece JA, et al. Topiramate for treating alcohol dependence: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;298:1641–1651.
- [85] Johnson BA. Role of the serotonergic system in the neurobiology of alcoholism: implications for treatment. *CNS Drugs* 2004;18:1105–1118.
- [86] Johnson BA, Roache JD, Javors MA, et al. Ondansetron for reduction of drinking among biologically predisposed alcoholic patients: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284:963–971.
- [87] Johnson BA, Ait-Daoud N, Seneviratne C, et al. Pharmacogenetic approach at the serotonin transporter gene as a method of reducing the severity of alcohol drinking. *Am J Psychiatry* 2011;168:265–275.
- [88] Kenna GA, Zywiak WH, Swift RM, et al. Ondansetron reduces naturalistic drinking in nontreatment-seeking alcohol-dependent individuals with the LL 5'-HTTLPR genotype: a laboratory study. *Alcohol Clin Exp Res* 2014;38:1567–1574.
- [89] Davidoff RA. Antispasticity drugs: mechanism of action. *Ann Neurol* 1985;17:107–116.
- [90] Colombo G, Addolorato G, Agabio R, et al. Role of GABA(B) receptor in alcohol dependence: reducing effect of baclofen on alcohol intake and alcohol motivational properties in rats and amelioration of alcohol withdrawal syndrome and alcohol craving in human alcoholics. *Neurotox Res* 2004;6:403–414.
- [91] Addolorato G, Caputo F, Capristo E, Colombo G, Gessa GL, Gasbarrini G. Ability of baclofen in reducing alcohol craving and intake: II—Preliminary clinical evidence. *Alcohol Clin Exp Res* 2000;24:67–71.
- [92] Flannery BA, Garbutt JC, Cody MW, et al. Baclofen for alcohol dependence: a preliminary open-label study. *Alcohol Clin Exp Res* 2004;28:1517–1523.
- [93] Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, et al. Relationship between the hypothalamic-pituitary-thyroid axis and alcohol craving in alcohol-dependent patients: a longitudinal study. *Alcohol Clin Exp Res* 2008;32:2047–2053.
- [94] Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, et al. Renin and aldosterone but not the natriuretic peptide correlate with obsessive craving in medium-term abstinent alcohol-dependent patients: a longitudinal study. *Alcohol* 2008;42:375–381.
- [95] Addolorato G, Caputo F, Capristo E, et al. Baclofen efficacy in reducing alcohol craving and intake: a preliminary double-blind randomized controlled study. *Alcohol Alcohol* 2002;37:504–508.
- [96] Ameisen O. Complete and prolonged suppression of symptoms and consequences of alcohol-dependence using high-dose baclofen: a self-case report of a physician. *Alcohol Alcohol* 2005;40:147–150.
- [97] Pastor A, Jones DM, Currie J. High-dose baclofen for treatment resistant alcohol dependence. *J Clin Psychopharmacol* 2012;32:266–268.
- [98] Rolland B, Paille F, Fleury B, Cottencin O, Benyamina A, Aubin HJ. Off-label baclofen prescribing practices among French alcohol specialists: results of a national online survey. *PLoS One* 2014;9:e98062.
- [99] Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, et al. Dose-response effect of baclofen in reducing daily alcohol intake in alcohol dependence: secondary analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Alcohol Alcohol* 2011;46:312–317.
- [100] Muller CA, Geisel O, Pelz P, et al. High-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence (BACLAD study): a randomized, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015;25:1167–1177.
- [101] Mirijello A, Caputo F, Vassallo G, et al. GABAB agonists for the treatment of alcohol use disorder. *Curr Pharm Des* 2015;21:3367–3372.
- [102] Brower KJ, Myra Kim H, Strobbe S, et al. A randomized double blind pilot trial of gabapentin versus placebo to treat alcohol dependence and comorbid insomnia. *Alcohol Clin Exp Res* 2008;32:1429–1438.
- [103] Anton RF, Myrick H, Wright TM, et al. Gabapentin combined with naltrexone for the treatment of alcohol dependence. *Am J Psychiatry* 2011;168:709–717.
- [104] Mason BJ, Quello S, Goodell V, Shadan F, Kyle M, Begovic A. Gabapentin treatment for alcohol dependence: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2014;174:70–77.
- [105] McKee SA, Harrison EL, O'Malley SS, et al. Varenicline reduces alcohol self-administration in heavy-drinking smokers. *Biol Psychiatry* 2009;66:185–190.
- [106] McKee SA, Young-Wolff KC, Harrison EL, et al. Longitudinal associations between smoking cessation medications and alcohol consumption among smokers in the International Tobacco Control Four Country survey. *Alcohol Clin Exp Res* 2013;37:804–810.
- [107] Litten RZ, Ryan ML, Fertig JB, et al. A double-blind, placebo-controlled trial assessing the efficacy of varenicline tartrate for alcohol dependence. *J Addict Med* 2013;7:277–286.
- [108] Falk DE, Castle IJ, Ryan M, Fertig J, Litten RZ. Moderators of varenicline treatment effects in a double-blind, placebo-controlled trial for alcohol dependence: an exploratory analysis. *J Addict Med* 2015;9:296–303.
- [109] http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021897s015lbl.pdf.
- [110] Delgrange T, Khater J, Capron D, Duron B, Capron JP. Effect of acute administration of acamprosate on the risk of encephalopathy and on arterial pressure in patients with alcoholic cirrhosis. *Gastroenterol Clin Biol* 1992;16:687–691.
- [111] Harden CL. Therapeutic safety monitoring: what to look for and when to look for it. *Epilepsia* 2000;41:S37–S44.
- [112] Latour P, Biraben A, Polard E, et al. Drug induced encephalopathy in six epileptic patients: topiramate? valproate? or both? *Hum Psychopharmacol* 2004;19:193–203.
- [113] Goldstein EM. Spasticity management: an overview. *J Child Neurol* 2001;16:16–23.
- [114] Addolorato G, Leggio L. Safety and efficacy of baclofen in the treatment of alcohol-dependent patients. *Curr Pharm Des* 2010;16:2113–2117.
- [115] Leggio L, Ferrulli A, Zambon A, et al. Baclofen promotes alcohol abstinence in alcohol dependent cirrhotic patients with hepatitis C virus (HCV) infection. *Addict Behav* 2012;37:561–564.
- [116] Yamini D, Lee SH, Avanesyan A, Walter M, Runyon B. Utilization of baclofen in maintenance of alcohol abstinence in patients with alcohol dependence and alcoholic hepatitis with or without cirrhosis. *Alcohol Alcohol* 2014;49:453–456.
- [117] Barrault C, Lison H, Roudot-Thoraval F, et al. One year effectiveness of baclofen treatment in 100 alcohol-dependent patients. *J Hepatol* 2015;62:S758–S759.
- [118] Owens L, Rose A, Thompson A, Pirmohamed M, Gilmore I, Richardson P. Baclofen: maintenance of abstinence in alcohol dependent patients attending liver clinic. *J Hepatol* 2015;62:S767.
- [119] Runyon BA. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012. *Hepatology* 2013;57:1651–1653.
- [120] Addolorato G, Ancona C, Capristo E, Gasbarrini G. Metadoxine in the treatment of acute and chronic alcoholism: a review. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2003;16:207–214.
- [121] Shpilenya LS, Muzychenko AP, Gasbarrini G, Addolorato G. Metadoxine in acute alcohol intoxication: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Alcohol Clin Exp Res* 2002;26:340–346.
- [122] Leggio L, Kenna GA, Ferrulli A, et al. Preliminary findings on the use of metadoxine for the treatment of alcohol dependence and

- alcoholic liver disease. *Hum Psychopharmacol* 2011;26:554–559.
- [123] Ursic-Bedoya J, Faure S, Donnadieu-Rigole H, Pageaux GP. Liver transplantation for alcoholic liver disease: Lessons learned and unresolved issues. *World J Gastroenterol* 2015;21:10994–11002.
- [124] Bjornsson E, Olsson J, Rydell A, et al. Long-term follow-up of patients with alcoholic liver disease after liver transplantation in Sweden: impact of structured management on recidivism. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:206–216.
- [125] Garcia ML, Blasco-Algora S, Fernandez-Rodriguez CM. Alcohol liver disease: A review of current therapeutic approaches to achieve long-term abstinence. *World J Gastroenterol* 2015;21:8516–8526.
- [126] Burra P, Senzolo M, Adam R, et al. Liver transplantation for alcoholic liver disease in Europe: A study from the ELTR (European liver transplant registry). *Am J Transplant* 2010;10:138–148.
- [127] United Network for Organ Sharing. Available from: <http://www.unos.org>. Accessed December 1, 2012.
- [128] Rustad JK, Stern TA, Prabhakar M, Musselman D. Risk factors for alcohol relapse following orthotopic liver transplantation: a systematic review. *Psychosomatics* 2015;56:21–35.
- [129] Vassallo G, Mirijello A, Antonelli M, Ferrulli A, Addolorato G. Liver transplantation for alcoholic liver disease. *J Alcohol Drug Depend* 2013;2:143.
- [130] Mathurin P, Moreno C, Samuel D, et al. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2011;365:1790–1800.
- [131] Addolorato G, Bataller R, Burra P, et al. Liver transplantation for alcoholic liver disease. *Transplantation* 2016;100:981–987.
- [132] Mathurin P. Therapeutic management of alcoholic hepatitis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015;39:S41–S45.
- [133] Mackie J, Groves K, Hoyle A, et al. Orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease: a retrospective analysis of survival, recidivism, and risk factors predisposing to recidivism. *Liver Transpl* 2001;7:418–427.
- [134] Dumortier J, Guillaud O, Adham M, et al. Negative impact of de novo malignancies rather than alcohol relapse on survival after liver transplantation for alcoholic cirrhosis: a retrospective analysis of 305 patients in a single center. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1032–1041.
- [135] Faure S, Herrero A, Jung B, et al. Excessive alcohol consumption after liver transplantation impacts on long-term survival, whatever the primary indication. *J Hepatol* 2012;57:306–312.
- [136] Pageaux G, Bismuth M, Perney P, et al. Alcohol relapse after liver transplantation for alcoholic liver disease: does it matter? *J Hepatol* 2003;38:629–634.
- [137] Pfitzmann R, Schwenzer J, Rayes N, Seehofer D, Neuhaus R, Nussler NC. Long-term survival and predictors of relapse after orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. *Liver Transpl* 2007;13:197–205.
- [138] Tai B, Sparenborg S, Ghitza UE, Liu D. Expanding the National Drug Abuse Treatment Clinical Trials Network to address the management of substance use disorders in general medical settings. *Subst Abuse Rehabil* 2014;5:75–80.
- [139] Merrill JO. Integrating medical care and addiction treatment. *J Gen Intern Med* 2003;18:68–69.
- [140] Schomerus G, Lucht M, Holzinger A, Matschinger H, Carta MG, Angermeyer MC. The stigma of alcohol dependence compared with other mental disorders: a review of population studies. *Alcohol Alcohol* 2011;46:105–112.
- [141] Maldonado JR, Sher Y, Das S, Hills-Evans K, Frenklach A, Lolak S, et al. Prospective Validation Study of the Prediction of Alcohol Withdrawal Severity Scale (PAWSS) in Medically Ill Inpatients: A New Scale for the Prediction of Complicated Alcohol Withdrawal Syndrome. *Alcohol Alcohol* 2015;50:509–518.