Применение налтрексона и флуоксетина для стабилизации ремиссий у больных героиновой наркоманией: двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование

Е.М. КРУПИЦКИЙ, Э.Э. ЗВАРТАУ, М.В. ЦОЙ-ПОДОСЕНИН, Д.В. МАСАЛОВ, А.М. БУРАКОВ, В.Ю. ЕГОРОВА, Т.Ю. ДИДЕНКО, Т.Н. РОМАНОВА, Е.Б. ИВАНОВА, А.Ю. БЕСПАЛОВ, Е.В. ВЕРБИЦКАЯ, Н.Г. НЕЗНАНОВ, А.Я. ГРИНЕНКО, Ч. О'БРАЙЕН, Д. ВУДИ

Naltrexone and fluoxetine for maintenance of remission in patients with heroin addiction: a double-blind randomized placebo-controlled trial

E.M. KRUPITSKY, E.E. ZVARTAU, M.V. TSOI-PODOSENIN, D.V. MASALOV, A.M. BURAKOV, V.YU. EGOROVA, T.YU. DIDENKO, T.N. ROMANOVA, E.B. IVANOVA, A.YU. BESPALOV, E.V. VERBITSKAYA, N.G. NEZNANOV, A.YA. GRINENKO, CH. O'BRIEN, D. WOODY

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова; Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева; факультет психиатрии Университета штата Пенсильвания (США)

Провели рандомизированное распределение 280 больных опиоидной наркоманией на 4 группы (по 70 человек в каждой). Больным 1-й группы назначался 6-месячный курс налтрексона (Н) (50 мг в сутки) и флуоксетина (Ф) (20 мг в сутки) — группа (Н/Ф); больным 2-й — Н/плацебо Ф (Н/ПФ), 3-й — Н и плацебо Ф (ПН/Ф, 4-й — плацебо Н и плацебо ФПН/ПФ. Больным всех групп 1 раз в 2 нед проводили сеанс индивидуальной психотерапии, направленной на стабилизацию ремиссий. Исследование проводили двойным слепым методом с двойной маскировкой. Оценку клинического состояния, психического статуса и социального функционирования осуществляли с помощью квантифицированных международных шкал и тестов, адаптированных для применения в России. Контроль за лечением осуществляли с помощью экспресс-тестов на наркотики в моче, а также с помощью рибофлавинового маркера. К концу 6-месячного курса лечения в ремиссии находились 43% больных 1-й группы, 36% — 2-й, 21% — 3-й и 10% — 4-й. Таким образом, сочетание Н и Ф было более эффективным, чем Ф/ПН ($p<0,01$) и ПФ/ПН ($p<0,001$); Н/ПФ был более эффективен, чем Ф/ПН ($p<0,05$) и ПН/ПФ ($p<0,001$); Ф/ПН не отличался достоверно от ПН/ПФ; Н/Ф значимо не отличался от Н/ПФ. Однако у женщин лечение в группе Н/Ф было более эффективным, чем в группе Н/ПФ, возможно, в силу более высокого по сравнению с мужчинами исходного уровня депрессии, тревоги и ангедонии на момент включения в исследование. Сделан вывод, что налтрексон превосходит плацебо и флуоксетин в отношении эффективности стабилизации ремиссии и профилактики рецидивов у больных опиоидной наркоманией. Комбинация налтрексона и флуоксетина более эффективна, чем монотерапия налтрексоном, только у женщин.

Ключевые слова: *налтрексон, флуоксетин, героиновая наркомания, лечение.*

Two hundreds and eighty patients with heroin addiction were randomized into 4 equal groups. Patients of the group 1 received naltrexone (N) in dosage 50 mg/day and fluoxetine (F) in dosage 20 mg/day during 6 months. Group 2 received N/F-placebo (FN), group 3 – N-placebo (NP)/F and group 4 – NP/FP. All patients underwent a session of individual psychotherapy for the maintenance of remission. Express urine drugs tests were used for remission control. Compliance was controlled by a riboflavin marker. Clinical state, psychiatric status and social functioning were assessed using quantified international scales and tests. To the end of the 6 month course, 43% of patients of group 1, 36% of group 2, 21% of group 3 and 10% of group 4 were in remission. Therefore, N/F was more effective than F/NP ($p<0,01$) and FP/NP ($p<0,001$); N/FP was more effective than F/NP ($p<0,05$) and NP/FP ($p<0,001$); F/NP did not differ significantly from NP/FP ($p=0,1$); N/F did not differ from N/FP ($p=0,2$). However N/ F was more effective compared to N/FP only in women, probably, due to the higher baseline levels of depression, anxiety and anhedonia. Naltrexone was superior to placebo and fluoxetine in the efficacy of maintenance of remission and preventing relapse in patients with heroin addiction. The combination of naltrexone and fluoxetine was more effective compared to the monotherapy with naltrexone in women only.

Key words: *naltrexone,fluoxetine, heroin addiction, treatment.*

В 90-х годах XX столетия в России и других республиках бывшего СССР существенно возросло внутривенное употребление героина, что стало причиной быстрого распространения ВИЧ и гепатитов В и С [13]. Это привело к увеличению числа пациентов, нуждающихся в одновременном лечении наркологической и инфекционной патологии.

Поскольку использование полных и частичных агонистов опиоидных рецепторов, таких как метадон и бупренорфин, запрещено российским законо-

© Коллектив авторов, 2010

E-mail: kru@ek3506.spb.edu

дательством, антагонист опиоидных рецепторов налтрексон является единственным препаратом, одобренным для лечения опиоидной наркомании в России. В международной практике существует ограниченное число данных о его эффективности. Учитывая низкую эффективность существующих методов лечения и большое число больных, досрочно выбывающих на разных этапах лечения в связи с возникновением рецидивов, особую важность приобретает длительная непрерывная терапия, направленная на профилактику рецидивов наркомании и снижающая риск ВИЧ.

Теоретически длительный прием налтрексона должен предупреждать рецидив, поскольку 1 таблетка, содержащая 50 мг налтрексона, блокирует эффекты опиоидов на протяжении по меньшей мере 24 ч [18], и толерантность не развивается даже спустя 21 мес непрерывного приема [8]. Эти свойства препарата послужили основанием для решения Управления по пищевым продуктам и лекарствам США о введении его в практику лечения опиоидной зависимости, несмотря на то, что его эффективность не была подтверждена в стандартных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях. Вместе с тем в ряде исследований [4, 25, 26] была установлена эффективность налтрексона для лечения героиновой наркомании, особенно в тех случаях, когда такое лечение проводится под контролем правоохранительных органов, но, естественно, это применимо только у части пациентов.

Несмотря на то что исследования эффективности налтрексона для лечения героиновой наркомании оказались противоречивыми, интерес к этому средству во многих странах сохраняется. В недавно проведенном нами двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании [12], в которое были включены 52 пациента с героиновой наркоманией, было показано, что налтрексон достоверно более эффективен в отношении стабилизации ремиссий при героиновой наркомании, чем плацебо. Индивидуальное консультирование проводилось в обеих группах 1 раз в 2 недели. Значимые различия между группами выявлялись с конца 1-го месяца и отмечались на протяжении всех 6 месяцев приема препарата. К концу 6-го месяца 44% пациентов, получавших налтрексон, оставались в ремиссии по сравнению с 10% пациентов из группы, получавшей плацебо.

Более обнадеживающие результаты лечения налтрексоном обычно имеют место в тех случаях, когда лица, употребляющие героин, достаточно молоды и проживают с родителями, которые обычно являются инициаторами лечения и имеют возможность контролировать ежедневный прием препарата [6, 12]. Как правило, матери наркоманов приводят своих детей к врачу с целью включения их в соответствующую программу лечения, и принимают участие в контроле за приемом лекарства. Важность этого обстоятельства подчеркивается тем, что в некоторых исследованиях, проведенных в США [6], участие родителей нашло отражение в общем дизайне программы.

Хотя проведенное нами ранее исследование [12] отчетливо показало эффективность налтрексона при опиоидной наркомании, выборка пациентов была относительно небольшой, выбывание пациентов оставалось серьезной проблемой, налтрексон не влиял на аффективные нарушения, связанные с синдромом отмены, и было недостаточно данных для оценки влияния налтрексона на снижение поведения, связанного с риском ВИЧ-инфицирования. В другом проведенном нами ранее исследовании [10] было показано, что ингибитор обратного захвата серотонина циталопрам редуцировал тревогу, депрессию и другие симптомы, характерные для пост-абстинентного синдрома (синдрома ангедонии [1]) при героиновой наркомании, но не предотвращал рецидив. На основании этих данных мы предположили, что сочетание налтрексона с антидепрессантом — ингибитором обратного захвата серотонина может быть эффективным, поскольку при этом антидепрессант будет уменьшать симптомы, связанные с постабстинентным синдромом и таким образом улучшать комплайенс, а налтрексон — способствовать поддержанию ремиссии.

Цель данного исследования — изучить эффективность совместного применения налтрексона и флуоксетина в лечении опиоидной наркомании.

В задачи исследования входило: 1. Оценить эффективность налтрексона в отношении предупреждения рецидивов и стабилизации ремиссии при героиновой наркомании, а также его влияние на поведение, связанное с риском ВИЧ-инфицирования. 2. Выявить, влияет ли сочетание налтрексона и селективного ингибитора обратного захвата серотонина — флуоксетина на редукцию симптомов постабстинентного синдрома и общие результаты лечения.

Наша гипотеза заключалась в том, что налтрексон будет более эффективен по сравнению с плацебо, а добавление флуоксетина должно повысить конечные результаты терапии.

Материал и методы

В рамках двойного слепого плацебо-контролируемого исследования 280 больных опиоидной наркоманией были в случайном порядке распределены на 4 группы (по 70 человек в каждой): получающие налтрексон 50 мг в сутки и флуоксетин 20 мг в сутки (Н/Ф); налтрексон 50 мг в сутки и плацебо флуоксетина (Н/ПФ); плацебо налтрексона и флуоксетин 20 мг в сутки (ПН/Ф); плацебо налтрексона и плацебо флуоксетина (ПН/ПФ).

Исследуемые препараты назначались на 6 мес, в течение которых испытуемые должны были 1 раз в 2 нед приходить в амбулаторный исследовательский центр для оценки психического состояния (контроля ремиссий) и приема налтрексона с использованием тест-систем на наркотики в моче и флюоресцентного рибофлавинового маркера; при обследовании больных использовали психометрические шкалы.

В исследование были включены мужчины и женщины в возрасте от 18 до 40 лет, (средний возраст 24 года) имевшие первичный диагноз опиоидной наркомании по МКБ-10 и DSM-IV длительностью не менее 1 года, с образованием не ниже среднего, воздерживавшиеся от употребления любых наркотиков и алкоголя на протяжении не менее 1 нед (отрицательный тест мочи на опиоидный и отрицательный тест на алкоголь в выдыхаемом воздухе), а также с наличием одного из родственников, готовым участвовать в исследовании, контролировать прием препаратов и сообщать катамнестические сведения (табл. 1).

Средняя длительность героиновой зависимости составила 3,6 года. Употребление алкоголя и других наркотиков было минимальным. Демографические характеристики больных представлены в табл. 1. Значимых различий между группами не отмечалось.

В исследование включались только пациенты, способные дать информированное согласие, не использующие регулярно психотропных препаратов и постоянно проживающие в Санкт-Петербурге или Ленинградской области при условии наличия контактного номера телефона, а для женщин дополнительными критериями включения были наличие отрицательного теста на беременность и согласие использовать адекватные способы контрацепции в период участия в исследовании.

Критерии исключения были следующие: клинически значимое нарушение когнитивных функций, шизофрения, параноидное расстройство, биполярное расстройство, судорожные припадки, выраженные неврологические, сердечно-сосудистые, почечные или печеночные нарушения, активный туберкулез или лихорадка, существенные отклонения лабораторных показателей, свидетельствующие об анемии, нестабильного диабета, повышения уровня ферментов печени (в 3 раза выше нормы), а также проблемы с законом, способные привести к тюремному заключению и участие в других программах лечения наркомании на период проведения исследования.

Исследование было проведено на базе стационарных и амбулаторных наркологических центров Санкт-Петербурга и Ленинградской области. Вначале исследователи в каждом из центров оценивали истории болезни пациентов, находившихся на стационарном лечении, объясняли суть исследования тем, кто мог соответствовать критериям включения в исследование, и получали от них информированное согласие. Пациенты, подписавшие информированное согласие, должны были в день выписки из стационара прийти в один из двух амбулаторных центров для подтверждения их соответствия критериям включения в исследование.

Налтрексон для настоящего исследования был безвозмездно предоставлен фармацевтической компанией «DuPont Pharma», флуоксетин — фармацевтической компанией «Gedeon Richter». Капсулы плацебо налтрексона содержали 50 мг рибофлавина в качестве флюоресцентного маркера приема препарата, капсулы плацебо флуоксетина рибофлавин не содержали.

После успешного прохождения скрининга и базовых оценок пациентам, направленным из амбулаторных программ, проводилась проба с налоксоном (0,8 мг внутримышечно) с последующим наблюдением в течение 2 ч для выявления симптомов отмены опиоидов. Прошедшим пробу с налоксоном давалась тестовая доза 50 мг налтрексона с наблюдением в течение следующих 2 ч. Всем пациентам перед назначением налтрексона проводился тест мочи на опиоиды, после чего пациенты наблюдались в течение последующих 1—2 ч для выявления симптомов отмены опиоидов. Пациентам, у которых появлялись симптомы отмены опиоидов после проведения налоксоновой пробы или приема налтрексона, рекомендовали воздерживаться от употребления героина и обратиться через 1—2 дня для повторной пробы. После 3 неудачных попыток пациент отстранялся от участия в исследовании.

Индивидуальное консультирование проводилось во время каждого визита на протяжении 6 мес участия в исследовании. Использовалось модифицированное руководство по проведению консультирования наркозависимых, разработанное D. Mercer

Таблица 1. **Общая характеристика обследованных больных**

Группа	Возраст, годы	Пол		Длительность героиновой наркомании, годы	Средняя суточная доза героина, мг	Число предыдущих курсов лечения по поводу героиновой наркомании
		мужской, %	женский, %			
Н/Ф	24,0±0,5	78	22	3,6±0,2	579±72	3,9±0,6
Н/ПФ	23,9±0,6	73	27	4,0±0,4	494±55	3,5±0,4
ПН/Ф	23,2±0,5	74	26	3,3±0,2	484±67	3,2±0,4
ПН/ПФ	23,6±0,5	64	36	3,5±0,2	583±65	3,5±0,4

и G. Woody [16]. Пациенты также получали базовую информацию по снижению риска ВИЧ, включая пути распространения вируса и необходимость использования стерильных инструментов для инъекций и презервативов.

В день включения в исследование проводился физический осмотр, подтверждался диагноз опиоидной наркомании, проводились тест мочи на опиоиды с использованием иммунологической тест-системы, определение алкоголя в выдыхаемом воздухе с помощью газоанализатора, определялся индекс тяжести зависимости (ИТЗ) [15], проводились тест оценки степени риска ВИЧ-инфицирования [17], ретроспективный анализ употребления алкоголя и наркотиков [23], кроме того, тест на беременность; использовались визуальная аналоговая шкала тяги к героину, шкала оценки общего функционирования (ШООФ DSM-IV) [5], шкала депрессии Бека [2], краткая психиатрическая шкала (КПШ) [22], шкала тревоги Спилбергера [24], шкала оценки синдрома ангедонии [1, 9], налоксоновая проба. При сборе катамнеза мы не оценивали уровень влечения к героину, выраженность депрессии, тревоги и ангедонии у пациентов, находившихся в рецидиве, поскольку в состоянии регулярного употребления наркотика эти показатели являются нестабильными.

Прием больным налтрексона в процессе лечения контролировался 3 способами: подсчетом непринятых капсул при каждом визите, наличием рибофлавина в моче [20] (характерное свечение в длинноволновых ультрафиолетовых лучах в диапазоне 444 нм), а также опросом одного из родственников, сообщающего о регулярности приема препарата и состоянии пациента на каждом визите или по телефону. Пациенты были проинформированы о безопасности изменения цвета мочи. Схема проведения оценочных измерений приведена в табл. 2. За каждый визит пациент получал 4 доллара США в рублевом эквиваленте в качестве компенсации расходов на транспорт, которые переводились на личный счет родственника, участвующего в проекте, чтобы предотвратить использование этих средств для покупки наркотика.

Набор пациентов проводился в течение 3 лет, с 2000 по 2003 г., исследование предполагало 6 мес ежедневного приема препарата и последующих 6 мес сбора катамнеза. Были опрошены 414 пациентов на предмет их заинтересованности в участии в исследовании, 343 подписали информированное согласие, из них 280 (67,6%) соответствовали критериям включения в проект и были в случайном порядке распределены в одну из 4 групп (по 70 человек в группе). Таким образом, выборка больных, включенных в исследование, может рассматриваться как репрезентативная.

Пациенты считались досрочно выбывшими из исследования, если они пропускали 2 визита подряд (т.е. не посещали центр в течение более чем 1 мес),

Таблица 2. **Схема проведения исследований**

Тест и манипуляция	Скрининг	Включение в исследование	2—10-я нед	3-й мес	14—22 нед	6-й мес
Подтверждение диагноза героиновой наркомании	+					
Тест мочи на опиаты	+	+	+	+	+	+
Определение алкогодя в выдыхаемом воздухе	+	+	+	+	+	+
Индекс тяжести зависимости (ИТЗ)		+				+
Ретроспективный анализ употребления алкоголя и наркотиков за 90 дней		+		+		+
Ретроспективный анализ употребления алкоголя и наркотиков за 14 дней			+		+	
Ферменты печени	+					+
Визуальная аналоговая шкала тяги к героину		+	+	+	+	+
Тест оценки степени риска ВИЧ		+		+		+
Шкала оценки общего функционирования		+		+		+
Шкала депрессии Бека		+	+	+		+
Краткая психиатрическая шкала		+		+		+
Шкала тревоги Спилбергера		+	+	+		+
Шкала оценки синдрома ангедонии		+	+	+		+
Налоксоновый тест		+				
Назначение препаратов		+	+	+	+	+
Консультирование		+	+	+	+	+
Регистрация побочных эффектов		+	+	+	+	+

если у них выявлялись 3 последовательных положительных теста мочи на опиоиды, или если они возобновляли систематическое употребление героина, и во время визита у них отмечались симптомы наркотической интоксикации или абстиненции. Для выявления наличия физической зависимости использовалась налоксоновая проба. Пациенты, эпизодически употреблявшие героин, но имевшие меньше 3 положительных тестов на опиоиды и при этом без симптомов физической зависимости, расценивались как перенесшие срыв без рецидива. Родители или другие родственники, живущие вместе с пациентом и приходящие вместе на визиты, как правило, могли оценить состояние пациента и сообщали дополнительную информацию. Для получения информации о пациентах, досрочно выбывших из исследования, исследователи контактировали с родственником по телефону. Поведение, связанное с риском ВИЧ-инфицирования, симптомы постабстинентного синдрома и общие результаты лечения оценивались с помощью стандартизированных показателей самооценки, лабораторных показателей и результатов интервью.

Тест мочи на опиоиды проводился при каждом визите 1 раз в 2 нед для всех пациентов, получающих лечение; число анализов мочи, содержавших рибофлавин, колебалось от 80 до 100%. Эти данные согласовывались с результатами подсчета непринятых капсул и информацией от родственников, участвующих в проекте, и свидетельствовали о том, что большинство испытуемых, приходящих на назначенные визиты, принимали налтрексон или плацебо налтрексона.

Пациенты, оставшиеся в проекте, осуществили большинство визитов и участвовали в большинстве обследований. Число пациентов, удерживающихся в проекте и продолжающих лечение, представлено в табл. 3.

Для ведения базы данных с информацией обо всех пациентах и о каждом их визите использовался статистический пакет SPSS. Статистический анализ данных осуществляли с помощью статистических пакетов SPSS и Statistica. Для этого использовали алгоритмы дисперсионного анализа (ANOVA) для многократно оцениваемых (континуальных) переменных и t-тест или χ^2 для категорных переменных. Двухфакторный дисперсионный анализ выполняли с фактором группы лечения (Н/Ф, Н/ПФ, ПН/Ф, ПН/ПФ) и фактором времени в качестве независимых параметров, и данными клинических, психометрических и лабораторных исследований в качестве зависимых переменных. Тест Тьюки был использован для проведения post hoc сравнений между группами. Анализ выживаемости Каплана—Мейера использовали для оценки общей достоверности различий в ремиссиях между группами, получавшими налтрексон и плацебо. Различия рассматривались как статистически значимые при $p<0,05$.

Исследование было одобрено этическими комитетами Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова и Пенсильванского университета (США). Информированное согласие подписывалось каждым участником до включения в проект.

Результаты

Успешно завершили участие в исследовании и оставались в ремиссии по данным тестов мочи на опиоиды, самоотчету и отсутствию симптомов наркотической зависимости по данным налоксоновой пробы 43% пациентов из группы Н/Ф, 36% из группы Н/ПФ, 21% из группы ПН/Ф и 10% из группы ПН/ПФ. По числу пациентов, успешно завершивших участие в исследовании, к концу 6-го месяца результаты лечения (количество ремиссий) в группе Н/Ф были достоверно лучше по сравнению с группой ПН/ПФ (тест Фишера, $p<0,001$), группой ПН/Ф ($p<0,01$). Терапия в группе Н/ПФ была достоверно более эффективна по сравнению с группой ПН/ПФ ($p<0,001$) и группой ПН/Ф ($p<0,05$). Достоверных различий между группами ПН/Ф и группой ПН/ПФ выявлено не было. Группы Н/Ф и Н/ПФ также значимо не отличались между собой. Однако следует отметить, что у женщин в группе Н/Ф на момент завершения участия в программе лечения в ремиссии находились 60% по сравнению с 32% в группе Н/ПФ, причем различие между этими группами было близко к статистически достоверному ($p=0,09$). В целом у пациентов, получавших налтрексон, количество ремиссий было значимо выше, а количество рецидивов, соответственно, достоверно меньше (табл. 4).

Анализ выживаемости выявил достоверные различия ($p<0,001$) по нахождению в программе и ремиссии между группами, получавшими налтрексон (Н/Ф и Н/ПФ) и плацебо налтрексона (ПН/Ф и ПН/ПФ) (рис. 1).

***Таблица 3*. Число пациентов, находившихся на лечении**

Группа	Неделя исследования												
	до лечения	2-я	4-я	6-я	8-я	10-я	12-я	14-я	16-я	18-я	20-я	22-я	24-я
Н/Ф	70	59	50	45	43	43	38	35	33	33	32	32	30
Н/ПФ	70	60	52	47	43	41	38	37	35	31	27	25	25
ПН/Ф	70	56	44	37	33	29	25	22	22	18	17	16	15
ПН/ПФ	70	55	42	31	27	23	18	14	12	10	8	8	7

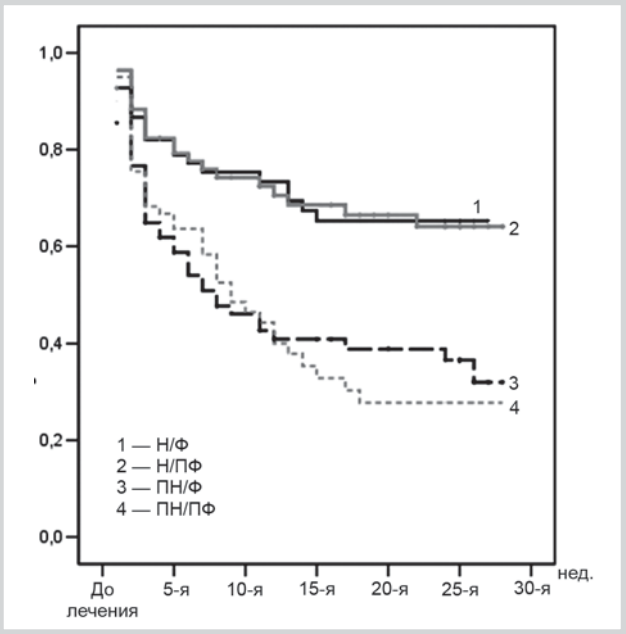


Рис. 1. **Функция выживания Каплана—Мейера.**

По оси абсцисс — неделя исследования; по оси ординат — значение функции выживания.

Несмотря на то что родственники пациентов сообщали информацию об употреблении наркотиков, были определенные трудности в сборе катамнеза у пациентов, досрочно выбывших из исследования, поэтому данные по употреблению опиоидов, алкоголя и других психоактивных веществ можно считать надежными только для пациентов, находившихся в проекте. Процент положительных тестов мочи на опиоиды в группе ПН/ПФ 38 (14,3%) положительных из 266 был значимо выше, чем в других 3 группах: Н/Ф (28 (5,8%) из 479; ОШ 0,4, 95% ДИ 0,25—0,68, $p<0,05$); Н/ПФ (25 (5,3%) из 467; ОШ 0,4, 95% ДИ 0,22—0,63, $p<0,05$), и ПН/Ф (25 (7,2%) из 344; ОШ 0,5, 95% ДИ 0,25—0,68, $p<0,05$).

Данные ретроспективного анализа употребления алкоголя у пациентов, остававшихся в исследовании, показали увеличение средней величины употребления алкоголя с 9—11 г в сутки в первые 4 мес до 15—20 г в сутки за 5-й и 6-й мес. Использование стимуляторов отмечалось у 2,5—3,6% пациентов, седативных препаратов — у 3,9—5,8%, марихуаны — у 6,9—9%. Значимых различий между группами по этим показателям не отмечалось.

Пациенты всех групп имели сходный профиль ИТЗ в начальной точке. У пациентов, остававшихся в исследовании, отмечалось существенное улучшение общих показателей по всем шкалам к концу 6-го месяца без значимых различий между группами. У нас была возможность получить данные по ИТЗ по телефону (20—30%) или при личном контакте (70—80%) у пациентов, досрочно выбывших из программы исследования. Обнаружены значимые различия по всем показателям ИТЗ, за исключением «медицинского статуса», у пациентов с рецидивом ($n=26$) и в ремиссии ($n=77$). Эти данные представлены на рис. 2 и 3.

Тест оценки степени риска ВИЧ-инфицирования позволяет оценить риск, связанный с поведением, ассоциированным с инъекционным и половым путем передачи ВИЧ. Риск инъекционного пути передачи ВИЧ для пациентов, удерживающихся в исследовании и находящихся в ремиссии, независимо от групповой принадлежности снизился с 7,5—8,6 баллов в начальной точке до 0,4—0,8 баллов к 6-му месяцу во всех группах. Все изменения были достоверны на уровне $p<0,001$, различий между группами выявлено не было. Риск полового пути передачи ВИЧ составил в среднем 5,0 для всех групп в начальной точке и умеренно снизился до 4,0—4,2 к 6-му месяцу во всех группах. Значимых изменений этого показателя в зависимости от группы или временной точки выявлено не было. Имелись существенные различия к концу 6-го месяца по показателю риска инъекционного пути передачи ВИЧ между 26 пациентами с рецидивом (7,5±0,8 балла) и 77 пациентамив ремиссии, а также продолжающими участие в исследовании (0,5±0,2 балла, $p<0,001$), независимо от принадлежности группе.

Влечение к героину значимо снижалась от 4,0—4,5 балла по 10-балльной шкале до лечения до 0,5 балла к концу 6-го месяца у пациентов, удерживающихся в исследовании и находящихся в ремиссии (рис. 4). Различий между группами выявлено не было ни в одной точке. Влечение к героину не измеря-

Таблица 4. **Причины выхода пациентов из исследования**

Группа	Число участников в групе	Получали консультирование	Результаты лечения (% больных в группе)						Включены в статистический анализ
			Закончили лечение	Причины выхода из программы					
				рецидив	отказ от дальнейшего участия	побочные эффекты	пропустили более 2 последовательных визитов	Другое	
Н/Ф	70	70	42,9* ***	30,0* ***	5,7	0	15,7	5,7	70
Н/ПФ	70	70	35,7** ^	31,4** ^^	7,1	1,4	24,4	0	70
ПН/Ф	70	70	21,4	60,0	0	0	15,7	2,9	70
ПН/ПФ	70	70	10,0	60,0	5,7	0	20,0	4,3	70

Примечание. Статистически значимые различия (тест Фишера) между групами: Н/Ф и ПН/ПФ: * — $p<0,001$; Н/ПФ и ПН/ПФ: ** — $p<0,001$; Н/Ф и ПН/Ф: ** — $p<0,01$; Н/ПФ и ПН/Ф: ^ — $p<0,05$; ^^ — $p<0,01$.

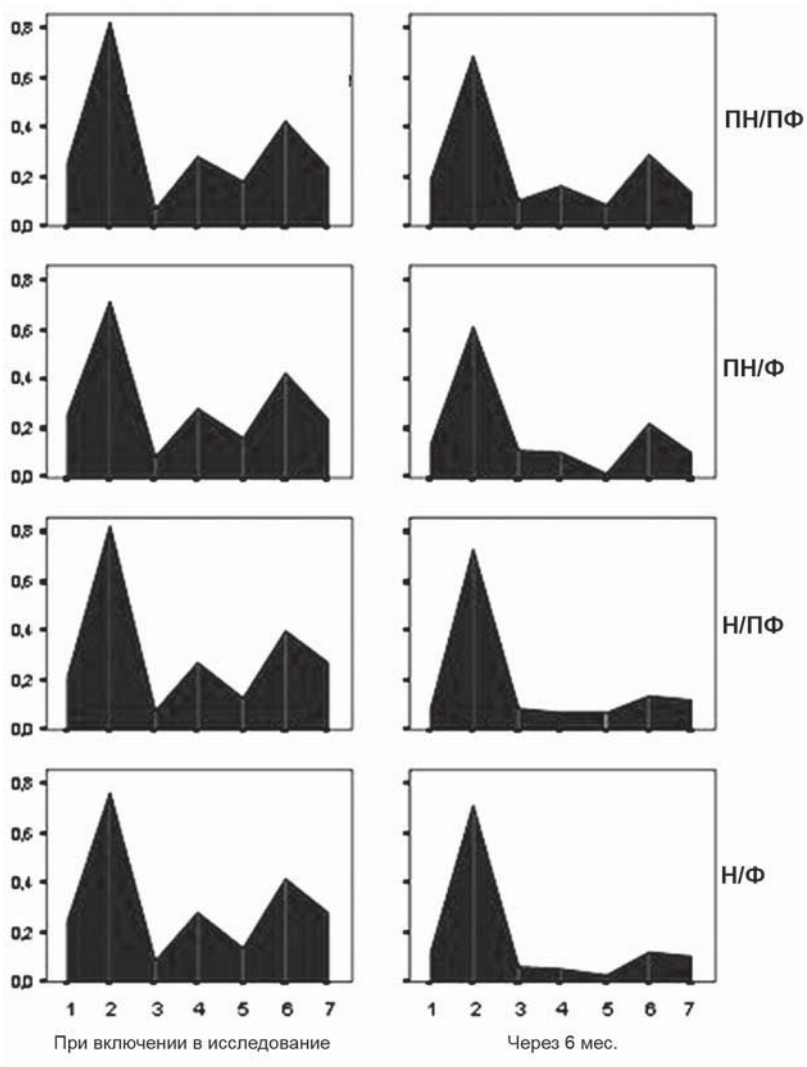


Рис. 2. **Индекс тяжести зависимости у находящихся в исследовании.**

Здесь и на рис. 3: по оси абсцисс — 1 — медицинский статус; 2 — работа/средства существования; 3 — алкоголь; 4 — наркотики; 5 — проблемы с законом; 6 — семья и социальные отношения; 7 — психиатрический статус.

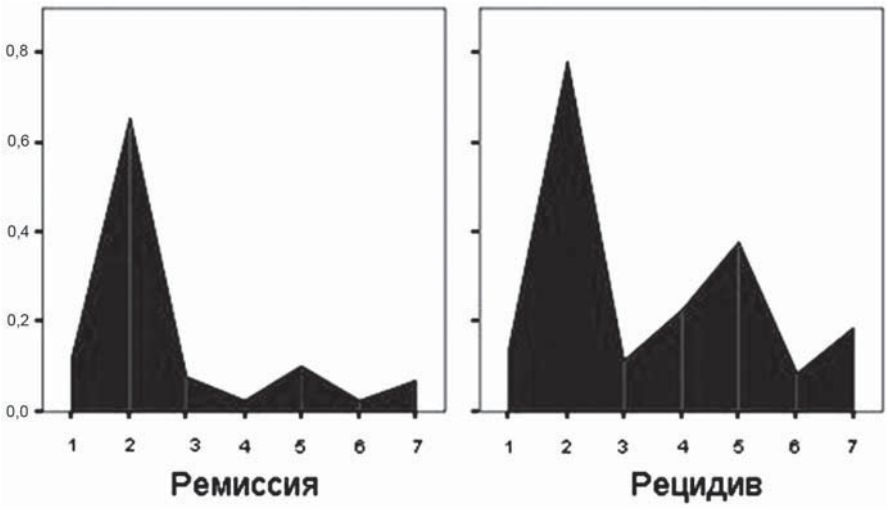


Рис. 3. **Индекс тяжести зависимости у выбывших из исследования.**

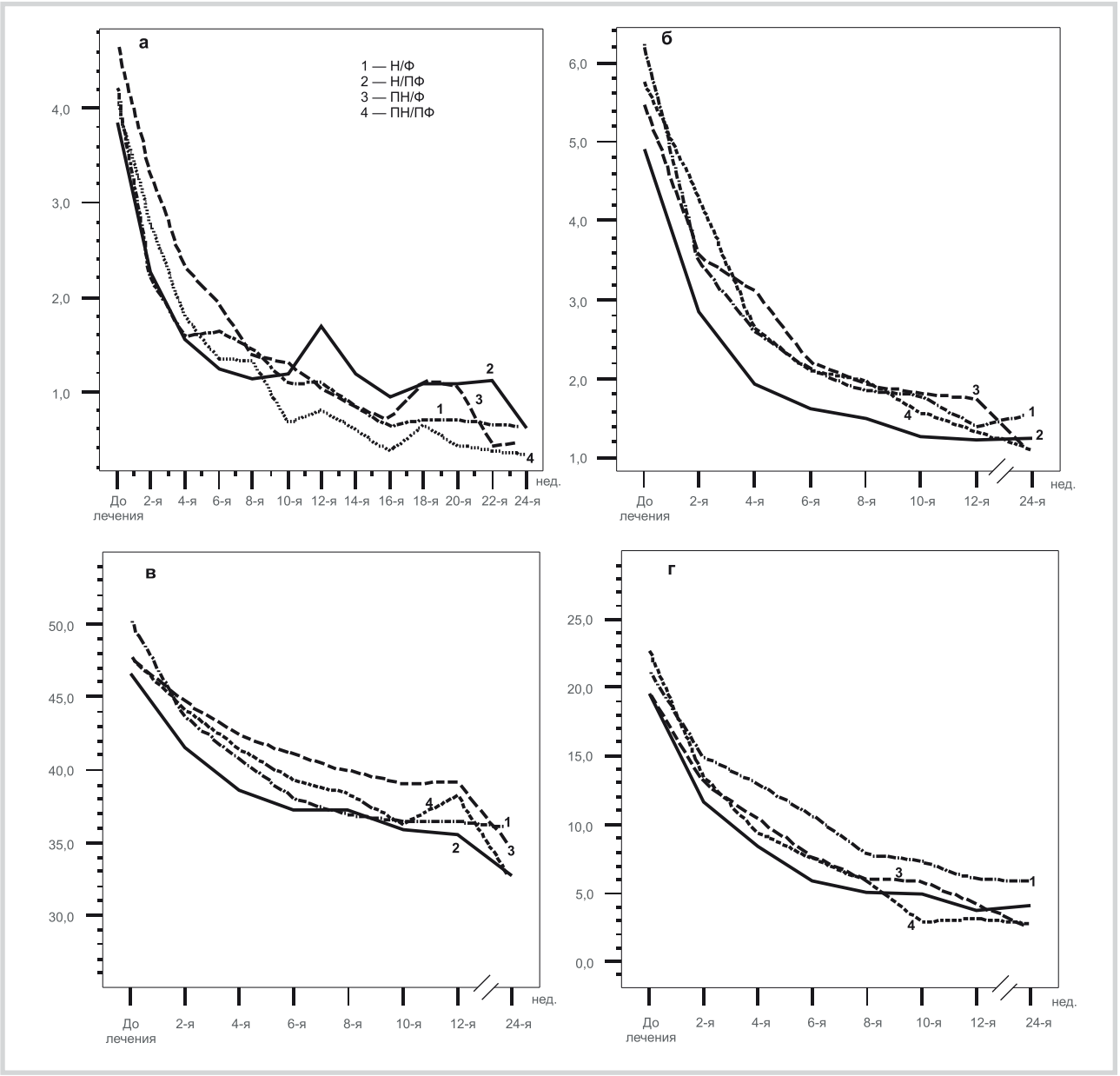


Рис. 4. **Психометрические показатели депрессии (а), тревоги (б), личностной тревожности (в), ангедонии (г).**

лось у пациентов, выбывших из исследования, по причинам, указанным выше.

Уровни депрессии, тревоги и ангедонии во всех группах были умеренно повышены на момент включения в исследование (без различий между группами), но были значимо выше у женщин по сравнению с мужчинами. Эти показатели постепенно уменьшались до уровня нормы в течение первых 1—2 мес у всех пациентов (мужчин и женщин), удерживающихся в исследовании и находящихся в ремиссии, без различий между группами. Показатели не измерялись у пациентов, выбывших из исследования, по причинам, указанным выше. Данные представлены на рис. 4 и в табл. 5.

У остававшихся пациентов в исследовании психопатологические симптомы, перечисленные в КПШ, снижались во всех группах к 6-му месяцу, а показатели ШООФ увеличивались. Все изменения в процессе лечения носили достоверный характер; между группами достоверных различий не было ни в одной из точек. Показатель шкалы оценки общего функционирования был достоверно ниже у пациентов, досрочно выбывших из исследования и находившихся в рецидиве (55,0±8,0, n=32) по сравнению с пациентами, удерживающимися в исследовании и находящимися в ремиссии (85,2±1,6, n=77) (p<0,01).

Побочные эффекты отмечались у 5,7% пациентов в группе Н/Ф, у 8,5% в группе Н/ПФ, у 2,8% в группе ПН/Ф, и у 7,1% в группе ПН/ПФ. Различия между группами не были достоверными. Основное количество побочных эффектов отмечалось в пер-

Таблица 5. **Психопатологические симптомы на момент включения в исследование, баллы**

Пол	Депрессия (шкала Бека)	Тревога (шкала Спилбергера)	Личностная тревожность (шкала Спилбергера)	Шкала оценки синдрома ангедогии (аффективный компонент)
Мужской (n=203)	19,6±0,6*	47,0±0,7*	46,6±0,6*	1,6±0,1*
Женский (n=77)	23,9±1,0	51,0±1,3	53,0±0,9	2,0±0,1

Примечание. Статистически значимые различия между мужчинами и женщинами — * — p<0,01.

вые 3 мес. Наиболее часто встречались ощущение дискомфорта в животе, тошнота, слабость. Ни один из побочных эффектов не требовал назначения специального лечения. По данным 6-месячного катамнестического наблюдения, ни один из пациентов не умер от передозировки.

В начальной точке уровень аланиновой трансаминазы (АЛТ) варьировал между 0,27—0,35±0,04 нмоль/л·ч; уровень аспартатной трансаминазы (АСТ) — 0,25—0,31±0,03 нмоль/л·ч. Оценка уровня ферментов печени была возможна только для пациентов, оставшихся в исследовании и в ремиссии. У этих пациентов уровень АЛТ поднялся до 0,30—0,40±0,1 нмоль/л·ч, АСТ — до 0,31—0,35±0,07 нмоль/л·ч. Значимых различий между группами в начальной точке и через 6 мес выявлено не было.

Обсуждение

Результаты этого и предыдущего исследований показали, что эффективность терапии опиоидной наркомании налтрексоном в России выше, чем в аналогичных зарубежных исследованиях (за исключением тех исследований, где рецидив мог повлечь за собой серьезные последствия для больных — тюремное заключение, утрату медицинской лицензии). Сложно переоценить в успехе терапии налтрексоном роль родственников, как правило, инициирующих лечение и контролирующих прием лекарств. Возможно, давление со стороны родителей или других членов семьи в России эквивалентно влиянию правоохранительных структур и принудительных санкций, которые являлись эффективными средствами обеспечения приверженности лечению налтрексоном в исследованиях, проводимых в США. К сожалению, в данном исследовании мы не могли количественно оценить влияние родителей или близких родственников, а также измерить последствия рецидива или выхода из программы для семей больных. Другими факторами, влияющими на приверженность лечению, могли быть имеющийся у больных и их родственников запрос на поддерживающую терапию после детоксикации, возможность бесплатного получения налтрексона, качество консультирования, проводимого квалифицированными психотерапевтами, и факт, что налтрексон является единственным специфическим средством фармакотерапии героиновой наркомании в России.

Полученные результаты сходны с результатами недавно проведенного исследования [6], в котором было показано, что поведенческая семейная психотерапия и вовлечение родственников в процесс контроля за приемом препаратов существенно улучшали показатели лечения налтрексоном. Пациенты, получавшие поведенческую семейную психотерапию, чаще принимали налтрексон, посещали больше назначенных визитов, имели больше дней воздержания от алкоголя и других наркотиков, находясь в программе, и имели меньше проблем, связанных с наркотиками, законом и семьей в течение 1 года после окончания программы по сравнению с пациентами, получавшими индивидуальную поведенческую психотерапию. Однако только 25% пациентов в исследовании W. Fals-Stewart и T. O'Farrell [6] были заинтересованы в участии в отличие от 80% в нашем исследовании. Материальное поощрение также может способствовать улучшению результатов, как показано в исследовании K. Carroll и соавт. [3], продемонстрировавшем, что выплата ваучеров улучшала приверженность лечению и стимулировала нахождение в проекте. В этом исследовании, в отличие от работы W. Fals-Stewart и T. O'Farrell [6], вовлечение членов семьи не имело общего положительного эффекта, но оно помогло некоторым пациентам, если они посетили хотя бы одну семейную консультацию с психотерапией.

Флуоксетин не превосходил плацебо достоверно по предотвращению рецидивов, хотя к концу 6-го месяца в группе ПН/Ф оставалось в 2 раза больше участников, чем в группе ПН/ПФ, и число положительных анализов на опиоиды в группе ПН/ПФ было больше, чем в других группах. Интересно, что сочетание Н/Ф почти в 2 раза увеличивало удержание женщин в программе лечения по сравнению с Н/ПФ, приводя к различиям, близким к статистически достоверным. Этот результат может быть связан с более высоким уровнем депрессии, тревоги и ангедонии у женщин при включении в исследование по сравнению с мужчинами, как видно из табл. 5. Причиной также могут быть генетические различия, связанные с разными подтипами ферментов или рецепторов, поскольку ранее было показано [21], что налтрексон более эффективен у больных алкоголизмом с конкретными подтипами опиоидных рецепторов, и бупропион более эффективен для лечения

курения у женщин с пониженной активностью цитохрома P2B6 [14].

Наличие алкогольной зависимости являлось критерием исключения, поэтому мы не можем оценить эффект налтрексона на предупреждение рецидива алкоголизма. В среднем отмечалось увеличение количества потребляемого алкоголя у пациентов, находившихся в исследовании, во всех 4 группах, но не доходящее до уровней, вызывающих зависимость. Использование других наркотиков было нечастым, возможно, из-за их низкой доступности и высокой стоимости по сравнению с алкоголем. Небольшое число побочных эффектов подтверждает хорошую переносимость налтрексона, как было показано и в других исследованиях [7, 12, 19].

В соответствии с показателями таких инструментов как ИТЗ, КПШ и ШООФ, уровень выраженности психопатологических симптомов и других проблем, связанных с зависимостью, был высоким в начале лечения и существенно снижался у пациентов, удерживавшихся в программе и остававшихся в ремиссии. Отмечались четкие различия по всем показателям ИТЗ, уровню инъекционного риска ВИЧ-инфицирования и количеству баллов ШООФ у пациентов, остававшихся в исследовании, и находившихся в рецидиве. Хотя оказалось возможным собрать катамнестические данные только у 40% досрочно выбывших из исследования больных, у них были сходные демографические характеристики и паттерны употребления наркотика с теми, чьи катамнестические сведения оказались недоступны, поэтому мы предположили, что полученные данные являются репрезентативными для всей выборки. Можно сделать вывод, что налтрексон улучшает показатели адаптации и социального функционирования в целом, хотя эти позитивные результаты представляются не специфическими для действия препарата, а являются следствием эффекта профилактики рецидива и удержания больного в ремиссии, что подтверждается улучшением состояния всех пациентов, удерживавшихся в программе исследования, независимо от их принадлежности к группе.

Данное исследование не подтвердило предположения о том, что налтрексон и/или флуоксетин специфически снижают влечение к героину или депрессию, тревогу и ангедонию, характерные для пост-абстинентного синдрома, поскольку эти симптомы одинаково уменьшались во всех группах у пациентов, остававшихся в исследовании и в ремиссии. Мы не делали попыток оценить влечение к героину, депрессию, тревогу и ангедонию у пациентов, находившихся в рецидиве, поскольку при активном употреблении наркотиков эти показатели нестабильны. Однако косвенным доказательством в пользу влияния флуоксетина на редукцию психопатологических симптомов и рецидивов является то, что наибольшее число рецидивов оказалось в группе ПН/ПФ, а также тот факт, что среди женщин, на момент включения в исследование имевших большую выраженность аффективных нарушений по сравнению с мужчинами, имелась тенденция к более длительному нахождению в программе лечения в группе пациенток, получавших Н/Ф по сравнению с получавшими Н/ПФ.

Одной из задач этого исследования было оценить, является ли эффективное лечение наркомании средством профилактики ВИЧ-инфекции. Распространенность ВИЧ среди лиц, употребляющих героин, драматически возросла за последние несколько лет в ряде регионов Российской Федерации. На сегодняшний день около 40% героиновых наркоманов, обращающихся за лечением в Санкт-Петербурге и Ленинградской области, ВИЧ-инфицированы, и внутривенное употребление героина является главной причиной передачи ВИЧ [11, 13]. Инъекционный риск ВИЧ-инфицирования существенно снижался у пациентов, удерживавшихся в программе лечения и находящихся в ремиссии. Поскольку число таких больных было достоверно выше в группах, получавших налтрексон, этот препарат, очевидно, может рассматриваться как средство профилактики распространения ВИЧ-инфекции инъекционным путем за счет стабилизации ремиссии и предотвращения рецидива героиновой наркомании, в особенности в условиях запрета заместительной терапии агонистами опиоидных рецепторов.

Несмотря на отчетливые позитивные результаты, выбывание из исследования оставалось основной проблемой, хотя и было меньшим, чем в других исследованиях. Мы планируем изучить эффективность пролонгированной имплантируемой формы налтрексона, чтобы оценить, позволит ли новая форма налтрексона улучшить показатели ремиссий, полученные в данном исследовании.

Эта работа была выполнена при поддержке гранта Национального института наркоманий США №P60-DA05186l.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Крупицкий Е.М., Бураков А.М., Романова Т.Н. и др.* Анкета для оценки синдрома ангедонии у детоксицированных больных опийной наркоманией. Вопр наркол 2000;4:43—46.
2. *Beck A.T., Ward C.H., Mendelson M. et al.* An inventory for measuring depression. Arch Gen Psychiat 1961;4:561—571.
3. *Carroll K.M., Ball S.A., Nick C. et al.* Targeting behavioral therapies to enhance naltrexone treatment of opioid dependence — efficacy of contingency management and significant other involvement. Arch Gen Psychiat 2001;58:8:755—761.
4. *Cornish J.W., Metzger D., Woody G.E. et al.* Naltrexone pharmacotherapy for opioid dependent federal probationers. J Substance Abuse Treatment 1997;14:6:529—534.
5. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Fourth Edition (DSM-IV)/ Eds. A. Frances, H.A. Pincus, M.B. First. Substance Rel Dis 1994;175—272.

6. *Fals-Stewart W., O'Farrell T.J.* Behavioral family counseling and naltrexone for male opioid-dependent patients. J Consult Clin Psychol 2003;71:3:432—442.

7. *Judson B.A., Carney T.M., Goldstein A.* Naltrexone treatment of heroin addiction: Efficacy and safety in a double blind dosage comparison. Drug Alcohol Depend 1981;7:325—346.

8. *Kleber H., Kosten T., Gaspari J.* Nontolerance to opioid antagonism of naltrexone. Biol Psychiat 1985;20:66—72.

9. *Krupitsky E.M., Burakov A.M., Romanova T.N. et al.* The syndrome of anhedonia in recently detoxified heroin addicts: assessment and treatment: Abstracts of the International Meeting «Building International Research on Drug Abuse: Global Focus on Youth». Scottsdale, AZ: National Institute on Drug Abuse 1998;15.

10. *Krupitsky E.M., Burakov A.M., Didenko T.Y. et al.* Effects of citalopram treatment of protracted withdrawal (syndrome of anhedonia) in patients with heroin addiction. Addictive Dis Their Treatment 2002;1:1:29—33.

11. *Krupitsky E., Zvartau E., Karandashova G. et al.* The onset of HIV infection in the Leningrad region of Russia: a focus on drug and alcohol dependence. HIV Med 2004;5:30—33.

12. *Krupitsky E.M., Zvartau E.E., Masalov D.V. et al.* Naltrexone for heroin dependence treatment in St. Petersburg, Russia. J Substance Abuse Treatment 2004;26:285—294.

13. *Krupitsky E.M., Zvartau E.E., Lioznov D.A. et al.* Co-morbidity of infectious and addictive diseases in St. Petersburg and the Leningrad Region, Russia. Eur Addiction Res 2006;12:12—19.

14. *Lerman C., Shieldsb P.G., Wileytoa E.P. et al.* Pharmacogenetic investigation of smoking cessation treatment. Pharmacogenetics 2002;12:627—634.

15. *McLellan A.T., Luborsky L., Cacciola J., Griffith J.* New data from the Addiction Severity Index: Reliability and validity in three centers. J Nervous Mental Dis 1985;173:412—423.

16. *Мерсер Д.Е., Вуди Дж.* Индивидуальное консультирование наркозависимых. Пер. с англ. Варшава 2001.

17. *Navaline H.A., Snider E.C., Petro C. et al.* Preparations for AIDS Vaccine Trials. An Automated Version for the Risk Assessment Battery (RAB): Enhancing the Assessment of Risk Behaviors. AIDS Res Human Retroviruses 1994.

18. *O'Brien C.P., Greenstein R., Mintz J., Woody G.E.* Clinical experience with naltrexone. Am J Drug Alc Abuse 1975;2:365—377.

19. *O'Brien C.P., Childress A.R., McLellan A.T. et al.* Use of naltrexone to extinguish opioid conditioned responses. J Clin Psychiat 1984;45:8:Sec 2:53—56.

20. *O'Malley S.S., Jaffe A., Chang G. et al.* Naltrexone and coping skills therapy for alcohol dependence: A controlled study. Arch Gen Psychiat 1992;49:881—887.

21. *Oslin D.W., Berrettini W., Kranzler H.R. et al.* A functional polymorphism of the μ-opioid receptor gene is associated with naltrexone response in alcohol-dependent patients. Neuropsychopharmacology 2003;28:1546—1552.

22. *Overall J.E., Gorham D.R.* The brief psychiatric rating scale. Psychol Rep 1962;10:799—812.

23. *Sobell L.C., Sobell M.B.* Timeline follow-back: a technique for assessing self-reported alcohol consumption. In: Measuring Alcohol Consumption. Eds. R. Litten, J. Allen. Human Press 1992.

24. *Spielberger C.D., Anton W.D., Bedell J.* In: The nature and treatment of test anxiety. Emotion and Anxiety: New concepts, methods and applications. Eds. M. Zuckerman, C.D. Spielberger. Hillsdale. New York: Erlbaum 1976.

25. *Tennant F.S., Rawson R.A., Cohen A.I., Mann A.* Clinical Experience with naltrexone in suburban opioid addicts. J Clin Psychiat 1984;45:9:42—45.

26. *Washton A.M., Pottash A.C., Gold M.S.* Naltrexone in addicted business executives and physicians. J Clin Psychiat 1984;45:39—41.