

## Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности комбинированной терапии налтрексоном и гуанфацином для стабилизации ремиссии при опиоидной наркомании

Е.М. КРУПИЦКИЙ<sup>1, 2\*</sup>, Е.А. БЛОХИНА<sup>1</sup>, Э.Э. ЗВАРТАУ<sup>1</sup>, Е.В. ВЕРБИЦКАЯ<sup>1</sup>, Н.М. БУШАРА<sup>1</sup>, А.А. ТЮРИНА<sup>1</sup>, В.Я. ПАЛАТКИН<sup>1</sup>, Т.С. ЯРОСЛАВЦЕВА<sup>1</sup>, А.М. БУРАКОВ<sup>3</sup>, Д.В. МАСАЛОВ<sup>3</sup>, Т.Н. РОМАНОВА<sup>3</sup>, А.Я. ГРИНЕНКО<sup>1</sup>, Р. СИНХА<sup>4</sup>, Т. КОСТЕН<sup>5</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург; <sup>2</sup>ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева», Санкт-Петербург; <sup>3</sup>ГУЗ «Ленинградский областной наркологический диспансер», Ленинградская область; <sup>4</sup>Йельский университет, Нью Хейвен, США; <sup>5</sup>Бейлорский медицинский колледж, Хьюстон, США

### A double-blind randomized placebo-controlled study of the efficacy of the combined treatment with naltrexone and guanfacine for relapse prevention in opiate dependence

E.M. KRUPITSKY, E.A. BLOKHINA, E.E. ZVARTAU, V.E. VERBITSKAYA, E.M. BUSHARA, A.A. TIURINA, V.YA. PALATKIN, T.S. YAROSLAVTSEVA, A.M. BURAKOV, D.V. MASALOV, T.N. ROMANOVA, A.YA. GRININKO, R. SINHA, T. KOSTEN

Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg; Bekhterev St. Petersburg Research Psychoneurological Institute, St. Petersburg; Leningrad Oblast Narcological Dispensary, Leningrad oblast; Yale University, Department of Psychiatry, New Haven, USA; Baylor College of Medicine, Houston, USA

**Цель исследования.** Изучали влияние антагониста  $\alpha$ -2-адренорецепторов гуанфацина на стабилизацию ремиссии опиоидной наркомании. **Материал и методы.** 301 больной опиоидной наркоманией после прохождения детоксикации по особенностям лечения был рандомизирован в четыре группы в соответствии с его двойным слепым дизайном с двойной маскировкой: налтрексон 50 мг/день + гуанфацин 1 мг/день (Н+Г); налтрексон + плацебо гуанфацина (Н+ГП); плацебо налтрексона + гуанфацин (НП+Г); и двойное плацебо. Первичным показателем оценки эффективности терапии было удержание в программе лечения. В качестве вторичных показателей были выбраны стресс-реактивность и влечение к употреблению наркотиков. **Результаты.** К концу 6-го месяца лечения в группе Н+Г удерживались 20 (26,7%) больных, в группе Н+ГП — 15 (19,7%) ( $p=0,26$  по сравнению с Н+Г), в группе НП+Г — 5 (6,7%) ( $p=0,002$  по сравнению с Н+Г и  $p=0,017$  — с Н+ГП) и в группе двойного плацебо — 8 (10,7%) больных ( $p=0,013$  по сравнению с Н+Г). Достоверных отличий между группами Н+Г и Н+ГП по удержанию в программе лечения к концу исследования не было выявлено. **Заключение.** Гуанфацин достоверно снижал влечение к употреблению опиатов и стресс-реактивность. Налтрексон был более эффективен, чем плацебо, в отношении стабилизации ремиссии при опиоидной наркомании. Комбинация налтрексона и гуанфацина была сравнима по эффективности с монотерапией налтрексоном. Гуанфацин оказывал умеренный стресспротективный и антикрейвинговый эффекты.

**Ключевые слова:** налтрексон, гуанфацин, опиатная зависимость, фармакотерапия, стресс.

**Objective.** Authors studied the effect of  $\alpha$ -2-adrenoreceptor agonist guanfacine on relapse prevention in opiate addicts. **Material and methods.** Three hundred and one recently detoxified opiate addicts were randomized under the double-blind double-dummy conditions into one of four treatment groups: naltrexone 50 mg/day + guanfacine 1 mg/day (N+G), naltrexone + guanfacine placebo (N+GP), naltrexone placebo + guanfacine (NP+G), and double placebo (NP+GP). The primary outcome was retention in treatment. The secondary outcomes were perceived stress (Perceived Stress Scale) and craving. **Results.** At the end of six months, 20 (26.7%) patients in the N+G group and 15 (19.7%) ( $p=0.26$  to N+G) in N+GP group were retained in treatment compared to 5 (6.7%) in the NP+G group ( $p=0.002$  to N+G group and  $p=0.017$  to N+GP group) and 8 (10.7%) in the double placebo group ( $p=0.013$  to N+G group). There is no significant difference in retention between the N+G group and N+GP group at the end of treatment. **Conclusion.** Guanfacine had significant craving and stress reducing effect. Naltrexone was more effective than placebo for relapse prevention in opioid dependent patients. The efficacy of the combination of naltrexone and guanfacine was comparable to naltrexone alone. Guanfacine moderately reduced both stress and craving.

**Keywords:** naltrexone, guanfacine, opiate dependence, pharmacotherapy, stress.

Налтрексон является конкурентным антагонистом  $\mu$ -опиатных рецепторов [1] и тем самым блокирует эйфорическое действие опиатов. Он не обладает аддиктивным потенциалом, к нему не развивается толерантность. Однако низкий комплаенс при приеме налтрексона является основным фактором его недостаточной эффективности в терапии героиновой зависимости. Причинами проблем с комплаенсом могут быть как воздействие стрессовых факторов, так и развитие постабстинентных расстройств, включающих в качестве одного из основных симптомов влечение к употреблению наркотиков [2]. Еще одной причиной низкой приверженности к терапии пероральной формой налтрексона может быть повышенная импульсивность, характерная для потребителей опиатов, что также может обуславливать усиление влечения к употреблению наркотика и последующий рецидив. Так как налтрексон не оказывает влияния на постабстинентный синдром и не обладает стресспротективным действием, улучшить результат лечения могла бы дополнительная фармакотерапия, направленная на снижение влияния факторов, способствующих рецидиву зависимости.

Агонисты центральных  $\alpha$ -2-адренорецепторов (клонидин, лофексидин и гуанфацин) широко применяются для купирования синдрома отмены опиатов [3]. Препараты данной группы стимулируют пресинаптические  $\alpha$ -2-адренорецепторы и снижают выделение норадреналина в синаптическую щель. Этот эффект может лежать в основе терапевтического действия не только в острой фазе абстинентного синдрома, но и в постабстинентном периоде. Однако использование клонидина зачастую вызывает снижение артериального давления [4]. Несколько проведенных ранее исследований продемонстрировали, что лофексидин и гуанфацин обладают большей селективностью в отношении  $\alpha$ -2-адренорецепторов и в связи с этим имеют меньше побочных эффектов по сравнению с клонидином [4, 5]. Более того, в исследовании на здоровых добровольцах было показано, что гуанфацин способствует улучшению рабочей памяти [6]. В педиатрии этот препарат рассматривается как средство для терапии синдрома дефицита внимания и гиперактивности у подростков [5]. В связи с этим можно предполагать, что применение гуанфацина в раннем постабстинентном периоде может способствовать снижению импульсивности и тем самым препятствовать рецидиву опиоидной наркомании.

Известно, что стресс усугубляет влечение к употреблению наркотиков и, следовательно, способствует рецидиву зависимости [7]. Более того, в работе S. Numan и соавт. [2] было показано, что пациенты, страдающие зависимостью от опиатов, испытывают более высокий уровень стресса по сравнению со здоровыми и отличаются плохой адаптацией к стрессовым факторам. Первое исследование эффективности применения агониста  $\alpha$ -2-адренорецепторов лофексидина с целью снижения уровня стресса и профилактики рецидива было проведено R. Sinha и соавт. [8]. Эти авторы обследовали 18 пациентов с опиоидной наркоманией, которым была назначена комбинированная терапия пероральным налтрексоном и лофексидином. К концу 4-й недели в группе лечившихся налтрексоном и лофексидином были выявлены более высокий процент удержания в программе без рецидива, а также снижение влечения к употреблению опиатов по сравнению с группой плацебо. Несмотря на небольшой размер выборки, полученные данные свидетельствуют о необходимости

дальнейшего изучения агонистов  $\alpha$ -2-адренорецепторов как потенциальных стресспротективных средств при стабилизации ремиссии опиоидной наркомании.

Таким образом, можно было предположить, что комбинация налтрексона с гуанфацином может повысить эффективность лечения зависимости от опиатов налтрексоном за счет стресспротективного действия гуанфацина и обусловленного этим препаратом снижения импульсивности.

Цель настоящего исследования — проверка высказанного предположения с проведением рандомизированного двойного слепого с двойной маскировкой плацебо-контролируемого клинического исследования эффективности пероральной формы налтрексона в комбинации с гуанфацином и без него для стабилизации ремиссии у больных опиоидной наркоманией.

## Материал и методы

Было проведено двойное слепое рандомизированное с двойной маскировкой 24-недельное клиническое исследование в 4 параллельных группах, в котором пациенты получали фармако- и психотерапию и налтрексон и гуанфацин в следующих вариантах: 1) перорально налтрексон 50 мг/день + перорально гуанфацин 1 мг/день (Н+Г), 2) перорально налтрексон 50 мг/день + плацебо гуанфацина (Н+ГП), 3) плацебо налтрексона + гуанфацин 1 мг/день (НП+Г) или 4) плацебо налтрексона + плацебо гуанфацина (НП+ГП).

*Критерии включения* пациентов в исследование были следующие: возраст 18—50 лет; диагноз опиоидной наркомании по критериям DSM-IV; воздержание от употребления наркотиков в течение 1 нед и более; отрицательный результат теста мочи на содержание наркотиков и отсутствие алкоголя в выдыхаемом воздухе; отсутствие терапии психотропными средствами; способность понять и подписать форму информированного согласия; наличие одного близкого человека или более, способного контролировать прием лекарственных средств, а также предоставлять информацию персоналу исследования; постоянное проживание в Санкт-Петербурге или Ленинградской области; наличие домашнего телефона для связи; отрицательный результат теста на беременность и согласие на использование надежных методов контрацепции (для женщин детородного возраста); отрицательный результат наркосоновой пробы.

*Критериями исключения* являлись: психотическое расстройство или выраженная психическая патология (шизофрения, шизоаффективные психозы, выраженная депрессия, биполярные расстройства, деменция, эпилепсия); зависимость от других психоактивных веществ (кроме никотина); обострение неврологических, сердечно-сосудистых, почечных или печеночных заболеваний; открытая форма туберкулеза; СПИД-маркерные заболевания; значительные отклонения от нормы лабораторных показателей (анемия, нестабильный сахарный диабет, АЛТ/АСТ > 3 от верхней границы нормы); ожидание тюремного заключения; участие в другом клиническом исследовании или программе, направленной на лечение опиоидной наркомании.

Исследование было проведено на базе Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова (ПСПбГМУ

им. И.П. Павлова) и Ленинградского областного наркологического диспансера. Большинство участников исследования прошли детоксикацию в Городской наркологической больнице Санкт-Петербурга или стационаре Ленинградского областного наркологического диспансера.

Перед включением в исследование все больные подписали форму информированного согласия.

Компания «Замбон» предоставила капсулы налтрексона (50 мг), компания «Эгис» — пероральную форму гуанфацина. В фармацевтической компании БИОС (Ст.-Петербург) гуанфацин был инкапсулирован, а также приготовлены два типа капсул плацебо, выглядящие идентично капсулам налтрексона и гуанфацина. Во все капсулы налтрексона и плацебо налтрексона было добавлено 50 мг рибофлавина в качестве маркера для контроля комплаенса (рибофлавин выводится с мочой и светится при облучении мочи ультрафиолетовым светом, что позволяет легко контролировать комплаенс при приеме препаратов по наличию флюоресценции образцов мочи при облучении ее ультрафиолетовым светом).

После завершения скрининга всем пациентам проводили налоксоновую пробу. Во время визита в клинику персонал исследования проводил оценку больных на наличие симптомов опиатной зависимости, а также повторный анализ мочи на наличие наркотиков. Пациентам, у которых результат анализа мочи был отрицательным, и не было выявлено симптомов зависимости, внутримышечно вводили 0,8 мг налоксона. Результат пробы оценивали в течение 1 ч после инъекции. При появлении признаков синдрома отмены больные получали симптоматическую терапию. Положительный результат налоксоновой пробы являлся критерием невключения.

После включения в исследование все участники получали месячный запас лекарственных препаратов. При каждом последующем визите 1 раз в 2 нед на протяжении 6 мес проекта пациентам выдавали 2-недельный запас лекарственных средств.

Сеансы психотерапии проводили при каждом визите больных в исследовательский центр 1 раз в 2 нед на протяжении 6 мес в соответствии с Руководством по консультированию наркозависимых, разработанным на основе программы консультирования Национального института наркоманий США (NIDA) [9]. В руководстве был сделан особый акцент на приверженность к проводимой терапии и поддержание трезвости. Весь персонал исследования, проводивший психотерапию, имел соответствующую квалификацию (высшее медицинское или психологическое образование, а также сертификат психотерапевта или клинического психолога), прошел необходимый тренинг и был обеспечен руководством по проведению данной психотерапии. Информация по снижению риска ВИЧ-инфицирования также являлась частью программы психотерапии для всех пациентов, включенных в исследование. Курс психотерапии включал двенадцать сессий продолжительностью 45 мин каждая.

Критериями досрочного исключения пациентов из исследования были: 1) пропуск более двух последовательных визитов; 2) рецидив зависимости от опиатов; 3) симптомы синдрома отмены опиатов; 4) положительная налоксоновая проба. В случае положительного теста на опиаты в моче или если пациенты сообщали об эпизодическом употреблении героина, им проводили налоксоновую

пробу. Если результат пробы был отрицательным, данная ситуация расценивалась как срыв, но не рецидив, и проводимое лечение было продолжено.

Дополнительная информация о состоянии участников была получена от их близких родственников во время совместных визитов в исследовательский центр.

Перед включением в исследование всем участникам было предложено сдать анализ крови для определения клинических и биохимических показателей. В дополнение к этому у пациентов собирали анамнез в отношении употребления наркотиков, забирали пробу мочи для определения наличия в ней наркотиков (опиаты, кокаин, амфетамины, марихуана, бензодиазепины и барбитураты), а также проводили анализ выдыхаемого воздуха на содержание алкоголя.

Анализ мочи на содержание наркотиков проводили 1 раз в 2 нед — при каждом визите. Регулярность приема пероральной формы оценивали также на каждом визите с помощью подсчета количества оставшихся капсул, визуального определения наличия рибофлавинового маркера в моче по свечению в ультрафиолетовом свете длиной волны 444 нм [10] и по сообщению родственников, согласившихся предоставлять информацию о больном исследователю персоналу.

Для оценки эффективности терапии были использованы следующие психометрические шкалы: индекс тяжести зависимости (ИТЗ) [11]; тест оценки степени риска ВИЧ-инфицирования (ТОСР) [12]; ретроспективная методика оценки употребления алкоголя и наркотиков [13]; визуальная аналоговая шкала влечения к опиатам (ВАШ); шкала общей оценки функционирования (ШООФ); шкала депрессии Бека [14]; краткая шкала психиатрической оценки [15]; шкала тревоги Спилбергера [16]; шкала стресс-реактивности (ШСР) [17].

Приверженность к терапии налтрексоном оценивали: 1) путем подсчета количества оставшихся капсул при каждом визите пациента в центр; 2) визуально путем определения наличия рибофлавинового маркера в пробе мочи [17]; 3) путем опроса родственников пациента о регулярности приема.

Рандомизацию проводили в программе SPSS с использованием генератора случайных чисел в лаборатории биомедицинской статистики ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. Контейнеры с капсулами были расфасованы и пронумерованы в аптеке этого университета. Персонал исследования и участники не имели доступа к информации о группе рандомизации. Код рандомизации хранился за пределами исследовательского центра и мог быть вскрыт только в ситуации острой необходимости (ни одного такого случая за период проведения исследования зарегистрировано не было).

Во избежание возможных ошибок ввода (опечатки), все полученные в ходе исследования данные были дважды введены в две разные базы (техника двойного ввода), созданные на основе пакета статистических программ SPSS.17, различия в которых затем сравнивались с помощью специальной программы. Для оценки первичных показателей эффективности был проведен анализ выживаемости Каплана—Мейера с лог-ранговым критерием Мантеля—Кокса для группового сравнения. В качестве вторичных показателей эффективности были выбраны кумулятивный процент отрицательных результатов анализа мочи на содержание опиатов в течение 24-недельного пе-

риода терапии; отсутствие рецидива героиновой зависимости у закончивших программу лечения пациентов через 9 и 12 мес с момента включения; психометрические показатели. Анализ дихотомических переменных проводили с помощью точного критерия Фишера с моделированием методом Монте-Карло для трех групп и более. Анализ континуальных переменных проводили по методике многофакторного дисперсионного анализа (MANOVA) с факторами группы терапии и времени визита в качестве независимых переменных. Для анализа изменений порядковых или не имеющих нормального распределения показателей использовали непараметрический критерий парных сравнений Вилкоксона.

Показатели переносимости и безопасности включали все зарегистрированные негативные проявления (частота и тяжесть побочных эффектов), а также определение уровня ферментов печени на 12-й и 24-й неделях.

Размер выборки соответствовал мощности 80%, двусторонней ошибки первого рода  $\alpha=0,025$  и при величине эффекта в 20% или более.

Разрешение на проведение исследования было получено в этических комитетах Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П.Павлова и Бейлорского медицинского колледжа (США). Перед включением в проект пациенты ознакомились и подписали две копии информированного согласия на участие в исследовании, одна из которых была выдана им.

## Результаты

Первоначально принять участие в исследовании было предложено 345 пациентам, но 40 из них не соответство-

вали критериям включения, а 4 отказались от участия. Поэтому в исследование был включен 301 пациент, подписавший информированное согласие на участие в нем. Они были рандомизированы в одну из четырех исследуемых групп. Схема распределения участников по группам представлена на **рис. 1**.

У всех пациентов, включенных в исследование, была диагностирована опиатная зависимость. Средний возраст участников составил  $28,3 \pm 4,4$  года, большинство были мужчины — 248 (82,4%), средняя продолжительность зависимости составила в среднем 4,2. Среди 301 участника у 146 (49,3%) был выявлен ВИЧ, у 285 (95%) — вирус гепатита С и у 68 (23,1%) — гепатита В. За последние 30 дней 70 (23,3%) пациентов употребляли марихуану, 31 (10,3%) — амфетамины; 32 (10,7%) — седативные средства (преимущественно бензодиазепины); ни один больной не сообщил об употреблении кокаина. Среднее количество потребленного алкоголя составило 10,1 г/день. Достоверных различий между группами по демографическим и клиническим показателям не было (**табл. 1**).

Процент содержания рибофлавинового маркера в пробах мочи находился в диапазоне 75—100%. Эти данные совпадали с результатами, полученными при подсчете количества оставшихся капсул, и информацией, полученной от родственников больных, т.е. приходившие на назначенные визиты пациенты регулярно принимали налтрексон или плацебо налтрексона.

К концу 6-месячного курса лечения 20 (26,7%) пациентов группы Н+Г и 15 (19,7%;  $p=0,258$  по сравнению с Н+Г) — группы Н+ГП удерживались в программе без рецидива зависимости по сравнению с 5 (6,7%) участниками

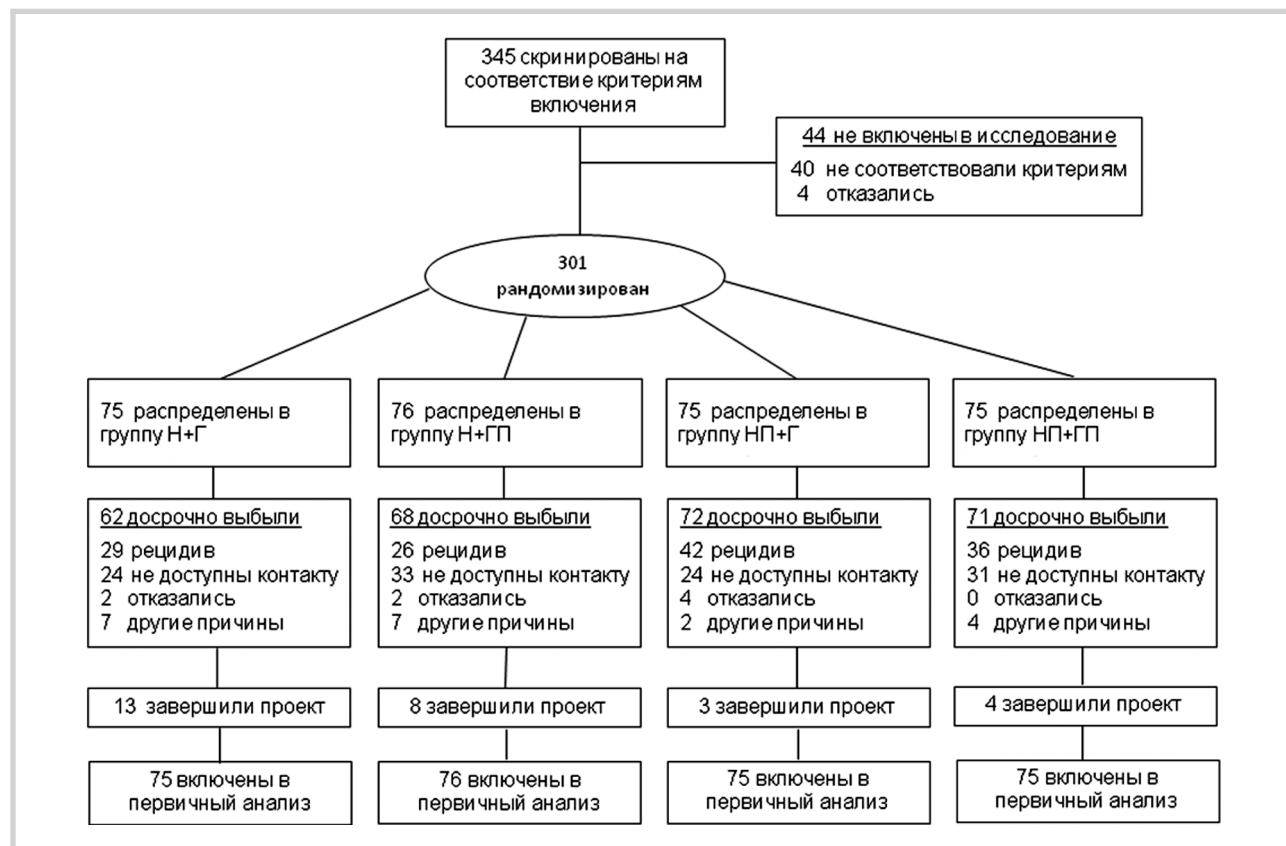


Рис. 1. Схема распределения участников по группам.

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики участников при включении в исследование

Показатель	Н+Г	Н+ГП	НП+Г	НП+ГП	Все
Число пациентов	75	76	75	75	301
Возраст, годы	28,0±0,52	28,5±0,51	28,2±0,52	28,5±0,53	28,3±0,26
Пол, мужской, <i>n</i> (%)	63 (84)	64 (84,2)	61 (81,3)	60 (80)	248 (82,4)
Длительность опиатной зависимости, годы	7,7±0,45	8,4±0,49	8,3±0,58	8,7±0,55	8,3±0,26
Балл по ВАШ влечения к употреблению опиатов	3,3±0,33	3,4±0,31	3,1±0,31	3,5±0,31	3,3±0,16
Количество предыдущих раз лечения	4,0±0,46	4,4±0,40	3,6±0,41	4,7±0,58	4,2±0,23
Работа, <i>n</i> (%)	31 (41,3)	32 (42,1)	33 (44)	33 (44)	129 (42,9)
ВИЧ-инфекция, <i>n</i> (%)	34 (47,2)	30 (39,5)	43 (57,3)	39 (53,4)	146 (49,3)
Гепатит В, <i>n</i> (%)	14 (19,4)	16 (21,3)	24 (32)	14 (19,2)	68 (23,1)
Гепатит С, <i>n</i> (%)	72 (96)	72 (94,7)	70 (93,3)	71 (95,9)	285 (95)
ТОСР, инъекционный путь	8,3±0,55	9,1±1,47	7,8±0,60	8,6±0,59	8,5±0,45
ТОСР, половой путь	4,7±0,30	4,4±0,27	4,2±0,30	5,1±0,55	4,6±0,19
ШООФ	61,1±0,86	64,0±0,79	64,4±0,83	61,8±0,85	62,8±0,42
ИТЗ, проблемы со здоровьем	0,08±0,017	0,14±0,027	0,12±0,023	0,11±0,022	0,11±0,011
ИТЗ, проблемы с работой	0,76±0,028	0,75±0,027	0,75±0,032	0,75±0,032	0,75±0,015
ИТЗ, проблемы с алкоголем	0,10±0,014	0,12±0,015	0,11±0,014	0,11±0,014	0,11±0,007
ИТЗ, проблемы с наркотиками	0,28±0,009	0,37±0,080	0,28±0,007	0,30±0,012	0,31±0,021
ИТЗ, проблемы с законом	0,09±0,013	0,09±0,017	0,07±0,015	0,09±0,017	0,08±0,008
ИТЗ, семейные проблемы	0,32±0,025	0,33±0,026	0,44±0,114	0,34±0,025	0,36±0,031
ИТЗ, психические проблемы	0,21±0,028	0,21±0,025	0,18±0,022	0,27±0,043	0,22±0,015

Примечание. Достоверных различий между группами не выявлено.

группы НП+Г ( $p=0,002$  по сравнению с группой Н+Г и  $p=0,017$  — с Н+ГП, точный тест Фишера) и 8 (10,7%) группы двойного плацебо ( $p=0,013$  по сравнению с группой Н+Г, точный тест Фишера). Достоверных отличий между группами Н+Г и Н+ГП по удержанию в программе исследования обнаружено не было. Отношение шансов (OR 95% доверительный интервал) для сравнений, приведенных выше, к 24-й неделе исследования было следующим:  $OR_{\text{НП+ГП/НП+Г}}=0,60$  (95% ДИ: 0,19—1,92);  $OR_{\text{НП+ГП/Н+Г}}=2,06$  (95% ДИ: 0,82—5,20);  $OR_{\text{НП+Г/Н+Г}}=3,05$  (95% ДИ: 1,25—7,45);  $OR_{\text{НП+Г/Н+Г}}=5,09$  (95% ДИ: 1,80—14,43);  $OR_{\text{НП+Г/Н+Г}}=3,44$  (95% ДИ: 1,18—10,02).

На рис. 2 представлены кривые Каплана—Мейера, отражающие удержание больных в программе лечения (что соответствовало нахождению в состоянии ремиссии). Лог-ранговый тест выявил достоверный эффект проводимой терапии (лог-ранговый тест =14,1;  $df=3$ ;  $p=0,003$ ). Достоверные различия были выявлены между группами Н+Г и НП+Г (лог-ранговый тест =8,6;  $df=1$ ;  $p=0,003$ ), Н+Г и НП+ГП (лог-ранговый тест =4,6;  $df=1$ ;  $p=0,0032$ ), Н+ГП и НП+Г (лог-ранговый тест =8,7;  $df=1$ ;  $p=0,003$ ) и группами Н+ГП и НП+ГП (лог-ранговый тест =4,7;  $df=1$ ;  $p=0,03$ ).

При проведении статистического анализа не сданные пациентами пробы мочи (т.е. пропущенные визиты) рассматривались как опиатположительные. Кумулятивная пропорция отрицательных анализов мочи на опиаты в группе Н+Г составила 367/1064 (35,0%), достоверно превышая данное количество в группе НП+Г — 255/1037 (24,6%;  $OR=1,6$ ; 95% ДИ=1,35—1,76;  $p<0,001$ ) и НП+ГП — 268/1050 (26,9%;  $OR=1,5$ , 95% ДИ=1,22—1,76;  $p<0,001$ ). Кумулятивная пропорция опиатнегативных проб мочи в группе Н+ГП была выше, чем в группах НП+ГП ( $OR=1,5$ ; 95% ДИ=1,22—1,76;  $p<0,001$ ) и НП+Г ( $OR=1,6$ ; 95%

ДИ=1,33—1,93;  $p<0,001$ ). Сообщения пациентов об употреблении опиатов соответствовали результатам анализа мочи.

101 участник из 301 прошел катamnестическое обследование через 9 мес после рандомизации: 29 пациентов из группы Н+Г (2 из 75 были в ремиссии), 25 из группы Н+ГП (8 из 76 в ремиссии;  $p=0,098$  по сравнению с группой Н+Г), 27 больных из группы НП+Г (3 из 75 в ремиссии;  $p=0,683$  по сравнению с группой Н+Г) и 20 больных из группы НП+ГП (4 из 75 в ремиссии;  $p=0,681$  по сравнению с группой Н+Г).

Через 12 мес катamnестическое обследование прошли 85 участников: 26 — из группы Н+Г (3 из 75 находились в ремиссии); 20 — из Н+ГП (5 из 76 в ремиссии;  $p=0,719$  по сравнению с группой Н+Г); 23 — из группы НП+Г (3 из 75 в ремиссии;  $p=1,00$  по сравнению с группой Н+Г) и 16 — из группы НП+ГП (2 из 75 в ремиссии;  $p=0,683$  по сравнению с группой Н+Г).

При оценке состояния больных по разным шкалам были получены следующие результаты.

ШСР была использована для изучения индивидуальных особенностей пациентов в отношении реактивности на стрессовые факторы, а также оценки стресспротективного действия гуанфацина. Мы также оценивали выраженность влечения к употреблению опиатов, так как этот показатель тесно связан с уровнем стресса, и гуанфацин опосредованно может оказывать на него влияние. При включении в исследование участники всех четырех групп имели сходные показатели по ШСР и ВАШ. В ходе исследования было отмечено статистически значимое снижение показателей по обоим шкалам. Как следует из табл. 2, в процессе лечения во всех группах наблюдалось значимое снижение среднего балла по ШСР ( $F_{5,1095}=21,2$ ;  $p<0,0001$ ; ANOVA для повторных измерений). Динамика

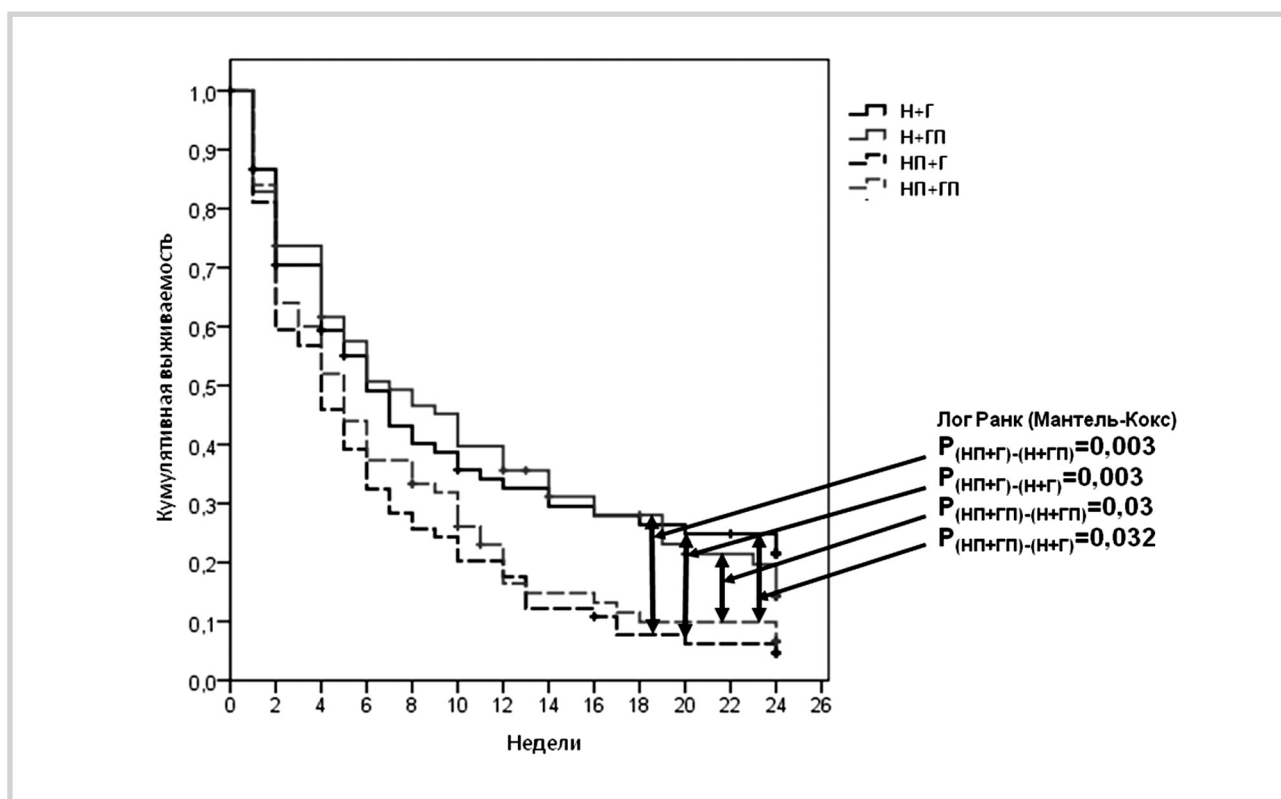


Рис. 2. Кривые выживаемости Каплана—Мейера: выбывание из исследования.

Среднее время удержания в программе для групп Н+Г и Н+ГП составило 6 нед, для групп НП+Г и НП+ГП — 5 нед. Число участников, прошедших оценку на временных точках через 6, 12, 18 и 24 нед в группе Н+Г было 38, 27, 23 и 20 соответственно; в группе Н+ГП — 39, 28, 23 и 15; в группе НП+Г — 25, 14, 10 и 8; в группе НП+ГП — 28, 14, 10 и 8.

балла по ВАШ, отражающей влечение к употреблению опиатов, несколько отличалась от изменений по ШСР — на 24-й неделе терапии имело место некоторое увеличение данного показателя. Тест Тьюки показал, что в группах гуанфацина (Н+Г и НП+Г) показатель ШСР был достоверно ниже, чем в группах плацебо гуанфацина (Н+ГП и НП+ГП) через 18 нед после включения в исследование ( $16 \pm 5$  и  $26 \pm 4$ ) ( $p = 0,01$ ). Показатель ВАШ влечения к употреблению опиатов был значимо ниже в группах гуанфацина через 18 ( $0,3 \pm 0,9$ ) и  $0,9 \pm 0,9$ ) ( $p < 0,05$ ) и 24 нед ( $2,3 \pm 0,8$  и  $3,5 \pm 0,8$ ) ( $p < 0,05$ ) после рандомизации.

Достоверных различий по шкалам ШООФ и ТОСР между группами и по времени выявлено не было. При оценке психиатрических симптомов и общего клинического впечатления в ходе исследования отмечалось улучшение показателей во всех четырех группах. Балл по шкале депрессии Бека снизился с  $19 \pm 1$  при включении в проект до  $6 \pm 2$  через 24 нед, балл по ТОСР снизился с  $8,1 \pm 0,6$  при оценке через 12 нед до  $5 \pm 1$  в конце программы. Межгрупповых различий выявлено не было.

По данным настоящего исследования, комбинированная терапия налтрексоном и гуанфацином была безопасна и хорошо переносилась. Негативные явления зарегистрированы только у 4,7% участников. Наиболее частыми негативными явлениями были головная боль, снижение аппетита, бессонница и головокружение, большинство из них были легкой степени тяжести. Межгрупповых различий по количеству негативных явлений не выявлено.

При включении в исследование показатель активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) печени варьировал между 1,3 и 1,7 ( $\pm 0,6$ ) ммоль/л.; аспартатаминотрансферазы (АСТ) — между 0,6 и 0,7 ( $\pm 0,16$ ) ммоль/л. К концу проекта среди пациентов, удерживающихся в программе, эти показатели колебались между АЛТ 0,8 и 1,2 ( $\pm 0,15$ ) ммоль/л и АСТ 0,4 и 0,66 ( $\pm 0,07$ ) ммоль/л. Различий между группами и по времени исследования не выявлено.

## Обсуждение

Результаты настоящего исследования, аналогичные полученным нами ранее [18, 19], показали, что налтрексон превосходит по эффективности плацебо для стабилизации ремиссии при опиоидной наркомании. Однако процент удержания пациентов в программе лечения в течение 6 мес в настоящем исследовании был несколько ниже, чем в более ранних работах. Возможная причина меньшей эффективности пероральной формы налтрексона в настоящем исследовании — большой возраст участников и, как следствие, меньшее влияние со стороны родственников, которые могут контролировать прием перорального налтрексона. Эти данные соотносятся с результатами американских исследований, в которых была показана важность контроля со стороны членов семьи при лечении налтрексоном [20, 21]. Применение пролонгированных форм налтрексона (инъекционные и имплантируемые) на настоящий момент позволяет в некоторой степени решить проблему комплаенса и повысить эффективность

Таблица 2. Изменения по ШСР и ВАШ влечения к употреблению опиатов в ходе 6 мес исследования, баллы

Неделя	ШСР		<i>p</i>	ВАШ		<i>p</i>
	гуанфацин	плацебо		гуанфацин	плацебо	
0-я	28 [1]	27 [1]	НД	3,2 [0,3]	3,4 [0,3]	НД
6-я	19 [1]	21 [1]	НД	1,0 [0,4]	1,3 [0,4]	НД
12-я	19 [2]	19 [2]	НД	0,9 [0,6]	0,8 [0,6]	НД
18-я	16 [3]	26 [3]	<i>p</i> =0,01	0,3 [0,8]	0,9 [0,8]	<i>p</i> =0,05
24-я	14 [3]	17 [3]	НД	2,3 [0,9]	3,5 [0,9]	<i>p</i> =0,05

Примечание. 1. Данные приведены в виде  $M \pm [SE]$ ; 2. НД — достоверных различий между группами не выявлено.

данного препарата в терапии опиоидной зависимости [22–25].

Аналогично результатам S. Sinha и соавт. [8], в данном исследовании гуанфацин снижал восприимчивость к стрессу через 18 нед терапии, однако это не способствовало более длительному удержанию больных в программе лечения налтрексоном (хотя удержание в группе Н+Г и было несколько лучше, чем в группе Н+ГП, но эти различия не достигали уровня статистической значимости). Тем не менее умеренный стресспротективный эффект гуанфацина может быть использован при лечении опиоидной зависимости для снижения восприимчивости пациентов к стрессорным факторам, а также уменьшения влечения к употреблению опиатов, что и было показано в настоящей работе (средний балл по ШСР и ВАШ влечения к употреблению опиатов был достоверно ниже в группах гуанфацина по сравнению с группами плацебо на 18-й и 24-й неделе проекта). Пик восприимчивости к стрессу, отмечавшийся на 18-й неделе, соотносится с теорией «инкубации», разработанной на основе исследований на животных, в которых под воздействием стрессовых факторов наблюдалось восстановление угашенного потребления опиатов [26]. Следует отметить, что риск возврата к употреблению наркотиков, обусловленный стрессорными факторами, выше спустя несколько месяцев, чем несколько недель после последнего употребления. Увеличе-

ние влечения к употреблению наркотиков к 24-й неделе проекта, а также различия с группами плацебо на 18-й неделе, возможно, отражают стрессиндуцированный эффект, который был успешно блокирован гуанфацином. Таким образом, в данном клиническом исследовании были получены некоторые данные, поддерживающие теорию «инкубации», и свидетельствующие об эффективности антагонистов  $\alpha$ -2-адренорецепторов для купирования проявлений данного феномена.

В целях безопасности и оптимизации переносимости в данном исследовании нами была использована сравнительно небольшая доза гуанфацина — 1 мг/день, хотя в дальнейшем целесообразно изучение эффективности гуанфацина в большей дозе (до 4–7 мг/день), а также других препаратов из группы  $\alpha$ -2-адреномиметиков, в частности лофексидина, отличающегося менее выраженным гипотензивным действием.

Ограничением данного исследования стало то, что контроль комплаенса с помощью рибофлавинового маркера в моче был возможен только для одного из исследуемых препаратов, и нами был выбран налтрексон. Комплаенс при приеме гуанфацина оценивали по сообщениям участников, а также путем подсчета количества оставшихся таблеток при каждом визите в исследовательский центр. Данное исследование показало хорошую переносимость налтрексона, гуанфацина и их комбинации.

## ЛИТЕРАТУРА

- Kleber H. Pharmacologic treatments for opioid dependence: detoxification and maintenance options. *Dialogs in Clinical Neurosciences*. 2007;9:455-470.
- Hyman S, Hong KI, Chaplin TM, Dabre Z, Comegys AD, Kimmerling A, Sinha R. A stress-coping profile of opioid dependent individuals entering naltrexone treatment: a comparison with healthy controls. *Psychol Addict Behav*. 2009;23(4):613-619. doi: 10.1037/a0017324.
- Lobmaier P, Gossop M, Waal H, Bramness J. The pharmacological treatment of opioid addiction — a clinical perspective. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66(6):537-545. doi: 10.1007/s00228-010-0793-6.
- Gish EC, Miller JL, Honey BL, Johnson PN. Lofexidine, an  $\alpha$ 2-receptor agonist for opioid detoxification. *Ann Pharmacother*. 2010;44(2):343-351. doi: 10.1345/aph.1m347.
- Bukstein OG, Head J. Guanfacine ER for the treatment of adolescent attention-deficit/hyperactivity disorder. *Expert Opin Pharmacother*. 2012;13(15):2207-2213. doi: 10.1517/14656566.2012.721778.
- Sofuoglu M, DeVito EE, Waters AJ, Carroll KM. Cognitive enhancement as a treatment for drug addictions. *Neuropharmacology*. 2013;64:452-463. doi: 10.1016/j.neuropharm.2012.06.021.
- Hyman SM, Fox H, Hong KI, Doebbrick C, Sinha R. Stress and drug-cue-induced craving in opioid-dependent individuals in naltrexone treatment. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2007;15(2):134-143. doi: 10.1037/1064-1297.15.2.134.
- Sinha R, Kimmerling A, Doebbrick C, Kosten TR. Effects of lofexidine on stress-induced and cue-induced opioid craving and opioid abstinence rates: preliminary findings. *Psychopharmacology (Berl)*. 2007;190(4):569-574. doi: 10.1007/s00213-006-0640-8.
- Mercer D, Woody GE. *The Penn-VA Addiction Counseling Manual*. Available at <http://www.nida.nih.gov> (<http://archives.drugabuse.gov/txmanuals/IDCA/IDCA1.html>)
- O'Malley SS, Jaffe A, Chang G, Schottenfeld RS, Meyer RE, Rounsaville BJ. Naltrexone and coping skills therapy for alcohol dependence: A controlled study. *Arch Gen Psychiatry*. 1992;49:881-887. doi: 10.1001/archpsyc.1992.01820110045007.

11. McLellan AT, Luborsky L, Cacciola J, Griffith J. New data from the Addiction Severity Index: Reliability and validity in three centers. *Journal of Nervous and Mental Disease*. 1985;173:412-423.  
doi: 10.1097/00005053-198507000-00005.
12. Navaline HA, Snider EC, Petro C, Tobin D, Metzger D, Alterman A 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.
13. Sobell LC, Sobell MB. Timeline follow-back: a technique for assessing self-reported alcohol consumption. In: *Measuring Alcohol Consumption*, Eds. Litten R, Allen J. Human Press. 1992.  
doi: 10.1007/978-1-4612-0357-5\_3.
14. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561-571.  
doi: 10.1001/archpsyc.1961.01710120031004.
15. Overall JE, Gorham DR. The brief psychiatric rating scale. *Psychological Reports*. 1962;10:799-812.  
doi: 10.2466/pr0.1962.10.3.799.
16. Spielberger CD, Anton WD, Bedell J. In: Zuckerman M. & Spielberger C.D. (Eds.) *The nature and treatment of test anxiety. Emotion and Anxiety: New concepts, methods and applications*. Hillsdale, NJ: Erlbaum. 1976.
17. Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. *J Health Soc Behav*. 1983;24:385-396.  
doi: 10.2307/2136404.
18. Krupitsky EM, Zvartau EE, Masalov DV, Tsoi MV, Burakov AM, Egorova VY, Didenko TY, Romanova TN, Ivanova EB, Bespalov AY, Verbitskaya EV, Neznanov NG, Grinenko AY, O'Brien CP, Woody GE. Naltrexone for heroin dependence treatment in St. Petersburg, Russia. *Journal of Substance Abuse Treatment*. 2004;26:285-294.  
doi: 10.1016/j.jsat.2004.02.002.
19. Krupitsky EM, Zvartau EE, Masalov DV, Tsoy MV, Burakov AM, Egorova VY, Didenko TY, Romanova TN, Ivanova EB, Bespalov AY, Verbitskaya EV, Neznanov NG, Grinenko AY, O'Brien CP, Woody GE. Naltrexone with or without fluoxetine for preventing relapse to heroin addiction in St. Petersburg, Russia. *Journal of Substance Abuse Treatment*. 2006;31:319-328.  
doi: 10.1016/j.jsat.2006.05.005.
20. Carroll KM, Ball SA, Nick C, O'Connor PG, Egan DA, Frankforter TL, et al. Targeting behavioral therapies to enhance naltrexone treatment of opioid dependence — efficacy of contingency management and significant other involvement. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(8):755-761.  
doi: 10.1001/archpsyc.58.8.755.
21. Fals-Stewart W, O'Farrell TJ. Behavioral family counseling and naltrexone for male opioid-dependent patients. *J Consulting and Clinical Psychology*. 2003;71(3):432-442.  
doi: 10.1037/0022-006x.71.3.432.
22. Krupitsky EM, Blokhina EA. Long-acting formulations of naltrexone for heroin dependence: a review. *Current Opinion in Psychiatry*. 2010;23:210-214.  
doi: 10.1097/yc0.0b013e3283386578.
23. Krupitsky E, Zvartau E, Woody G. Use of naltrexone to treat opioid addiction in a country in which methadone and buprenorphine are not available. *Current Psychiatry Reports*. 2010;12(5):448-453.  
doi: 10.1007/s11920-010-0135-5.
24. Krupitsky E, Nunes E, Ling W, Illeperuma A, Gastfriend D, Silverman B. Injectable extended-release naltrexone for opioid dependence: a double-blind, placebo controlled multicentre randomized trial. *The Lancet*. 2011;337:1506-1513.  
doi: 10.1016/s0140-6736(11)60358-9.
25. Krupitsky E, Zvartau E, Blokhina E, Verbitskaya E, Wahlgren V, Tsoy-Podosenin V, Bushara N, Burakov A, Masalov D, Romanova T, Tyurina A, Palatkin V, Slavina T, Pecoraro A, Woody GE. Randomized trial of long-acting sustained-release naltrexone implant vs oral naltrexone or placebo for preventing relapse to opioid dependence. *Archives General Psychiatry*. 2012;69(9):973-981.  
doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2012.1a.
26. Shalev U, Morales M, Hope BT, Yap J, Shaham Y. Time dependent changes in extinction behavior and stress-induced reinstatement of drug seeking following withdrawal from heroin in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2001;156:98-107.  
doi: 10.1007/s002130100748.