

БЛОХИНА

Елена Андреевна

**СТАБИЛИЗАЦИЯ РЕМИССИИ У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ
ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОПИОИДОВ С ПОМОЩЬЮ НАЛТРЕКСОНА В
РАЗЛИЧНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ**

Специальности: 14.01.27 – наркология

14.03.06 – фармакология, клиническая
фармакология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Санкт-Петербург

2020

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные консультанты: **Крупницкий Евгений Михайлович,**
доктор медицинских наук, профессор

Звартау Эдвин Эдуардович,
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Егоров Алексей Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией нейрофизиологии и патологии поведения федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт эволюционной физиологии и биохимии имени И.М. Сеченова» Российской академии наук,

Сиволап Юрий Павлович, доктор медицинских наук, профессор кафедры психиатрии и наркологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

Сычев Дмитрий Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, профессор РАН, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации.

Защита состоится 21 мая 2020 г. в 12.00 на заседании совета Д 208.093.01 по защите диссертаций на соискание ученой степени доктора наук, на соискание степени кандидата наук на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России (адрес 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д.3) и на сайте института: <https://bekhterev.ru>. Автореферат разослан 15 апреля 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук

Яковлева Юлия Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. По данным официальной статистики число больных, находящихся под диспансерным наблюдением с впервые в жизни установленным диагнозом «наркомания» в Российской Федерации за последние 5 лет снизилось с 17,4 в 2010 до 11,2 в расчете на 100 тыс. населения в 2017 году. Тем не менее, в структуре общей заболеваемости наркоманией, как и прежде, преобладают опиоиды (74%) (Кошкина Е.А., 2014, 2017). Причем в последнее время наблюдается снижение первичной обращаемости за лечением синдрома зависимости от героина, в то время как спрос на лечение синдрома зависимости от других опиоидов и, в частности метадона, растет (Bolshakova M., Bluthenthal R., Sussman S., 2019). Синдром зависимости от опиоидов (СЗО) – это потенциально опасное для жизни заболевание (Hileman C.O., McComsey G.A., 2019), приводящее к таким неблагоприятным социальным последствиям, как низкая социальная адаптация, экономическая зависимость и преступная деятельность (Палаткин В.Я. и др., 2018). Кроме того, систематическое употребление опиоидов сопряжено с риском заражения инфекционными заболеваниями (Hser Y., Anglin M.D., Powers K., 1993; Abdala N. et al., 2003; Wilcox H.C., Conner K.R., Caine E.D., 2004; National Institute of Drug Abuse, 2005; Sarang A. et al., 2017), а также с риском развития летального исхода (Centers for Disease Control and Prevention, 2011; Fairbairn N.S. et al., 2016; Ярославцева Т.С. и соавт., 2018). И хотя эффективность терапии этого расстройства повышается, многие больные не получают адекватного лечения (Cook C., 2010; Mathers B. et al., 2010; UNODC, World Drug Report, 2017).

Подходы к терапии абстинентного синдрома при СЗО хорошо разработаны и успешно применяются в клинической практике. Сложность представляет стабилизация ремиссии после прохождения больным детоксикационной терапии. На настоящий момент для стабилизации ремиссии и профилактики рецидива применяется поддерживающая фармакотерапия в сочетании с психотерапией или психосоциальная терапия без применения лекарственных препаратов. Хотя главной целью является полный отказ от приема наркотиков, лечение без применения лекарственных препаратов часто приводит к развитию рецидива (Ball J.C., Corty E., 1988; Sharma B. et al., 2016). Основным фармакологическим средством, применяемым для стабилизации ремиссии в Российской Федерации, является антагонист мю-опиоидных рецепторов налтрексон. Одна капсула налтрексона (50 мг) блокирует субъективные эффекты опиоидов на 24-36 часов, при этом препарат не обладает аддиктивным потенциалом, и к его блокирующему действию не развивается толерантность. Энтеральная форма налтрексона имеет удобный режим дозирования 50 мг в сутки или 100 мг 1 раз в два дня. Особенностью применения данного лекарственного средства является то, что лечение может быть начато только при отсутствии у больного признаков физической зависимости от опиоидов, в противном случае налтрексон может вызывать синдром отмены. Перед началом курса терапии рекомендуется проводить налоксоновую пробу.

Первое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование перорального налтрексона в нашей стране было проведено в Санкт-Петербурге в конце 1990х годов (Krupitsky E.M. et al., 2004). В исследовании приняло участие 52 больных с диагнозом синдром зависимости от опиоидов, завершивших детоксикацию в условиях стационара. Больным было предложено пройти 6 месячный курс фармакотерапии налтрексоном или плацебо в сочетании с курсом индивидуального психологического консультирования, направленным на профилактику рецидива зависимости. Важным аспектом данного исследования было участие близкого родственника, осуществляющего контроль соблюдения режима приема препарата больным. К концу шестимесячного курса терапии в группе налтрексона 12 из 27 (44%) больных оставались в ремиссии по сравнению с 4 из 25 (16%) в группе плацебо ($p < 0,05$). Среди больных, удерживающихся в программе терапии, приверженность приему препарата составляла в среднем 90% независимо от группы лечения, вероятно, во многом благодаря контролю со стороны близких. Следует отметить, что налтрексон в пероральной форме хорошо переносился, количество зарегистрированных нежелательных явлений было небольшим, при этом ни один из больных не отказался от участия в исследовании по причине их развития.

Несмотря на оптимистичные результаты первого исследования, дальнейшее изучение эффективности перорального налтрексона, а также опыт его применения в клинической практике показал недостаточную эффективность данного лекарственного средства. При систематическом обзоре исследований, проведенных с применением перорального налтрексона, было выявлено, что удержание больных в ремиссии в течение 6 месяцев в среднем составляет 28%, что значительно не отличается от аналогичного показателя в группе плацебо (Minozzi et al., 2011). Основной проблемой, связанной с приемом налтрексона, является низкий комплаенс. Можно выделить несколько возможных причин низкой приверженности больных приему препарата. Во-первых, это развитие постабстинентных расстройств и, в частности, влечения к употреблению опиоидов, депрессии, тревоги и ангедонии. Второй причиной может быть необходимость ежедневного приема налтрексона. При пропуске приема данного лекарственного средства блокада опиоидных рецепторов ослабевает и увеличивается риск рецидива зависимости.

За последние годы было изучено несколько подходов к решению проблемы комплаенса при лечении СЗО. В нескольких работах, проведенных в США, было продемонстрировано положительное действие психосоциальной и поведенческой терапии на результаты лечения налтрексоном (Preston K.L. et al., 1999; Carroll K.M. et al., 2001; Adi Y. et al., 2007; Paterson C. et al., 2014). В других исследованиях улучшить комплаенс помогала комбинация налтрексона с индивидуальной и групповой психотерапией (Roth A. et al., 1997; Rothenberg J.L. et al., 2002). Однако, в работах, посвященных изучению комбинации налтрексона с поведенческой интервенцией, в частности, применению материального поощрения отрицательных результатов теста мочи на наркотики, эффективность лечения оставалась сравнительно низкой. Эти данные могут говорить о существовании порога, после которого поведенческие

вмешательства не оказывают существенного влияния на приверженность терапии налтрексоном в энтеральной лекарственной форме (Nunes E.V. et al., 2006; Крупицкий Е.М., Звартау Э.Э., Блохина Е.А., 2011, 2017).

Еще одним из возможных подходов к улучшению приверженности терапии налтрексоном может быть купирование симптомов постабстинентных расстройств с помощью психотропных лекарственных средств (Krupitsky E.M. et al., 2006). Так, в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании была изучена эффективность комбинации налтрексона с селективным ингибитором обратного захвата серотонина флуоксетином для профилактики рецидива СЗО. В исследование было включено 280 больных с диагнозом синдром зависимости от опиоидов, прошедших стационарную детоксикацию. К концу шестимесячного курса фармакотерапии значимых отличий по уровню удержания больных в ремиссии между группами флуоксетин + налтрексон и плацебо + налтрексон выявлено не было (43% vs 36%), что свидетельствует об ограниченном эффекте выбранной комбинации. Таким образом, можно заключить, что необходим дальнейший поиск эффективного лекарственного средства, позволяющего купировать постабстинентные расстройства и, тем самым, улучшить результаты фармакотерапии СЗО налтрексоном в энтеральной форме. Такими лекарственными средствами по предварительным данным могут быть препараты из группы альфа₂ адреномиметиков, обладающие стресс-протективным действием и купирующие симптомы синдрома отмены опиоидов (Sinha R. et al., 2007).

Для улучшений комплаенса за последние годы были разработаны лекарственные формы налтрексона пролонгированного действия, в частности, имплантируемая и инъекционная формы. Имплантируемая форма (Продетоксон) содержит 1000 мг налтрексона, который медленно высвобождается в кровь. В Российской Федерации (РФ) данный препарат был зарегистрирован в 2005 году. Производителем была заявлена его способность блокировать мю-опиоидные рецепторы в течение 2 месяцев, однако клиническое применение имплантируемого пролонга налтрексона показало, что продолжительность действия может превышать 3 месяца (Иванец Н.Н., Анохина И.П., Винникова М.А., 2005; Крупицкий Е.М., Звартау Э.Э., Блохина Е.А., 2011, 2017). Имплантация производится под кожу в области передней брюшной стенки под местной анестезией. Результаты двух исследований другой имплантируемой формы налтрексона проведенных в Австралии и Норвегии, показали, что пролонгированная форма этого препарата более эффективна, чем энтеральная (Hulse G.K. et al., 2009; Kunoe N. et al., 2009). Ограничением работ австралийских авторов является отсутствие сравнения с группой плацебо. Рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований российского имплантата, позволяющих оценить его эффективность и безопасность, до настоящего момента не проводилось. Кроме того, в связи с клиническим применением пролонгированных лекарственных форм налтрексона высказывались опасения того, что длительная блокада опиоидных рецепторов в структурах мозга, входящих в «систему награды», потенциально может препятствовать получению

удовольствия от нормальных гедонистических стимулов (еда, секс, и проч.). Несмотря на то, что в работах Е.М. Крупицкого, О'Brien и Mysels (Крупицкий Е.М., Блохина Е.А., 2010; О'Brien C.P. et al., 2010; Mysels D.J. et al., 2011; Блохина Е.А. и соавт., 2017) не было получено подтверждения этого предположения, детального изучения данного вопроса до настоящего времени также не проводилось.

Еще одним вариантом решения проблемы комплаенса стала разработанная компанией Alkermes и выведенная на рынок инъекционная форма налтрексона (НИН) под торговым названием Вивитрол[®]. Эта форма была одобрена в России и США первоначально в качестве средства лечения алкоголизма. Препарат предназначен для внутримышечного введения, и срок его действия (блокада фармакологических и клинических эффектов опиоидов) составляет один месяц (Крупицкий Е.М., Звартау Э.Э., Блохина Е.А., 2011, 2017). После введения налтрексон постепенно высвобождается из микросфер, состоящих из поли-d,l-лактид-ко-гликолида – полимера, для медицинского использования, входящего в состав рассасывающегося шовного материала. У пациентов с алкогольной зависимостью, получавших НИН, уменьшилось количество дней тяжелого пьянства (Garbutt J.C. et al., 2005), а также повысился процент полного отказа от употребления алкоголя на срок более 6 месяцев по сравнению с группой плацебо (O'Malley S.S. et al., 2007), с соответствующим улучшением состояния здоровья и социальной адаптации (Gastfriend D.R., 2011). Одно из ранних пилотных исследований инъекционной формы налтрексона при СЗО было проведено в США с препаратом Депотрекс (Comer S. et al., 2006; McDonald R.D. et al., 2016). В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании приняло участие 60 больных с синдромом зависимости от героина, пошедших детоксикацию. Продолжительность исследования составила два месяца. Была изучена эффективность депо-формы налтрексона в двух дозах 192 мг и 384 мг налтрексона. Число больных, приверженных лечению к восьмой неделе проекта, было значительно выше в группах, получавших инъекционный налтрексон в дозах 384 и 192 мг (68% и 60% соответственно) по сравнению с группой плацебо (39%) (Comer S. et al., 2006; McDonald R.D. et al., 2016). Процент отрицательных тестов мочи на содержание наркотиков был наименьшим у больных в группе плацебо (25,3%) и наибольшим у участников, получавших 384 мг налтрексона в форме инъекций (61,9%) (Comer S. et al., 2006; McDonald R.D. et al., 2016; Крупицкий Е.М., Звартау Э.Э., Блохина Е.А., 2011, 2017). Поскольку эффективность НИН при лечении опиоидной зависимости была показана только в рамках 2-месячного пилотного проекта и с учетом хронического рецидивирующего характера течения данного расстройства, необходимо проведение масштабного рандомизированного исследования инъекционного налтрексона, позволяющего ответить на вопросы, касающиеся длительности терапии, процента удержания пациентов в программе лечения, вопросов переносимости и безопасности.

Для улучшения результатов лечения синдрома зависимости от опиоидов перспективным может быть персонализация фармакотерапии и, в частности, выбор лекарственного препарата с учетом генетических особенностей больного.

Генетическая вариабельность может влиять на фармакокинетику препарата или на его фармакодинамику. В отношении эффективности налтрексона значимыми могут оказаться возможные генетические различия в его фармакодинамике. Проведенные клинические исследования показали, что функциональный полиморфизм гена мю-опиоидного рецептора может быть связан с эффективностью налтрексона как противорецидивного средства у больных с синдромом зависимости от алкоголя (Oslin D.W. et al., 2003). На настоящий момент особенности фармакодинамики налтрексона у больных с СЗО с различными полиморфными вариантами генов дофаминовой и опиоидной нейромедиаторных систем остаются малоизученными. Кроме того, возможность использования генетического анализа для улучшения результатов терапии СЗО налтрексоном также на сегодняшний день не исследована.

Таким образом, сравнительное изучение различных терапевтических подходов к терапии СЗО, основанных на длительности блокады опиоидных рецепторов, представлялось важной и актуальной задачей. В связи с вышеуказанным были определены цель и задачи настоящего исследования.

Цель работы: оценка эффективности, безопасности и переносимости антагониста опиоидных рецепторов налтрексона в имплантируемой, инъекционной и энтеральной лекарственных формах в качестве средства стабилизации ремиссии и профилактики рецидива синдрома зависимости от опиоидов.

Задачи исследования:

1. Изучить эффективность, безопасность и переносимость налтрексона в пероральной лекарственной форме в комбинации с гуанфацином по сравнению с монотерапией налтрексоном и плацебо при лечении СЗО.
2. Изучить выраженность симптомов постабстинентных расстройств при лечении СЗО налтрексоном в пероральной лекарственной форме в комбинации с гуанфацином в сравнении с монотерапией пероральным налтрексоном и плацебо.
3. Изучить эффективность, безопасность и переносимость налтрексона в имплантируемой лекарственной форме по сравнению с пероральным налтрексоном и плацебо при длительном курсовом лечении СЗО.
4. Изучить динамику симптомов постабстинентных расстройств при лечении СЗО налтрексоном в имплантируемой лекарственной форме в сравнении с пероральным налтрексоном и плацебо.
5. Изучить употребление алкоголя и наркотиков среди больных с СЗО, получающих терапию налтрексоном в имплантируемой лекарственной форме в сравнении с пероральным налтрексоном и плацебо.
6. Провести фармакогенетическое исследование эффективности терапии налтрексоном в пероральной и имплантируемой лекарственных формах для стабилизации ремиссии при СЗО.

7. Изучить эффективность, безопасность и переносимость налтрексона в инъекционной лекарственной форме по сравнению с плацебо при СЗО в рамках двойного слепого исследования.
8. Изучить влияние инъекционной лекарственной формы налтрексона на влечение к употреблению опиоидов у больных с СЗО по сравнению с плацебо.
9. Изучить долгосрочную эффективность, безопасность и переносимость налтрексона в инъекционной лекарственной форме при лечении СЗО в рамках открытого исследования.

Научная новизна работы. Научная новизна исследования определяется систематизацией полученных новых данных об эффективности, безопасности и переносимости антагониста мю-опиоидных рецепторов налтрексона в энтеральной, имплантируемой и инъекционной формах при СЗО, а также разработкой новых подходов к улучшению приверженности больных данному лекарственному средству и результатов терапии.

Впервые показано, что у больных СЗО агонист альфа₂-адренорецепторов гуанфацин обладает умеренным стресс-протективным эффектом, однако, комбинация гуанфацина с налтрексоном в энтеральной форме не приводит к существенному улучшению результатов терапии опиоидной зависимости.

Впервые установлено, что налтрексон в имплантируемой лекарственной форме эффективнее налтрексона в энтеральной форме и плацебо для стабилизации ремиссии и профилактики рецидива СЗО. Налтрексон-имплантат характеризуется хорошей переносимостью и безопасностью, хотя, имеет ряд ограничений, связанных с процедурой имплантации (локальные хирургические осложнения, возможность самостоятельно удалить имплантат).

Впервые продемонстрирована высокая эффективность, хорошая переносимость и безопасность налтрексона в инъекционной лекарственной форме при длительном курсовом лечении (до 18 месяцев). Следует отметить, что инъекционный налтрексон вводят внутримышечно, и этот путь введения имеет преимущество перед процедурой имплантации.

Впервые проведен анализ генетических особенностей больных с СЗО, прошедших шестимесячный курс лечения налтрексоном. На его основе впервые получены данные, которые позволяют выявлять категории больных «респондеров» и «нон-респондеров» по отношению к терапии налтрексоном.

Теоретическая и практическая значимость работы. Теоретическая значимость работы состоит в научном обосновании стратегии повышения эффективности противорецидивной терапии СЗО на основе применения лекарственных форм налтрексона с замедленным высвобождением, в сочетании с персонализацией фармакотерапии с выявлением генетических маркеров, ассоциированных с ответом на терапию.

Практическая значимость работы состоит в том, что исследование эффективности и безопасности совместного применения налтрексона и гуанфацина (агониста альфа₂-адренорецепторов) установило хорошую переносимость и безопасность выбранной комбинации у больных СЗО. Гуанфацин снижал восприимчивость к стрессу, однако это не способствовало более длительному удержанию больных в программе лечения налтрексоном. Тем не менее, умеренный стресс-протективный эффект гуанфацина может быть использован при лечении опиоидной зависимости для снижения восприимчивости больных к стрессорным факторам.

Доказана высокая эффективность, хорошая переносимость и безопасность имплантируемой депо-формы налтрексона. Научно обоснована целесообразность применения налтрексона в имплантируемой лекарственной форме как противорецидивного средства при СЗО в наркологических учреждениях, специализирующихся на лечении и последующей реабилитации данных больных.

Предложен комплекс лечебных мероприятий, позволяющий повысить эффективность противорецидивной терапии СЗО антагонистом опиоидных рецепторов. Полученные результаты позволяют использовать генетический анализ для прогноза ответа больных на терапию налтрексоном при СЗО.

Показано, что налтрексон в инъекционной форме (НИН), способствует стабилизации ремиссии и профилактике рецидива СЗО. Доказанные эффективность, переносимость и безопасность НИН предоставляют новые возможности для лечения больных с СЗО в рутинной наркологической практике.

Внедрение результатов исследования в практику. Полученные результаты внедрены в образовательные программы повышения квалификации врачей системы непрерывного медицинского образования по специальности психиатрия-наркология федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский Университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, учебные программы постдипломного образования по направлению «Наркология» и работу наркологического отделения федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, работу государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Ленинградский областной наркологический диспансер им. А.Я. Гриненко», работу Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская наркологическая больница».

Положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Агонист альфа₂-адренорецепторов гуанфацин в качестве средства адъювантной терапии при стабилизации ремиссии налтрексоном в пероральной лекарственной форме оказывает умеренное стресс-протективное действие, однако, существенно не улучшает результаты лечения синдрома зависимости от опиоидов (СЗО).
2. Имплантируемая лекарственная форма позволяет значительно повысить эффективность терапии налтрексоном у больных с СЗО, характеризуется хорошей безопасностью и переносимостью, однако, имеет ограничения, связанные с процедурой имплантации (хирургические осложнения, возможность самостоятельно удалить имплантат).
3. Инъекционная лекарственная форма налтрексона пролонгированного действия сопоставима по эффективности с имплантируемой, характеризуется хорошей безопасностью, переносимостью и отличается удобством применения по сравнению с имплантатом.
4. Определение генетического профиля больных с СЗО позволяет прогнозировать ответ на терапию налтрексоном. С помощью генетического анализа возможно персонализировать фармакотерапию и повысить эффективность лечения СЗО.
5. Наиболее перспективной стратегией стабилизации ремиссий при СЗО является длительная блокада опиоидных рецепторов, основанная на применении лекарственных форм налтрексона с замедленным высвобождением, в сочетании с персонализацией фармакотерапии с выявлением генетических маркеров, ассоциированных с ответом на терапию

Степень достоверности и апробация результатов исследования. Результаты работы получены с использованием общенаучных и апробированных специальных методов исследования с позиций доказательного подхода. Достоверность результатов достигнута за счет большого объема и репрезентативности выборок испытуемых (857 больных), использования комплекса валидизированных клинических, психометрических, биохимических и генетических методов, адекватных поставленным цели и задачам, а также применения современных методов статистического анализа данных. Сформулированные в диссертации положения, выводы и рекомендации аргументированы и логически обоснованы исходя из системного анализа результатов исследования.

Результаты исследования были доложены и обсуждены на следующих научных конференциях: I Российский национальный конгресс по наркологии с международным участием (Москва, 2009), XV съезд психиатров России (Москва, 2010), XIII International AIDS Conference (Вена, Австрия, 2010), междисциплинарный российский конгресс «Человек и проблемы зависимостей» (Санкт-Петербург, 2011), 73rd Annual Meeting of the College on Problems of Drug Dependence (Маями, США, 2011), 2011 NIDA International Forum (Маями, США, 2011), Конференция с

международным участием «Мир аддикций: химические и нехимические зависимости, ассоциированные психические расстройства (Санкт-Петербург, 2012), Конференция с международным участием «Трансляционная медицина – инновационный путь развития современной психиатрии» (Санкт-Петербург, 2013), 76th Annual Meeting of the College on Problems of Drug Dependence (Сан Хуан, Пуэрто Рико, 2014), 2014 NIDA International Forum (Сан Хуан, Пуэрто Рико, 2014), Конференция с международным участием «Междисциплинарный подход в понимании и лечении психических расстройств: миф или реальность?» (Санкт-Петербург, 2014), 77th Annual Meeting of the College on Problems of Drug Dependence (Феникс, США, 2015), 2015 NIDA International Forum (Феникс, США, 2015), Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Психиатрия на этапах реформ: проблемы и перспективы» (Москва, 2015), XVI съезд психиатров России (Казань, 2015), 28th ECNP Congress (Амстердам, 2015), Научно-практическая конференция с международным участием «Наука и практика российской психотерапии и психиатрии: достижения и перспективы развития» (Санкт-Петербург, 2016), VI национальный конгресс по социальной психиатрии и наркологии «Общественное психическое здоровье: настоящее и будущее» (Санкт-Петербург, 2016), Всероссийский конгресс с международным участием «Современные концепции реабилитации в психоневрологии: отрицание отрицания» (Санкт-Петербург, 2016), Научно-практическая конференция с международным участием «Наука и практика российской психотерапии и психиатрии: достижения и перспективы развития» (Санкт-Петербург, 2016), Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием, посвященная 160-летию со дня рождения Владимира Михайловича Бехтерева и 110-летию Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева «Школа В.М. Бехтерева: от истоков до современности» (Санкт-Петербург, 2017), 80th Annual Meeting of the College on Problems of Drug Dependence (Палм Спрингс, США, 2017), 2017 NIDA International Forum (Палм Спрингс, США, 2017), Всероссийский конгресс с международным участием «Отечественная психотерапия и психология: становление, опыт и перспективы развития» (Санкт-Петербург, 2018), Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием, посвященная памяти профессора Р.Я. Вовина (90-летию со дня рождения) «Клиническая психиатрия 21 века: интеграция инноваций и традиций для диагностики и оптимизации терапии психических расстройств» (Санкт-Петербург, 2018), 81th Annual Meeting of the College on Problems of Drug Dependence (Сан Диего, США, 2018), 2018 NIDA International Forum (Сан Диего, США, 2018), Международный конгресс «Психотерапия, психология, психиатрия на страже душевного здоровья» (Санкт-Петербург, 2019).

Публикации по теме диссертации. По теме диссертации опубликовано 44 работы, из них 42 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для опубликования

основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора медицинских наук, в том числе 27 статей в журналах, входящих в Scopus.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 320 страницах печатного текста и состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованных источников, 10 приложений. Работа иллюстрирована 21 таблицей и 30 рисунками. Библиографический указатель включает 469 источников, из них 52 на русском языке и 417 зарубежных публикаций.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Материал исследования.

В диссертационном исследовании отражены результаты изучения 857 больных, проходивших лечение в лаборатории клинической фармакологии аддиктивных состояний ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова МЗ РФ и в Ленинградском Областном наркологическом диспансере. Протоколы исследований и формы добровольного информированного согласия были одобрены локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова МЗ РФ.

2. Методы исследования

2.1. Исследование комбинации налтрексона и гуанфацина

Для участия в исследовании больных отбирали по следующим критериям. Критерии включения: возраст 18-50 лет; диагноз синдром зависимости от опиоидов по критериям МКБ-10; воздержание от употребления наркотиков в течение 1 недели или более; отрицательный результат исследования мочи на содержание наркотиков и отсутствие алкоголя в выдыхаемом воздухе; отсутствие терапии психотропными средствами; способность понять и подписать форму информированного согласия; наличие одного или более близких людей, способных контролировать прием лекарственных средств, а также предоставлять информацию персоналу исследования; отрицательный результат теста мочи на беременность и согласие на использование надежных методов контрацепции (для женщин детородного возраста); отрицательный результат налоксоновой пробы. Критерии невключения: органическое психическое расстройство, шизофрения или аффективные расстройства; зависимость от других психоактивных веществ (кроме никотина); обострение болезней нервной системы, болезней системы кровообращения, болезней мочеполовой системы, печени; открытая форма туберкулеза; болезни, вызванные ВИЧ; значительные отклонения от нормы лабораторных показателей (анемия, сахарный диабет, АЛТ/АСТ >3 от верхней границы нормы) (Крупницкий Е.М. и соавт., 2015).

В соответствии с двойным слепым плацебо-контролируемым дизайном исследования больные были распределены в одну из четырех групп для прохождения 24 недельного курса лечения: налтрексон (50 мг/сут)+ гуанфацин (1 мг/сут) (начальная терапевтическая доза) (Н+Г, n=75), налтрексон + гуанфацин плацебо

(Н+ГП, n=76), плацебо налтрексона + гуанфацин (НП+Г, n=75) и плацебо налтрексона + гуанфацин плацебо (НП+ГП, n=75).

При включении в исследование все участники получали месячный запас лекарственных препаратов. В капсулы перорального налтрексона было добавлено 50 мг рибофлавина в качестве флюоресцентного маркера для контроля комплаенса. На каждом последующем визите 1 раз в две недели на протяжении 24 недель проекта больным выдавали двухнедельный запас лекарственных средств. Сеансы индивидуального наркологического консультирования проводили при каждом визите в исследовательский центр раз в две недели на протяжении 24 недель в соответствии с Руководством по консультированию наркозависимых, разработанном на основе программы консультирования Национального института наркоманий США (NIDA) (Мерсер Д., Вуди Д., 2001; Крупицкий Е.М. и соавт., 2015). Больные были досрочно исключены из исследования в случае: 1) пропуска более двух последовательных визитов; 2) рецидива зависимости от опиоидов; 3) наличия симптомов синдрома отмены опиоидов; 4) положительной налоксоновой пробы. При положительном тесте на опиоиды в моче, или в случае если пациенты сообщали об эпизодическом употреблении опиоидов, им проводили налоксоновую пробу для оценки развития физической зависимости. Если результат пробы был отрицательным, данная ситуация расценивалась как срыв, но не рецидив, и лечение было продолжено

В качестве первичного критерия эффективности терапии было выбрано удержание в программе лечения без рецидива. К вторичным критериям эффективности терапии относились:

- приверженность приему налтрексона в энтеральной форме, определялась по наличию рибофлавинового маркера в пробе мочи при каждом визите в исследовательские центр; самоотчету больных; подсчету количества оставшихся таблеток;
- отрицательные результаты анализа мочи на содержание опиоидов, анализ проводили 1 раз в 2 недели;
- наличие симптомов постабстинентных расстройств таких, как депрессия, тревога, ангедония и влечение к опиоидам. Для оценки были использованы следующие психометрические шкалы: Визуальная аналоговая шкала влечения к опиоидам; Шкала депрессии Бека (Beck A.T. et al., 1961; Beck A.T. et al., 1972); Шкала тревоги Спилбергера (Spielberger C.D. et al., 1976); Шкала физической и социальной ангедонии Чапмена (Chapman et al., 1976); Шкала ангедонии Фергюсона (Ferguson et al., 2006);
- реакция на стрессирующие факторы, для оценки была использована Шкала восприимчивости к стрессу (Cohen S. et al., 1983; Hanin Y.L., Spielberger C.D., 1983)
- безопасность терапии оценивали по количеству, степени тяжести и связи с исследуемым препаратом зарегистрированных нежелательных явлений;

- переносимость исследуемых препаратов оценивали по выбыванию больных из исследования по причине развития нежелательного явления.

2.2. Исследование налтрексона в имплантируемой лекарственной форме

Для участия в исследовании больных отбирали по критериям аналогичным тем, которые были использованы в исследовании комбинации налтрексона и гуанфацина (см. выше). Проект представлял собой двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование с двойной маскировкой по сравнению эффективности налтрексона в энтеральной форме в дозе 50 мг/сут и налтрексона в имплантируемой форме в дозе 1000 мг. Больные получали фармакотерапию в соответствии с исследуемой группой (по 102 человека в каждой): 1) имплантация 1000 мг налтрексона 1 раз в 2 месяца + перорально плацебо налтрексона (НИ+ОП), 2) имплантация плацебо 1 раз в 2 месяца + перорально налтрексон (ПИ+ОН), или 3) имплантация плацебо 1 раз в 2 месяца + перорально плацебо налтрексона (ПИ+ОП). Больные приходили в исследовательский центр 1 раз в 2 недели на протяжении 24-недельного периода терапии для проведения индивидуального наркологического консультирования, контроля мочи на наркотики, контроля приема пероральных лекарственных форм по рибофлавинову в моче, регистрации нежелательных явлений и проведения психометрической оценки, а также через 3 и через 6 месяцев после окончания лечения для оценки отдаленных результатов лечения. Критерии досрочного выбывания из исследования были аналогичны описанным выше.

Налтрексон-имплантат и плацебо-имплантат вводили под кожу передней брюшной стенки через небольшой разрез (1-2 см) на глубину примерно 3-4 см с использованием стерильного хирургического инструмента. Согласно данным от производителя в течение 60 дней после процедуры имплантации концентрация налтрексона в плазме крови сохраняется на уровне 20 нг/мл, а 6β-налтрексона, его активного метаболита, на уровне 60 нг/мл. За этот период имплантат полностью растворяется и не требует удаления. Компания «Фиделити Капитал», производитель имплантата налтрексона (Продетоксон[®]), предоставила все необходимые для исследования активные имплантаты, а также плацебо-имплантаты, выглядящие идентично имплантату налтрексона.

Пероральная форма налтрексона и пероральное плацебо: компания «Замбон» предоставила капсулы налтрексона (50 мг). В капсулы было добавлено 50 мг рибофлавинового маркера для контроля комплаенса, а также были приготовлены идентично выглядящие капсулы плацебо, тоже содержащие рибофлавин. Фармакокинетические исследования, проведенные производителем, показали, что после приема 50 мг налтрексона, его уровень в плазме крови достигает пика через 1-3 часа, период полувыведения составляет 4 часа.

В качестве первичного показателя эффективности терапии было выбрано удержание в программе терапии без рецидива СЗО. К вторичным показателям эффективности относились: 1) отрицательные результаты анализа мочи на содержание опиоидов; 2) рецидив при отдаленной катamnестической оценке; 3)

оценка эффективности терапии с использованием психометрических шкал (Визуальная аналоговая шкала влечения к опиоидам; Шкала депрессии Бека; Шкала тревоги Спилбергера; Шкала физической и социальной ангедонии Чапмена; Шкала ангедонии Фергюсона; Индекс тяжести зависимости; Тест оценки степени риска ВИЧ-инфицирования; Ретроспективный анализ употребления алкоголя и наркотиков); 4) безопасность и переносимость терапии.

Определение генетического профиля больных было проведено в лаборатории молекулярной генетики ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П.Сербского" Минздрава России. В качестве кандидатов были выбраны следующие однонуклеотидные варианты: rs1074287 (OPRM1_1), rs1799971 (A118G,AsnAsp) (OPRM1_2) и rs510769 (интрон I C>T) (OPRM1_3) в гене опиоидного рецептора типа мю (OPRM1); rs6473797 (C>T) в гене опиоидного рецептора типа каппа (OPRK1); rs4680 (Val158Met в экзоне II) гена катехол-орто-метил-трансферазы (COMT); экзон III 48 bp VNTR, rs1800955, rs4646984 в гене дофаминального рецептора 4 подтипа (DRD4); rs6275, rs1799732, rs6277 в гене дофаминального рецептора 2 подтипа (DRD2); rs1800497 в гене ANKK1; rs1611115 в гене дофамин-бета-гидроксилазы (DBH); экзон III 40 bp VNTR и rs2702 в гене переносчика дофамина (SLC6A3, DAT1). В качестве первичного критерия эффективности терапии было выбрано удержание в программе терапии без рецидива к концу 24 недели исследования.

2.3. Исследование инъекционной лекарственной формы налтрексона

Исследование налтрексона в инъекционной лекарственной форме состояло из слепой фазы продолжительностью 24 недели (часть А) и открытой фазы продолжительностью 12 месяцев (часть Б).

Часть А. Было проведено многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование длительностью 24 недели с целью оценить эффективность и безопасность терапии синдрома зависимости от опиоидов налтрексоном пролонгированного действия в инъекционной форме (НИН) применяемым один раз в месяц.

В исследование были включены мужчины и женщины в возрасте от 18 лет, с диагнозом синдром зависимости от опиоидов по критериям МКБ-10, прошедшие детоксикацию в стационаре (≤ 30 дней назад) и не принимавшие опиоиды в течение последних 7 дней. В исследование включали больных, добровольно обратившихся за медицинской помощью. Больных не включали в исследование, если они находились под следствием, на испытательном сроке (условно освобожденные) или на стадии судебного разбирательства с возможностью лишения свободы.

Критериями невключения были беременность или кормление грудью; соматические болезни в стадии обострения (например, острая почечная недостаточность, эндокардит и туберкулез); положительный результат налоксоновой пробы (развитие признаков синдрома отмены опиоидов); печеночная недостаточность; болезни, вызванные ВИЧ; острый вирусный гепатит, а также

активность аспаратаминотрансферазы или аланинаминотрансферазы, более чем в три раза превышающая верхнюю границу нормы; органическое психическое расстройство, шизофрения или аффективные расстройства; зависимость психоактивных веществ (кроме опиоидов), в том числе и синдром зависимости от алкоголя; положительные результаты анализа мочи на содержание кокаина или амфетамина, а также использование налтрексона в течение последних 6 месяцев.

Больные были случайным образом распределены в две группы (1:1) со стратификацией по полу, одна из которых ежемесячно получала НИН в дозе 380 мг/кг, а другая плацебо. Первую инъекцию НИН или плацебо больные получали в течение одной недели после завершения детоксикации. Затем инъекции проводили однократно каждые четыре недели. Всего курс лечения предусматривал 6 инъекций в течение 24 недель исследования. Участникам также было предложено пройти 12 индивидуальных сеансов наркологического консультирования, адаптированного для пациентов с СЗО и проводившегося 1 раз в две недели (Мерсер Д., Вуди Д., 2001; Крупицкий Е.М. и соавт., 2015). Больные были досрочно исключены из исследования в случае: 1) повышения уровня АЛТ и/или АСТ более, чем в 3 раза от верхней границы нормы; 2) желания пациента досрочно прекратить участие; 3) положительной налоксоновой пробы; 4) беременности.

В качестве первичного показателя оценки эффективности терапии было выбрано подтвержденное воздержание от употребления опиоидов в период с 5 по 24 неделю исследования. Первые 4 недели были исключены из анализа, поскольку участники могли проверять блокаду опиоидных рецепторов в течение этого периода. Подтвержденное воздержание от употребления опиатов определялось на основании двойного критерия: отрицательного результата анализа мочи на опиоиды и отсутствия употребления опиоидов по ретроспективной хронологической шкале (РА) (Sobell L.C., Sobell M.B., 1992).

Вторичными показателями оценки эффективности лечения были отчеты участников об употреблении опиоидов по шкале ретроспективного анализа, уровень влечения к употреблению опиоидов (определялся с помощью визуальной аналоговой шкалы при еженедельных опросах больных), количество дней воздержания от употребления и рецидив физической зависимости. Физическую зависимость оценивали с помощью налоксоновой пробы, проводимой перед инъекцией исследуемого препарата. При положительной налоксоновой пробе больных исключали из исследования для того, чтобы предотвратить возможность развития синдрома отмены, спровоцированного НИН. Оценку других показателей состояния здоровья проводили с помощью теста для оценки риска заражения ВИЧ (Metzger D. Et al., 2001); краткой формы оценки состояния здоровья из 36 пунктов (SF-36 версия 2) (Ware J.E. et al., 2000); оценки общего состояния здоровья по ВАШ согласно европейскому опроснику качества жизни EuroQol-5 dimensions (Euroqol Group, 1990); и с помощью шкалы общего клинического впечатления (ОКВ) (Guy W., 1976). Безопасность оценивали путем еженедельного мониторинга возникших во время лечения нежелательных явлений, физикального осмотра, биохимических и

гематологических показателей мочи и крови (в том числе функциональных проб печени), ежемесячного осмотра врачом мест инъекций, а также электрокардиограмм перед лечением и по его окончании.

Часть Б. 52-недельная часть исследования была проведена после завершения первоначального 24-недельного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого многоцентрового исследования налтрексона длительного высвобождения для терапии опиоидной зависимости (часть А). В 52-недельной фазе больные, получавшие НИН в ходе первоначального 24-недельного исследования, продолжали терапию НИН в открытом дизайне. Больные, получавшие плацебо в двойную слепую фазу, переходили на лечение НИН в открытом режиме на протяжении следующих 52 недель. Из 250 больных, включенных в часть А 53,2% (67/126) из группы НИН и 37,9% (47/124; $P=0,017$) из группы плацебо перешли в открытую фазу исследования.

Для оценки эффективности терапии были выбраны такие показатели как отрицательный результат исследования мочи на опиоиды, удержание больных в исследовании, влечение к употреблению опиоидов. Влечение к употреблению опиоидов оценивали еженедельно в течение первых 24 недель и ежемесячно в течение дальнейшего года при помощи визуально-аналоговой шкалы (ВАШ: 0–100 баллов). Состояние здоровья и качество жизни оценивали при помощи краткой формы оценки состояния здоровья (SF-36 версия 2) (Ware J.E. et al., 2000) и общего состояния здоровья по ВАШ согласно европейскому опроснику качества жизни (EQ-5D) (Euroqol Group, 1990). Общее клиническое улучшение оценивали при помощи шкалы Общего клинического впечатления (Guy W., 1976).

Для оценки безопасности проводили еженедельный мониторинг нежелательных явлений, показателей жизненно важных функций, результатов биохимических анализов (включая оценку биохимических показателей функции печени) и общего клинического анализа крови, а также анализов мочи и осмотра места инъекции. Лабораторные анализы оценивали относительно установленных норм и изменений от исходного уровня.

3. Статистические методы

Анализ данных проводили с использованием статистического пакета SPSS (Statistical Package for the Social Sciences SPSS-17). Во избежание возможных ошибок ввода (опечаток), все данные, полученные в ходе исследования, были дважды введены в две разные базы (техника двойного ввода) с последующим их сравнением. Для оценки первичных показателей эффективности был проведен анализ выживаемости Каплана-Мейера с лог-ранковым критерием Мантеля-Кокса для группового сравнения (Tamhane A.C., 1979). Анализ дихотомических переменных проводился с помощью точного критерия Фишера с моделированием методом Монте-Карло для 3 и более групп. Анализ континуальных переменных проводился по методике многофакторного дисперсионного анализа (MANOVA) с факторами группы терапии и времени визита в качестве независимых переменных. Для анализа

изменений порядковых или не имеющих нормальное распределение показателей использовали непараметрический критерий парных сравнений Вилкоксона. Показатели переносимости и безопасности включали все зарегистрированные нежелательные явления (частоту и тяжесть побочных эффектов), а также определение уровня ферментов печени. Размер выборки соответствовал мощности 80%, двухсторонней ошибки первого рода $\alpha=0,025$ и при величине эффекта в 20% или более (Крупницкий Е.М. и соавт., 2015).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Результаты исследования клинической эффективности применения комбинации налтрексона и гуанфацина для стабилизации ремиссии у больных с СЗО

1.1. Клинико-демографические характеристики исследуемой когорты

345 больным было предложено принять участие в исследовании, из них 40 не соответствовали критериям включения, а четверо отказались от участия. 301 больной подписал форму информированного согласия и был рандомизирован в одну из четырех исследуемых групп (см. п. 2.1 Методы).

Когорту больных, принявших участие в исследовании, составляли преимущественно мужчины ($N=248$; 82,4%), в среднем $M (SD)$ 28,3 (4,4) лет, с установленным диагнозом СЗО на протяжении 8,2 (4,3) лет, проходивших лечение СЗО в стационаре в среднем 4,2 (4,0) раза. У 49,3% пациентов (146 из 301) был выявлен ВИЧ; 95% инфицированы вирусом гепатита С; и 23% гепатита В. По сообщениям больных за последний месяц 23,3% эпизодически употребляли марихуану; 10,3% – амфетамины; 10,7% – седативные средства (в основном бензодиазепины); ни один из больных не сообщил об употреблении кокаина. Употребление алкоголя в перерасчете на чистый этанол в среднем составило $M (SE)$ 10,1 (19,3) г/день. Значимых различий между группами по демографическим и клиническим показателям выявлено не было.

1.2. Первичный показатель эффективности комбинированной терапии налтрексоном и гуанфацином: удержание в программе лечения без рецидива.

После 24 недель терапии в программе лечения без рецидива удерживались 20 (26,7%) больных группы Н+Г; 15 больных группы Н+ГП (19,7%; $p=0,26$ по сравнению с Н+Г); 5 (6,7%) участников группы НП+Г ($p=0,002$ по сравнению с группой Н+Г и $p=0,017$ по сравнению с Н+ГП, точный критерий Фишера) и 8 (10,7%) группы двойного плацебо ($p=0,013$ по сравнению с Н+Г группой, точный критерий Фишера). Статистически значимых различий между группами Н+Г и Н+ГП по удержанию в программе исследования не обнаружено. Отношение шансов (OR 95%CI) для сравнений, приведенных выше, к 24-й неделе исследования было следующим: OR ПН+ПГ/ ПН+Г=0,60 (95%CI: 0,19-1,92); OR ПН+ПГ/ Н+ПГ=2,06 (95%CI: 0,82-5,20); OR ПН+ПГ/ Н+Г=3,05 (95%CI: 1,25-7,45); OR ПН+Г/ Н+Г=5,09

(95%CI: 1,80-14,43); OR ПН+ПГ/ Н+ПГ=3,44 (95%CI: 1,18-10,02).

Для оценки удержания больных в программе лечения был проведен анализ выживаемости Каплана-Мейера. Лог-Ранк тест выявил значимый эффект проводимой терапии (Лог-Ранк тест =14,1; df=3; p=0,003). Значимые различия были выявлены между группами Н+Г и НП+Г (Лог-Ранк тест =8,6; df=1; p=0,003), Н+Г и НП+ГП (Лог-Ранк тест =4,6; df=1; p=0,0032), Н+ГП и НП+Г (Лог-Ранк тест =8,7; df=1; p=0,003) и группами Н+ГП и НП+ГП (Лог-Ранк тест =4,7; df=1; p=0,03). Статистически значимых различий между группами Н+Г и Н+ГП выявлено не было (рисунок 1).

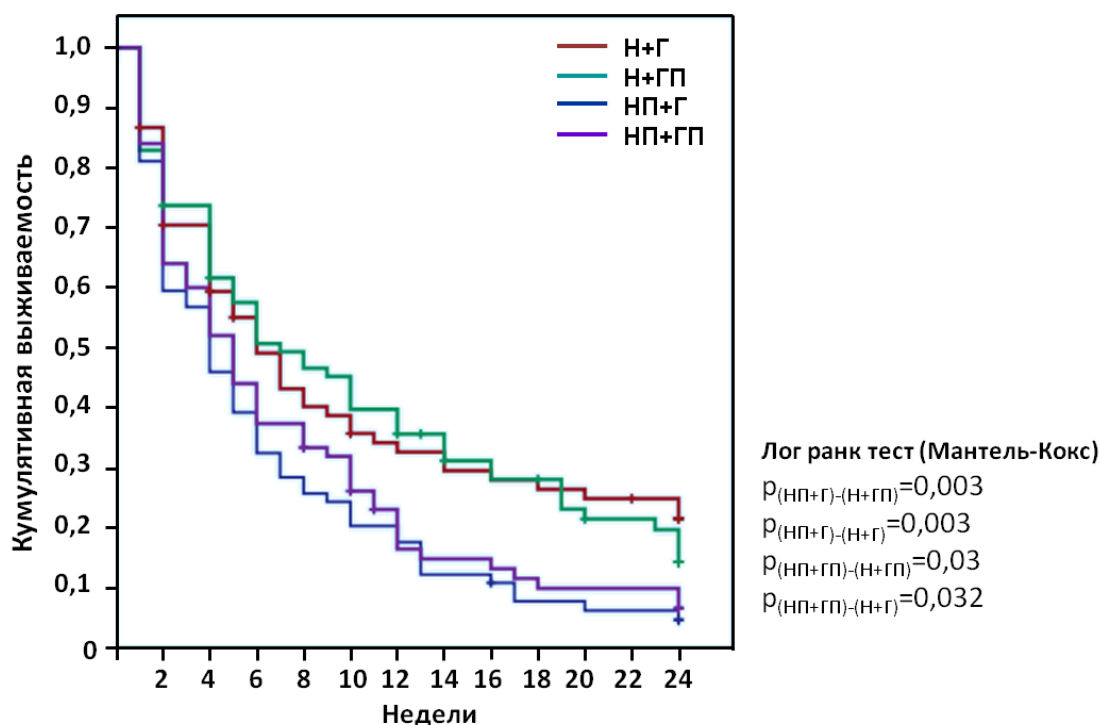


Рисунок 1 – Первичный показатель эффективности комбинированной терапии налтрексоном и гуанфацином: удержание в программе лечения без рецидива. Кривые выживаемости Каплана-Мейера.

1.3. Вторичные показатели эффективности комбинированной терапии налтрексоном и гуанфацином

1.3.1. Результаты исследования мочи на содержание опиоидов

При анализе данных недостающие результаты исследования мочи на содержание опиоидов (например, в случае пропуска визита) считали положительными. Кумулятивный процент отрицательных результатов анализа мочи на опиоиды в группе Н+Г составил 35% (367/1064), значительно превышая данное количество в группе НП+Г (255/1037; 24,6%; OR=1,6; 95%CI =1,35-1,765; p<0,001) и НП+ГП (268/1050; 26,9%; OR=1,5, 95%CI=1,22-1,76; p<0,001). В группе Н+ГП кумулятивная пропорция отрицательных проб мочи была выше, чем в группе НП+ГП (OR=1,5; 95%CI =1,22-

1,76; $p < 0,001$) и в группе НП+Г (OR=1,6; 95%CI =1,33-1,93; $p < 0,001$). Сообщения больных об употреблении опиоидов соответствовали результатам анализа мочи.

1.3.2. Влияние комбинированной терапии налтрексоном и гуанфацином на динамику психометрических показателей

Шкала восприимчивости к стрессу была использована для того, чтобы изучить индивидуальные особенности больных в отношении реактивности на стрессовые факторы, а также для оценки стресс-протективного действия гуанфацина. Кроме того, оценивалась выраженность влечения к употреблению опиоидов, так как этот показатель тесно связан с уровнем стресса и гуанфацин опосредованно может оказывать на него влияние. При включении в исследование показатели по ШВС и визуальной аналоговой шкале влечения к употреблению опиоидов (ВАШ) были сходными у больных всех четырех групп. В ходе исследования было отмечено статистически значимое снижение показателей по обеим шкалам. В ходе лечения во всех группах наблюдалась положительная динамика среднего балла по шкале ШВС ($F_{5,1095}=21,2$; $p < 0,0001$; ANOVA для повторных измерений) и ВАШ. Наиболее выраженное стресс-протективное действие гуанфацина было отмечено через 18 недель терапии (значимые различия между группами гуанфацина и плацебо, Лог-Ранк тест =5,6; $df=1$; $p=0,01$) (рисунок 2).

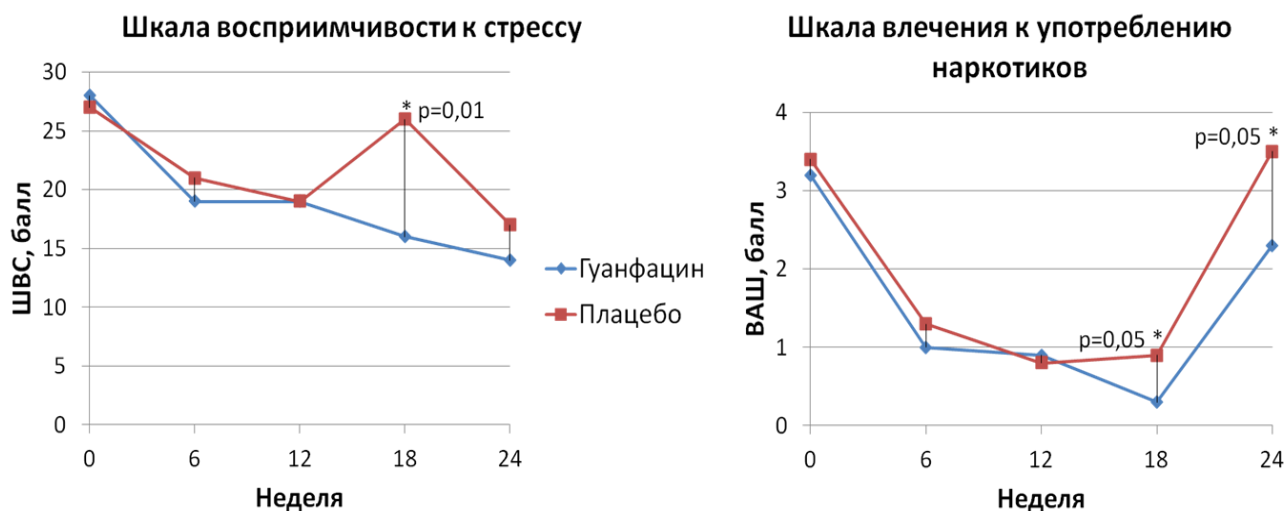


Рисунок 2 – Изменения по Шкале восприимчивости к стрессу (ШВС) и визуальной аналоговой шкале (ВАШ) влечения к употреблению наркотиков в ходе 24 недель исследования в группе гуанфацина (Н+Г и НП+Г) по сравнению с плацебо (Н+П и НП+ГП). * – значимые различия между группами гуанфацина и плацебо, Лог-Ранк тест.

При оценке симптомов депрессии, тревоги, ангедонии и общего клинического впечатления в ходе исследования отмечалось улучшение показателей во всех четырех группах. Межгрупповых различий выявлено не было.

1.4. Результаты исследования безопасности и переносимости комбинированной терапии СЗО налтрексоном и гуанфацином

Терапия налтрексоном и гуанфацином была безопасна и хорошо переносилась больными. Ни один из рандомизированных больных не прекратил прием препаратов по причине развития нежелательного явления. Нежелательные явления были зарегистрированы у 4,7% участников. Наиболее частыми нежелательными явлениями были: головная боль, снижение аппетита, бессонница и головокружение, большинство из них были легкой степени тяжести. Межгрупповых различий по количеству нежелательных явлений не обнаружено. Серьезных нежелательных явлений зарегистрировано не было. 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 больных, 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.

Основным показанием для применения гуанфацина является артериальная гипертензия, в связи с этим протоколом исследования был предусмотрен регулярный мониторинг артериального давления у всех больных. Статистически значимых различий по динамике артериального давления между группами больных, получавших гуанфацин и плацебо, не выявлено.

2. Результаты исследования клинической эффективности применения налтрексона в пероральной и имплантируемой лекарственных формах для стабилизации ремиссии у больных с СЗО

2.1. Клинико-демографические характеристики исследуемой когорты

У всех больных, включённых в исследование, был диагностирован синдромом зависимости от опиоидов. Средний возраст участников составил 28(4) лет M(SD), большинство были мужчины (N=222; 73%), средняя продолжительность зависимости 8,0(4) лет, количество предыдущих раз лечения в среднем было от 3,8 до 4,9 раз. Среди 306 участников у 144 (47%) был выявлен ВИЧ; у 293 (96%) гепатит С; и у 47 (15%) гепатит В. За последние 30 дней по сообщениям больных 82 из них (27%) эпизодически употребляли каннабиноиды; 36 (12%) – амфетамины; 34 (11%) – седативные средства, преимущественно бензодиазепины; ни один из больных не сообщил об употреблении кокаина. Употребление алкоголя в перерасчете на чистый этанол в среднем составило M (SE) 9,6 $\pm$ 0,96 г/день. Значимых различий между группами по демографическим и клиническим показателям обнаружено не было.

2.2. Первичный показатель эффективности терапии налтрексоном в пероральной и имплантируемой лекарственных формах: удержание в программе лечения без рецидива

К концу шестимесячного курса лечения 54/102 (53%) больных из группы НИ+ОП удерживались в программе без рецидива зависимости по сравнению с 16/102

(16%) больными из группы ПИ+ОН и 11/102 (11%) группы ПИ+ОП. На рисунке 3 представлены кривые выживаемости Каплана-Мейера по данному показателю. Лог-Ранг тест выявил значимый эффект проводимой терапии налтрексоном (Лог-Ранк тест =62,16, $df=2$, $p<0,001$). Статистически значимые различия были выявлены между группами НИ+ОП и ПИ+ОП (Лог-Ранк тест =68,4, $df=1$, $p<0,001$), и НИ+ОП и ПИ+ОН (Лог-Ранк тест =45,2, $df=1$, $p<0,001$). Сравнение групп ПИ+ОН и ПИ+ОП показало близкую к статистически значимой, но незначимую тенденцию к большей эффективности перорального налтрексона (Лог-Ранк тест =3,44, $df=1$, $p=0,069$).

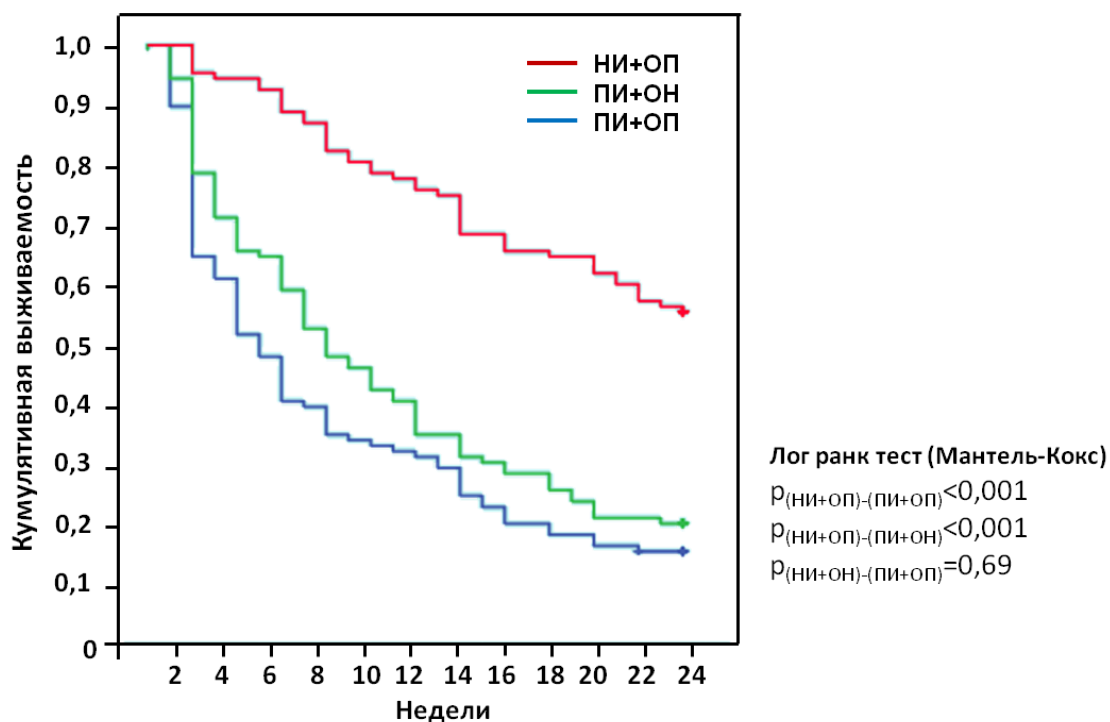


Рисунок 3 – Первичный показатель эффективности терапии налтрексоном в пероральной и имплантируемой лекарственных формах: удержание в программе лечения без рецидива. Кривые выживаемости Каплана-Мейера.

Данные для случаев верифицированного рецидива зависимости соотносятся с результатами, представленными на рисунке 3. При проведении статистического анализа значимые различия были выявлены не только между группами налтексона-имплантата и плацебо, но и между группами ПИ+ОН и ПИ+ОП (Лог-Ранк тест =5,08, $df=1$, $p=0,024$).

2.3. Вторичные показатели эффективности терапии налтрексоном в пероральной и имплантируемой лекарственных формах

2.3.1. Результаты исследования мочи на содержание опиоидов

Не сданные больными образцы мочи (т.е. пропущенные визиты) при проведении анализа считались положительными. Кумулятивная пропорция отрицательных тестов мочи на опиоиды в группе НИ+ОП составила 908/1428 (63,6%), значимо превышая

данное количество в группе ПИ+ОН 610/1428 (42,7%; OR=0,43, 95%CI=0,38-0,50; $p<0,001$) и ПИ+ОП 487/1428 (34,1%; OR=0,30, 95%CI=0,25-0,35; $p<0,001$). Кумулятивная пропорция опиат-негативных проб мочи в группе ПИ+ОН была выше, чем в группе ПИ+ОП (OR=0,69; 95%CI=0,60-0,81; $p<0,001$). Сообщения больных об употреблении опиоидов, полученные методом ретроспективного анализа (РА), соответствовали результатам анализа мочи.

2.3.2. Влияние терапии налтрексоном в пероральной и имплантируемой лекарственных формах на употребление наркотиков и алкоголя

По данным ретроспективного анализа за 90 дней до включения в исследование 82 (27%) пациента эпизодически употребляли каннабиноиды, 36 (12%) – амфетамины, 34 (11,1%) – седативные средства (преимущественно бензодиазепины). Среднее количество грамм алкоголя в сутки (SD) составило 9,6 (1,0) г/день. Статистически значимых различий между группами по данным показателям выявлено не было. Данные об употреблении наркотиков, полученные в процессе участия в исследовании с помощью ретроспективного анализа и результаты исследования мочи были схожи. По данным ретроспективного анализа пациенты чаще всего употребляли каннабиноиды 20% ($n=359$), 10% употребляли амфетамины ($n=176$), 5% ($n=88$) бензодиазепины ($p<0,0001$). Межгрупповой анализ выявил статистически значимые различия по употреблению марихуаны между группой НИ+ОП (45,1%) и двумя другими группами терапии: ПИ+ОП (12,7%) и ПИ+ОН (24,5%) ($p<0,001$ и $p=0,03$ соответственно). Статистически значимых различий по употреблению других ПАВ не выявлено. Употребление алкоголя (РА) среди больных, приверженных программе лечения, колебалось в пределах 5-25 г/день чистого этанола и не различалось между группами.

2.3.3. Влияние терапии налтрексоном в пероральной и имплантируемой лекарственных формах на динамику психометрических показателей у больных с СЗО

Средний балл по визуальной аналоговой шкале влечения к опиоидам среди участников, удерживающихся в программе, значимо снизился с 3-3,5 баллов при включении в исследование до 0,5-1,1 к окончанию шестого месяца независимо от группы терапии. Уровень ангедонии, депрессии и тревоги был повышен в начале проекта (межгрупповых различий не выявлено), а затем постепенно снижался до уровня, близкого к нормативным значениям, в течение первых 1-2 месяцев терапии среди больных, приверженных лечению. Различий в динамике этих показателей, а также в интенсивности влечения к опиоидам, между группами выявлено не было.

Для оценки возможного негативного влияния налтрексона на ангедонию, депрессию, тревогу и влечение к опиоидам, эти показатели сравнили в подгруппе больных, досрочно прекративших лечение на визите, предшествующем выбыванию, с аналогичными показателями больных, продолживших участие в программе, на том же сроке. Единственное значимое различие между выбывшими и удерживающимися

больными было обнаружено по шкале тревоги Спилбергера через 2 недели терапии (ШТС, личностная тревожность, балл 46,2 vs 49,8; эффект исхода лечения $F_{1,300}=4,694$, $p=0,031$; ШТС, ситуативная тревожность, балл 47,3 vs 51,3; эффект исхода лечения $F_{1,300}=5,906$, $p=0,016$), однако разница была незначительной. Повышенный уровень тревоги по шкале Спилбергера перед рецидивом зависимости был обнаружен только на двухнедельной временной точке, причем выявленные различия не зависели от группы терапии.

2.4. Результаты исследования безопасности и переносимости налтрексона в пероральной и имплантируемой лекарственных формах при лечении СЗО

Нежелательные явления, развившиеся в месте имплантации, можно разделить на два типа: раневая инфекция и местные реакции (покраснение, припухлость). Раневая инфекция была зарегистрирована у 9 из 102 больных (9%) группы НИ+ОП, 2 из 102 (2%) больных группы ПИ+ОН и у одного из 102 больных группы ПИ+ОП (1%) ($p=0,008$, точный критерий Фишера). В связи с тем, что количество проведенных имплантаций различалось между группами, мы рассчитывали отношение количества хирургических осложнений к количеству имплантаций. Так, в группе НИ+ОП было зарегистрировано 12 случаев раневой инфекции на 244 имплантации (5%), в группе ПИ+ОН 2 на 181 имплантации (1%) ($p=0,02$, точный критерий Фишера), а в группе ПИ+ОП одна на 148 имплантаций (1%) ($p=0,015$, точный критерий Фишера). Все случаи раневой инфекции были успешно купированы антибиотиками в течение недели. Следует отметить, что в группе НИ+ОП было выявлено большее количество хирургических осложнений (раневых инфекций) по сравнению с двумя другими группами, что может быть связано с попытками больных удалить подкожно имплантированный препарат. Двое больных из группы НИ+ОП отказались от участия в исследовании из-за развития данного нежелательного явления. Частота развития других (нехирургических) нежелательных явлений была относительно не велика: в частности, в группе НИ+ОП нежелательные явления были выявлены у 8 участников из 102 (8%), в группе ПИ+ОН у 4 из 102 (4%) ($p=0,19$ по сравнению с группой НИ+ОП, точный критерий Фишера) и у 3 из 102 из больных группы ПИ+ОП (3%) ($p=0,1$ по сравнению с группой НИ+ОП, точный критерий Фишера). Поскольку количество выполненных больными визитов различалось существенно между группами, нами было рассчитано также отношение количества нехирургических нежелательных явлений к количеству проведенных визитов. Оказалось, что данное соотношение было практически одинаковым во всех группах участников и составило 8/886 (1%) в группе НИ+ОП, 4/522 (1%) в группе ПИ+ОН и 3/394 (1%) в группе ПИ+ОП. Наиболее частыми нехирургическими нежелательными явлениями были желудочный дискомфорт, тошнота и головокружение. Все случаи были зарегистрированы в течение первых трех месяцев участия в исследовании и не требовали дополнительной фармакотерапии. При проведении исследования было зарегистрировано одно серьезное нежелательное явление, очевидно, не связанное с проводимой терапией: участнику из группы ПИ+ОП была произведена

холецистэктомия.

При включении в исследование средний уровень ферментов печени варьировал в диапазоне АЛТ 1,0-1,2 ($\pm 0,08$ ммоль/л) и АСТ 0,56-0,67 ($\pm 0,03$ ммоль/л), статистически значимых различий между группами выявлено не было. К 6 месяцу исследования (завершение терапии) данные показатели оставались практически на прежнем уровне АЛТ 1,1-2,2 ($\pm 0,54$ ммоль/л) и АСТ 0,58-1,1 ($\pm 0,25$ ммоль/л), значимых межгрупповых различий не выявлено.

Ни один из рандомизированных больных не отозвал согласия на участие в исследовании по причине развития нежелательного явления.

2.5. Фармакогенетическое исследование эффективности терапии налтрексоном в пероральной и имплантируемой лекарственных формах

По результатам генотипирования были получены абсолютные и относительные частоты встречаемости аллелей и генотипов по всем изученным полиморфным локусам. Отклонений от равновесия Харди-Вайнберга не выявлено. Далее проводили сравнение групп больных в зависимости от исхода лечения и вида терапии по частотам встречаемости аллелей и генотипов. При анализе данных гетерозиготные генотипы объединяли с одним из гомозиготных генотипов для получения максимально больших групп.

Носительство некоторых из полиморфизмов гена мю-опиоидного рецептора (OPRM1), гена переносчика дофамина (DAT), гена дофаминового рецептора типа 2 (DRD2), а также гена дофаминового рецептора типа 4 (DRD4) не оказывало влияния на эффективность терапии налтрексоном. Однако, носительство ряда полиморфных аллелей, генотипов и сочетаний полиморфных генотипов по нескольким генам влияло на эффективность терапии налтрексоном в исследуемой когорте в целом, а некоторое из них оказались ассоциированы с эффективностью разных лекарственных форм налтрексона.

2.5.1. Эффекты, не зависящие от вида терапии

2.5.1.1. Полиморфизмы отдельных генов

Ген дофаминового рецептора DRD4. Выявлен эффект аллели L (2 повтора по 120 bp) локуса rs4646984: носители аллели L (генотипы LL и LS) имели значимо больший шанс рецидива зависимости по сравнению с гомозиготами SS ($p=0,05$; ТКФ; OR (95%CI) = 3,3 (1,1-10,1) (таблица 1). Ген дофаминового рецептора DRD2. Выявлен эффект аллели C локуса rs6275: носители аллели C (генотипы CC и CT) имели больший риск рецидива зависимости по сравнению с остальными (генотип TT) ($p=0,051$ ТКФ. OR (95% CI) = 2,86 (1,09-7,52) (таблица 1).

Ген белка-переносчика дофамина DAT. Выявлен эффект генотипа 9.9 локуса VNTR: гомозиготы 9.9 имеют значимо больший риск рецидива зависимости по сравнению с остальными (генотипы 9.10 и 10.10, $p=0,04$; точный критерий Фишера (ТКФ) RR (95%CI) = 1,4 (1,3–1,5)) (таблица 1).

Таблица 1 – Частоты встречаемости аллелей и генотипов в группах больных в зависимости от исхода программы.

Ген, полиморфизм	Генотипы	Рецидив, %	Завершили лечение, %	Точный критерий Фишера
DRD4 rs4646984	SS (n=13)	46,2	53,8	P=0,05
	LL+SL (n=271)	73,8	26,2	
DRD2 rs6275	TT (n=18)	50,0	50,0	P=0,051
	CC+CT (n=252)	74,2	25,8	
DAT VNTR	9.9 (n=11)	100	0,0	P=0,038
	9.10+10.10 (n=272)	71,3	28,7	

Примечание: В таблице указан точный критерий Фишера, иллюстрирующий статистическую значимость различий между носителями генотипов по соответствующему гену.

Анализ выживаемости Каплана-Мейера подтвердил негативную роль генотипа 9.9 локуса VNTR DAT ($p=0,09$; Лог-ранк критерий) (рисунок 4).

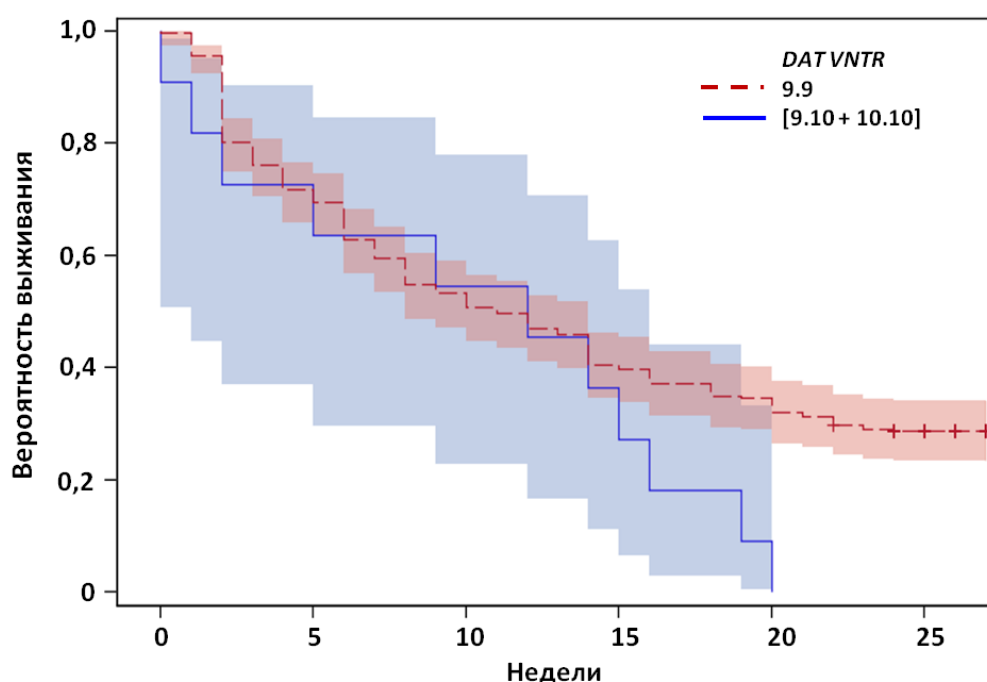


Рисунок 4 – Вероятность рецидива зависимости в общей группе больных для генотипов полиморфизма DAT VNTR ($n=266$), анализ выживаемости Каплана-Мейера (Лог-ранк тест =2,83, $df=1$, $p=0,09$). Закрашенные области вокруг кривых отражают 95%CI.

2.5.1.2. Сочетания полиморфизмов двух генов

Анализ влияния генотипов по нескольким локусам как внутри одного гена (гаплотипы), так и нескольких генов (2, 3 и т.д.) выявил ряд важных эффектов

сочетаний полиморфизмов. Эффекта гаплотипов по генам дофамина рецептора типов 2 (DRD2) и 4 (DRD4), белка-переносчика дофамина (DAT), опиоидного рецептора типа мю (OPRM1) не было выявлено. Эффектов сочетаний полиморфных генотипов по 3-м и более генам также не обнаружено, возможно, из-за небольшого объема выборки.

В тоже время взаимодействие генов каппа-опиоидного рецептора (OPRK1) и дофамина рецептора типа 2 (DRD2 rs6275) оказывало влияние на результаты терапии. В частности, был выявлен эффект носительства сочетаний полиморфизмов по этим двум генам: среди носителей аллели С (генотипы СС и СТ) по локусу OPRK1, гомозиготы ТТ по локусу DRD2 rs6275 имели более высокую вероятность завершения программы лечения по сравнению с носителями СС и СТ ($p=0,004$; ТКФ; OR (95% CI) = 7,4 (1,8 – 30,4)), таблица 2).

Таблица 2 – Эффекты носительства сочетаний полиморфизмов двух генов на вероятность завершения программы лечения.

Ген 1	Ген 2	Вероятность завершения программы лечения	р (ТКФ)	OR (95%CI)
OPRK1 (CC + CT)	DRD2 rs6275 (TT)	Выше	0,004	7,8 (1,9-32,4)
	CC + CT	Ниже		
OPRK1 (CC + CT)	DRD2 rs6277 (CC)	Выше	0,021	2,9 (1,2-6,8)
	CT + TT	Ниже		
OPRM1_1 (CC)	DRD2 rs6277 (CC)	Выше	0,048	2,3 (1,04-5,3)
	CT + TT	Ниже		
OPRM1_3 (AA)	ANKK1 rs180497 (TT)	Выше	0,021	4,8 (1,3-18,1)
	CC + CT	Ниже		
OPRM1_3 (AA)	DRD2 rs6277 (CC)	Выше	0,046	2,4 (1,1-5,4)
	CT + TT	Ниже		
COMT1 (GG + GA)	DRD2 rs6275 (TT)	Выше	0,041	3,1 (1,1-8,9)
	CC + CT	Ниже		
COMT1 (GG + GA)	DRD2 rs6277 (CC)	Выше	0,048	2,0 (1,02-3,9)
	CT + TT	Ниже		
ANKK1 (TT)	DBH (CT + TT)	Выше	0,049	11,3 (1,2-106,1)
	CC	Ниже		

Примечание: В таблице указан точный критерий Фишера (ТКФ), иллюстрирующий статистическую значимость эффекта носительства сочетания полиморфизмов двух генов на вероятность завершения программы лечения.

Носительство ряда других сочетаний полиморфизмов двух генов также продемонстрировало влияние на вероятность завершения программы лечения, но

существенно более слабый (таблица 2). После применения поправки Бонферрони для множественных сравнений все различия оказались не значимы.

Эти данные были подтверждены анализом выживаемости Каплана-Мейера ($p=0,016$; Лог-ранк критерий, рисунок 5).

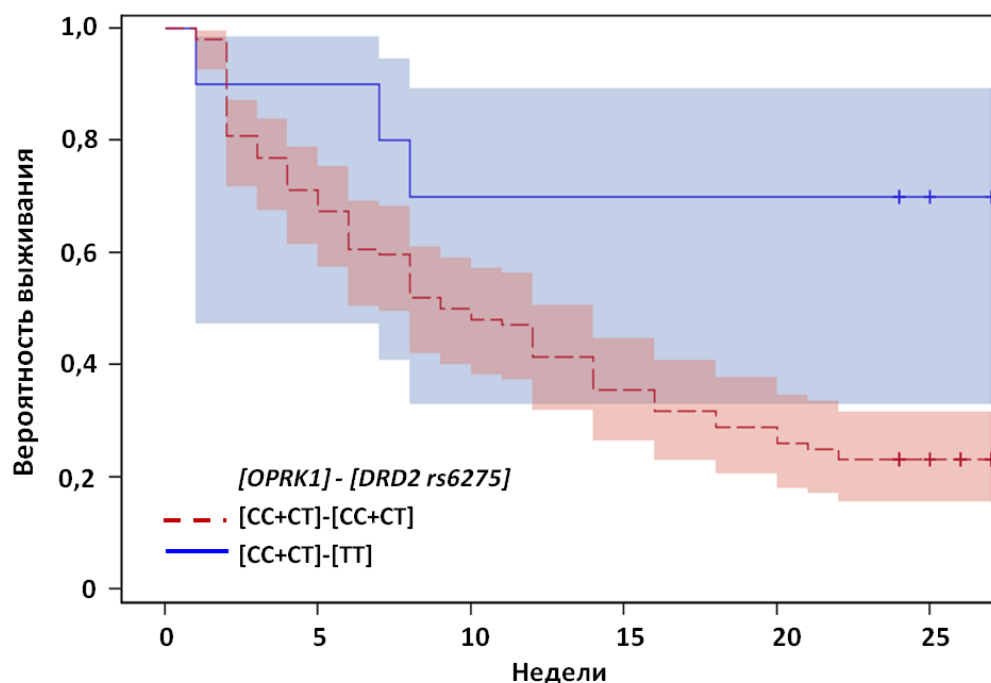


Рисунок 5 – Вероятность рецидива зависимости в общей группе больных для сочетаний генотипов по двум полиморфизмам OPRK1 и DRD2 rs6275 ($n=114$), анализ выживаемости Каплана-Мейера (Лог-ранк тест = 5,82, $df=1$, $p=0,016$). Закрашенные области вокруг кривых отражают 95%CI.

2.5.2. Эффекты, зависящие от вида терапии

При анализе влияния носительства полиморфизмов исследованных генов на эффективность терапии определенной формой налтрексона или плацебо эффекта полиморфизмов отдельных генов не выявлено.

2.5.2.1. Сочетания полиморфизмов двух генов

Гены каппа-опиоидного рецептора (OPRK1) и дофаминового рецептора типа 2 (DRD2 rs6275).

При проведении анализа вновь был выявлен эффект сочетаний вариантов полиморфизма по двум генам, в частности, среди носителей аллели С (генотипы СС и СТ) гена OPRK1, гомозиготы ТТ по локусу DRD2 rs6275 имели более высокую вероятность завершения программы лечения по сравнению с носителями аллели С (СС и СТ) в группе перорального налтрексона (ПИ+ОН) (анализ выживаемости Каплана-Мейера, $p=0,02$) (рисунок 6).

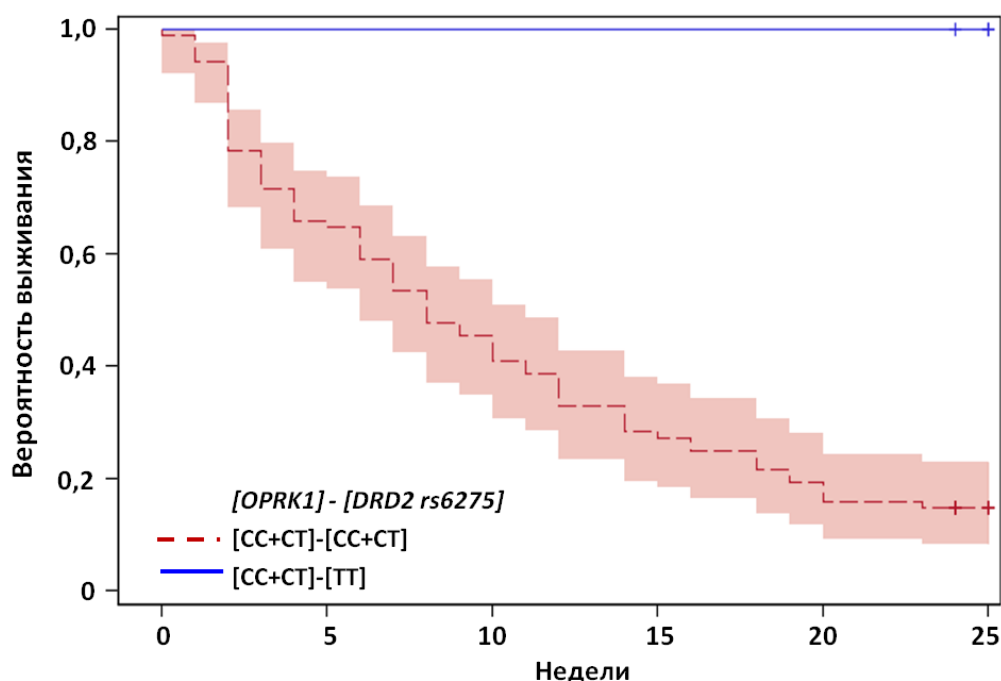


Рисунок 6 – Вероятность рецидива зависимости в группе перорального налтрексона (ПИ+ОН) для сочетаний генотипов по двум полиморфизмам OPRK1 и DRD2 rs6275 (n=39), анализ выживаемости Каплана-Мейера (Лог-ранк тест =5,84, df=1, p=0,02). Закрашенные области вокруг кривых отражают 95%CI.

Однако эффект этого сочетания полиморфизмов двух генов на удержание больных в ремиссии был обратным в группе двойного плацебо (ПИ+ОП) (анализ выживаемости Каплана-Мейера, $p=0,015$; критерий Вилкоксона) и не проявлялся вообще в группе с имплантатом налтрексона (НИ+ОП) ($p=0,33$; анализ выживаемости Каплана-Мейера, критерий Вилкоксона).

3. Результаты исследования клинической эффективности применения налтрексона пролонгированного действия в инъекционной форме для стабилизации ремиссии у больных с СЗО

3.1. Двойное слепое исследование эффективности и безопасности налтрексона пролонгированного действия в инъекционной форме для лечения СЗО (часть А)

3.1.1. Клинико-демографические характеристики исследуемой когорты

Большинство участников были молодые мужчины европеоидной расы с большим стажем героиновой зависимости (таблица 3). Среди включенных в исследование, были отмечена высокая частота инфицирования ВИЧ и гепатитом С (41% и 91% соответственно). Из 250 участников перед включением в исследование 221 (88%) употребляли героин, остальные 29 (12%) употребляли метадон. Значимых различий между группами по демографическим и исходным клиническим характеристикам выявлено не было (таблица 3).

Таблица 3 – Демографические и исходные клинические характеристики участников исследования по группам терапии

	НИН (n=126)	Плацебо (n=124)
Возраст (годы)	29,4 (4,8)	29,7 (3,6)
Мужчины, n (%)	113 (90%)	107 (86%)
Европеоидная раса, n (%)	124 (98%)	124 (100%)
Длительность опиоидной зависимости (годы)	9,1 (4,5)	10,0 (3,9)
Продолжительность детоксикации в стационаре до исследования (дни)	18 (9)	18 (7)
Влечение к опиоидам по ВАШ, балл	18 (23)	22 (24)
Положительный серологический анализ на ВИЧ, n (%)	51 (40%)	52 (42%)
Положительный результат анализа на гепатит С, n (%)	111 (88%)	117 (94%)

Приведены средние значения данных (SD) или количество (%). Значимых различий между группами по демографическим и клиническим характеристикам не выявлено.

3.1.2. Первичные показатели эффективности терапии налтрексоном в инъекционной форме

3.1.2.1. Результаты исследования мочи на содержание опиоидов

Из 4285 анализов мочи на содержание опиоидов и ответов, полученных методом ретроспективного анализа, результаты совпали на 97,5% (4178 раз). В 53 (1,2%) из 4285 случаев участники сообщили об употреблении опиоидов, несмотря на отрицательные результаты анализа мочи. В период с 5 по 24 недели исследования было запланировано собрать 5000 проб мочи, из них не было собрано 2098 (42%) образцов мочи, 1255 (50,6%) из 2480 в группе, получавшей плацебо, и 833 (33,1%) из 2520 в группе, получавшей лечение инъекционным налтрексоном. 2096 из 2098 образцов не было собрано из-за досрочного завершения участия в исследовании. Больные в группе, получавшей лечение НИН, прошли 1191 (99,7%) из 1994 запланированных сеансов психотерапии (M=12; SD=1–13), в то время как в группе, получавшей плацебо, больные прошли 922 (99,6%) из 926 сеансов (M= 8; SD=1–13).

3.1.2.2. Влияние терапии НИН на ремиссии при СЗО

Процентное количество недель без употребления опиоидов было статистически значимо выше в группе, получавшей лечение НИН, по сравнению с группой плацебо ($p=0,0002$), с значимыми различиями между группами во всех временных точках (рисунок 7).

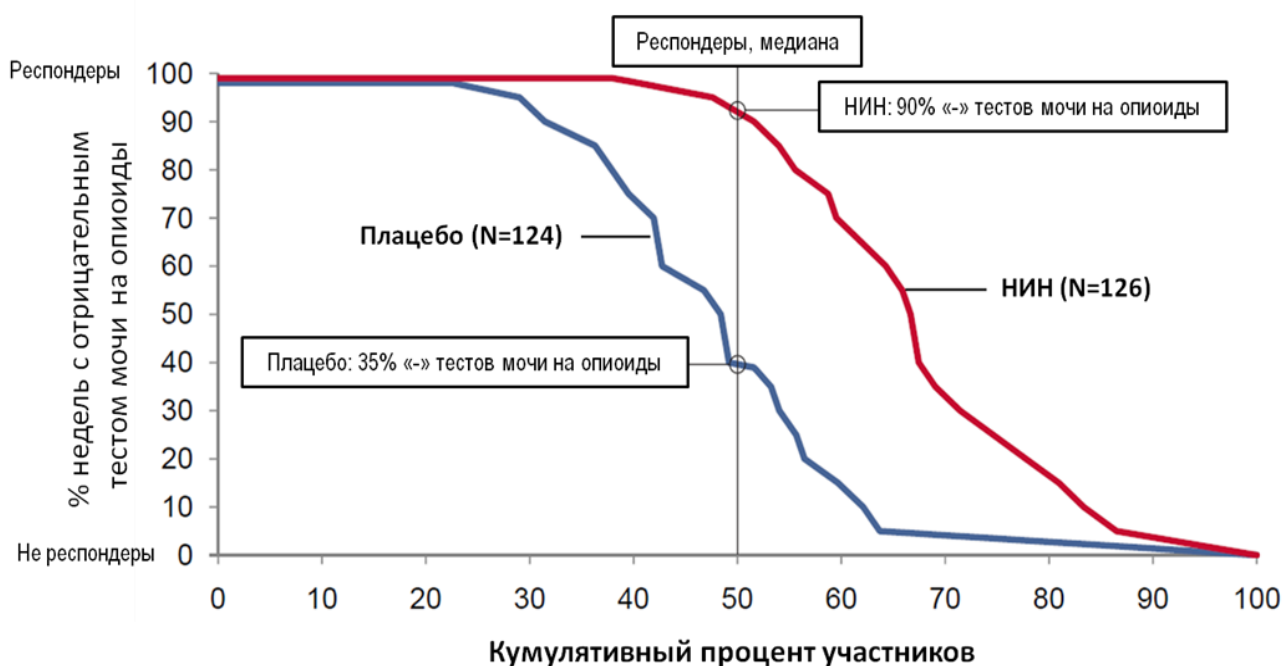


Рисунок 7 – Количество недель (%) без употребления опиоидов (кумулятивный показатель) среди участников, получавших лечение НИН, по сравнению с участниками, получавшими плацебо ($p=0,0002$, тест Ван дер Вардена).

Средняя доля пациентов с подтвержденным воздержанием от употребления опиоидов была выше в группе НИН, чем в контрольной группе ($p=0,0002$; таблица 4). Полное воздержание от употребления опиоидов было отмечено у 36% больных в группе, получавшей лечение НИН, по сравнению с 23% больных в группе плацебо ($p=0,0224$; таблица 4). Анализ эффективности с учетом 1–4 недели 24 недельного периода также показал значимые результаты ($p=0,0001$). Значимой связи между возрастом, полом или длительностью опиоидной зависимости с частотой отрицательных результатов тестов на содержание опиоидов в моче отмечено не было.

Таблица 4 – Первичный и вторичные показатели эффективности терапии по группам лечения

	НИН (n=126)	Плацебо (n=124)	Лечебный эффект*	p*
Первичный показатель эффективности терапии				
% недель достоверного воздержания от употребления опиоидов	90,0% (69,9–92,4)	35,0% (11,4–63,8)	55,0% (15,9–76,1)	0,0002
Пациенты с полным достоверным воздержанием от употребления опиоидов	45 (35,7%, 27,4–44,1)	28 (22,6%, 15,2–29,9)	1,58 (1,06–2,36)	0,0224
Вторичные показатели эффективности терапии				
% дней без опиоидов за 24 недели по отчетам участников	99,2% (89,1–99,4)	60,4% (46,2–94,0)	38,7 (3,3–52,5)	0,0004

Влечение: среднее изменение по шкале ВАШ от уровня до начала лечения	-10,1 (от -12,3 до -7,8)	0,7 (от -3,1 до 4,4)	-10,7 (от -15,0 до 6,4)	<0,0001†
Количество дней удержания в программе лечения	>168‡	96 (63–165)	0,61 (0,44–0,86)	0,0042†
Количество участников с положительным результатом налоксоновой пробы	1 (0,8%, 0,0–2,3)	17 (13,7%, 7,7–19,8)	17,3 (2,3–127,8)	<0,0001
Другие результаты				
Больные, закончившие двойную слепую фазу лечения	67 (53,2%, 44,5–61,9)	47 (37,9%, 29,4–46,4)	1,40 (1,06–1,85)	0,0171
Риск передачи ВИЧ: среднее изменение оценки поведения по сравнению с исходным уровнем	–0,187 (от –0,224 до –0,150)	–0,130 (от –0,173 до –0,087)	–0,057 (от –0,113 до –0,001)	0,0212
Опросник по здоровью: среднее изменение от исходного	14,1 (9,6–18,7)	2,7 (от –1,9 до 7,8)	11,4 (5,0–17,8)	0,0005
% оценок значительное или очень значительное улучшение по шкале ОКВ	85,9% (77,8–94,0)	57,5% (45,7–69,5)	1,49 (1,19–1,87)	0,0002

Данные представлены в виде средних значений (95%CI) или количества (в %, 95%CI), если не указано иное. ВАШ — визуальная аналоговая шкала. ОКВ — общее клиническое впечатление о состоянии пациента.

*Различие между группой, получавшей НИН, и группой плацебо, по параметрам расположения и относительным рискам долей. Для удержания в программе лечения приведено отношение рисков досрочного прекращения (регрессионная модель Кокса).

†Поправка на множественность по методу Бонферрони-Холма введена для сохранения ошибки 1-го рода равной 0,05.

‡95%CI не может быть рассчитан, поскольку среднее значение превышает продолжительность исследования.

3.1.3. Вторичные показатели эффективности терапии НИН

При анализе четырех вторичных показателей оценки эффективности были выявлены статистически значимые различия между исследуемыми группами. Средний показатель дней без употребления опиоидов, по сообщениям самих участников, за 24 недели составил 99% в группе НИН, по сравнению с 60% в группе плацебо ($p=0,0004$) среди больных, которые удерживались в программе лечения. Статистически значимые различия в интенсивности влечения к употреблению опиоидов наблюдались с 8 по 24 недели проекта с существенно более низким уровнем влечения у пациентов, получавших лечение НИН (18,2–18,8 в группе НИН, по сравнению с 21,8–22,5 в группе плацебо, $p=0,0048$). Кумулятивное число дней воздержания от употребления наркотиков в расчете на одного больного составило 168 дней в группе НИН, по сравнению с 96 днями в группе, получавшей плацебо ($p=0,0042$). Все шесть инъекций налтрексона получили 73 (57,9%) участника,

инъекции плацебо получили 52 (41,9%) больных (OR НИН: плацебо =1,37, 95%CI 1,06–1,78; $p=0,017$). К концу 24 недели в программе лечения удерживались 53% больных из группы инъекционного налтрексона и 37,9% больных из группы плацебо ($p<0,05$). Рецидив физической зависимости от опиоидов был подтвержден у одного больного (который пропустил две предыдущие инъекции) в группе НИН, и у 17 пациентов контрольной группы.

3.1.4. Результаты исследования безопасности и переносимости НИН при лечении СЗО

Инъекционная форма налтрексона хорошо переносилась больными. Только двое больных в каждой группе прервали лечение из-за развития нежелательных явлений. У 103 (41%) из 250 пациентов развилось по крайней мере одно нежелательное явление. При этом доля пациентов хотя бы с одним нежелательным явлением была больше в группе, получавшей НИН, по сравнению с контрольной группой ($p=0,005$). Все несерьезные нежелательные явления были оценены как легкие или умеренные, и в большинстве случаев не связанные с исследуемым препаратом. У трех пациентов в группе, принимавшей НИН, было отмечено четыре серьезных нежелательных явления, не связанных с исследуемым препаратом. В группе, получавшей плацебо, у четырех пациентов, было отмечено пять серьезных нежелательных явлений. Случаев передозировки, попыток самоубийства или смертельных исходов зарегистрировано не было.

Активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) увеличилась по сравнению с исходным уровнем в среднем на 6,9 МЕ/л в группе НИН, и на 5,6 МЕ/л в группе плацебо. Увеличение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) составило 3,8 МЕ/л по сравнению с исходным у участников, получавших НИН, и 6,7 МЕ/л у участников, получавших плацебо ($p=0,14$).

3.2. Открытое исследование эффективности и безопасности инъекционной формы налтрексона пролонгированного действия для длительного курсового лечения СЗО (часть Б)

3.2.1. Клинико-демографические характеристики исследуемой когорты

335 человек прошли процедуру скрининга для участия в исследовании, из них 250 (74,6%) были рандомизированы в группы терапии НИН или плацебо (двойная слепая фаза исследования). Из числа рандомизированных 57,9% (73 из 126) больных из группы НИН и 41,9% (52/124) пациентов из группы плацебо получили все 6 доз исследуемого препарата. Из 250 рандомизированных больных 53,2% (67/126) из группы инъекционного налтрексона и 37,9% (47/124; $P=0,017$) из группы плацебо перешли в открытую фазу исследования продолжительностью 1 год. Основные причины выбывания из открытой фазы терапии включали отзыв согласия (18,4%; 21/114) и потерю связи с пациентом в ходе наблюдения (11,4%; 13/114).

Демографические и клинические данные 114 участников, перешедших в открытую фазу, были схожи с характеристиками участников двойной слепой фазы

исследования. Выборка представляла собой преимущественно мужчин молодого возраста ($29,4 \pm 4,8$ лет) с опиоидной зависимостью длительностью около 10 лет и высокой частотой инфицирования ВИЧ и вирусом гепатита С (таблица 4). При первичной оценке (перед включением в двойную слепую фазу) у 89,5% (102/114) участников был диагностирован синдром зависимости от героина, у остальных 10,5% (12/114) – от метадона.

3.2.2. Удержание в исследовании и эффективность терапии

62,3% (71/114; 95%CI: 52,7%–71,2%) участников завершили открытую фазу терапии (1 год). Сюда относились 58,2% (39/67; 95%CI: 45,4%–70,2%) участников, продолжавших лечение НИН и 68,1% (32/47; 95%CI: 52,9%–80,9%) больных, перешедших с плацебо на НИН. В двойной слепой фазе в исследовании продолжало участие значимо большее количество больных из группы НИН по сравнению с группой плацебо. В открытой фазе исследования, после перехода с плацебо на НИН частота выбывания в данной группе значительно снизилась (рисунок 8).

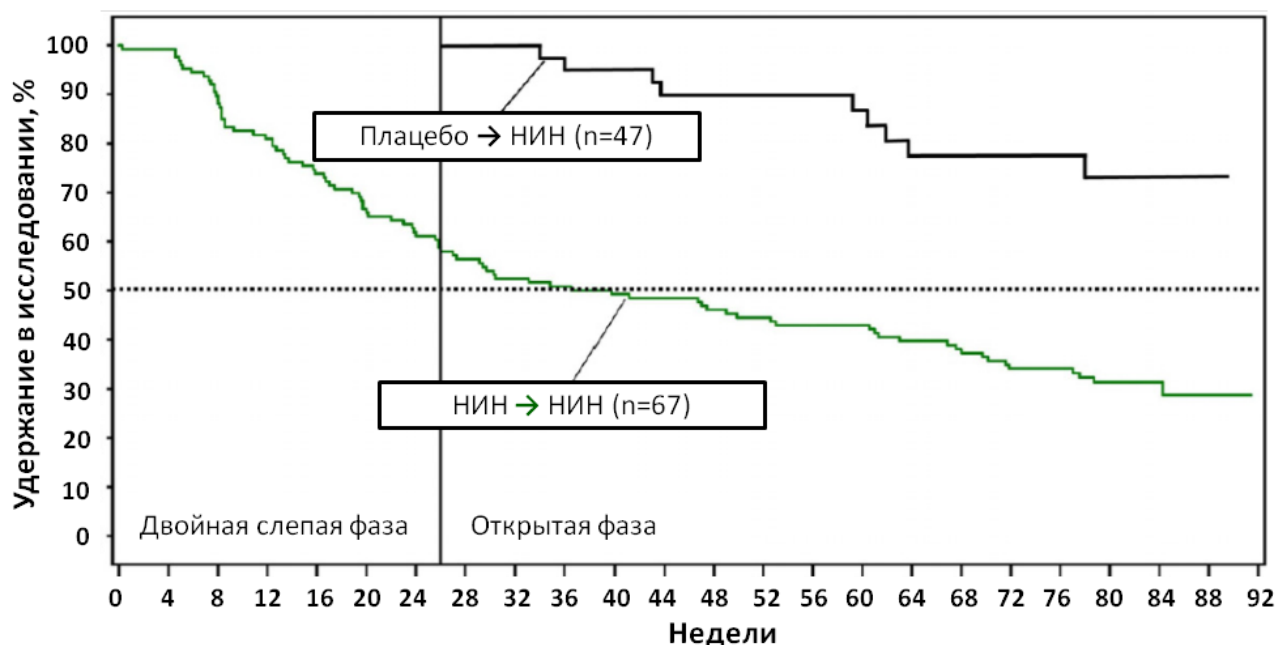


Рисунок 8 – Удержание в исследовании в двух группах пациентов (получающие лечение НИН в обе фазы исследования и перешедшие с плацебо на НИН) на протяжении двойной слепой и открытой фаз исследования. Продемонстрирован высокий процент удержания больных в программе лечения.

Из исходной выборки, рандомизированной для терапии НИН в двойном слепом периоде исследования, 31% (39/126; 95%CI: 23,0%–39,8%) участников продолжали лечение на протяжении 18 месяцев.

В открытой фазе исследования 50,9% (58/114; 95%CI: 41,5%–60,4%) больных воздерживались от употребления опиоидов на всех запланированных ежемесячных визитах, при этом результаты были схожи во всех группах: 49,3% в группе,

продолжавшей терапию НИН и 53,2% в группе, перешедшей на терапию инъекционным налтрексоном с плацебо (рисунок 9).

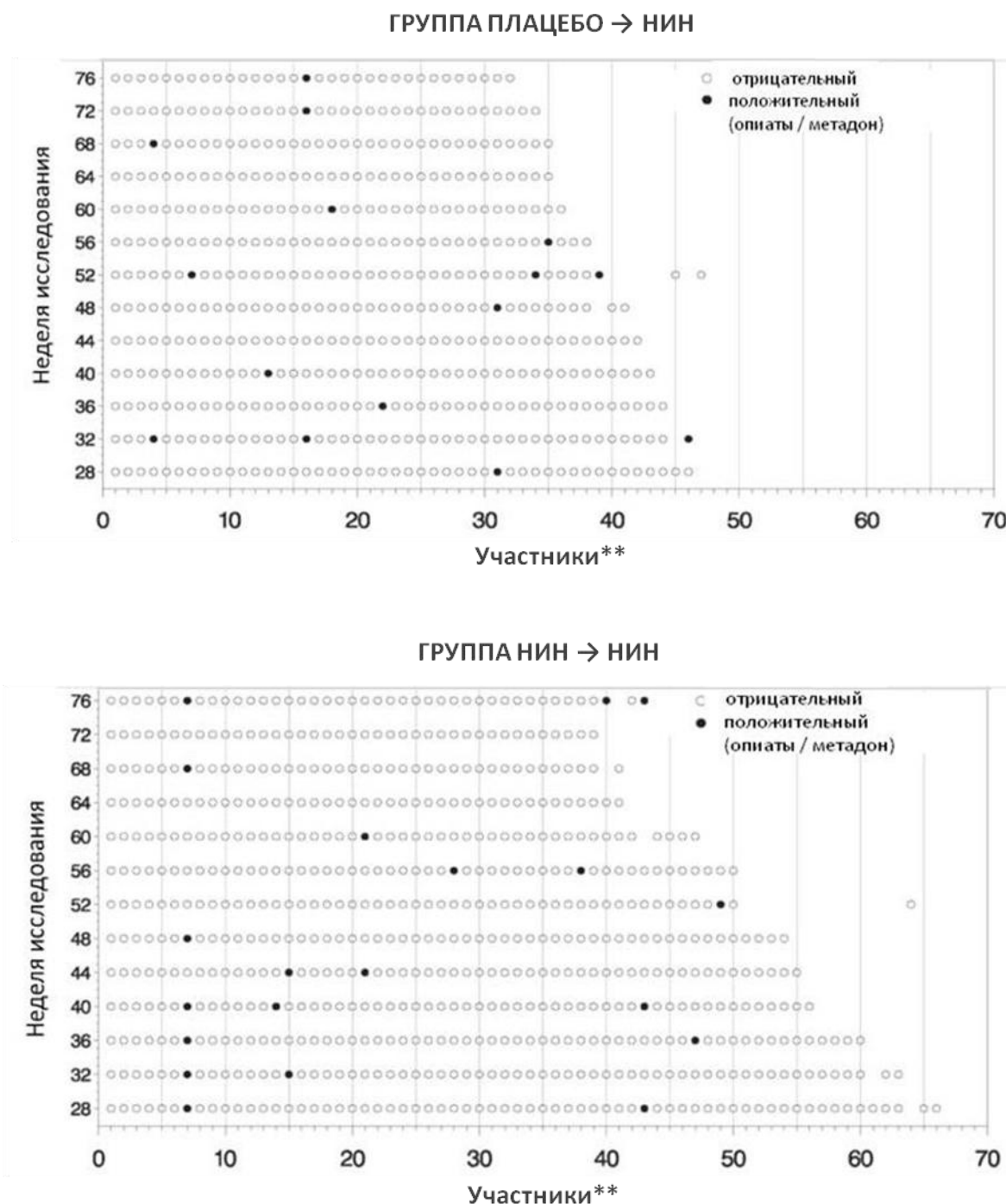


Рисунок 9 – Результаты исследования проб мочи на содержание опиоидов по группам плацебо → НИН и НИН → НИН: кумулятивные данные отдельных участников за месяц.

Из 13 ежемесячных анализов мочи на содержание наркотиков в среднем 76,7% (SD=31,5) тестов были отрицательными. Среди участников открытой фазы, которые

получали НИН или плацебо в двойной слепой фазе, среднее значение отрицательных результатов анализа мочи на опиоиды было равно 73,7% (SD=33,2) и 81,0% (SD=28,6) соответственно. На протяжении 12 месяцев открытой фазы процент дней без употребления опиоидов составлял в среднем 83,4% (SD=27,5). Для больных, получавших НИН или плацебо в двойную слепую фазу, среднее количество дней без употребления опиоидов в открытую фазу было равно 80,6% (SD =29,7) и 87,4% (SD=23,8) соответственно. Статистически значимых различий между группами не выявлено.

Как уже сообщалось ранее, в фазу двойной слепой терапии у больных из группы НИН наблюдалось значимое снижение влечения к употреблению опиоидов по сравнению с аналогичным показателем в группе плацебо. При переходе больных из группы плацебо на НИН влечение к употреблению опиоидов также снижалось с течением времени (рисунок 10). Статистически значимых различий между группами плацебо → НИН и НИН → НИН не выявлено.

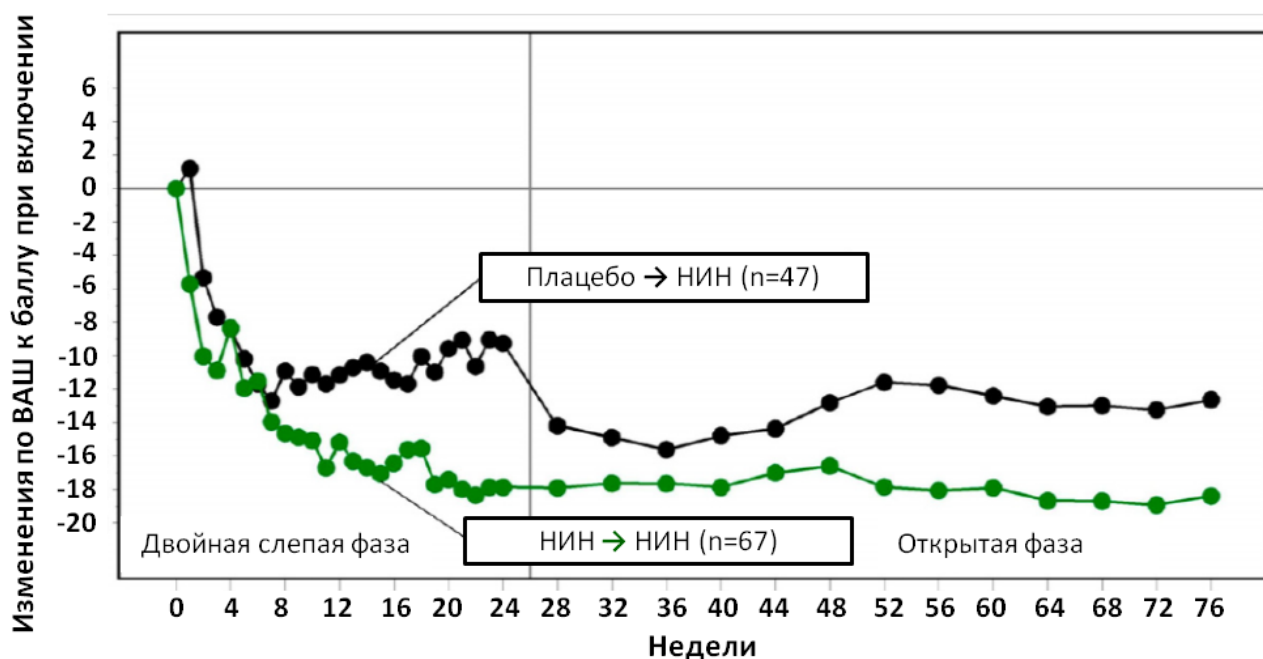


Рисунок 10 – Изменения по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) влечения к употреблению опиоидов на протяжении двойной слепой и открытой фаз исследования. Продемонстрировано снижение влечения в группе плацебо → НИН.

Для участников, продолжавших лечение НИН, средний балл по визуальной аналоговой шкале, отражающий влечение к употреблению опиоидов, оставался низким на всем протяжении 12 месяцев открытой фазы.

3.2.3. Результаты исследования безопасности и переносимости НИН при длительном курсовом лечении СЗО.

За 1 год открытой фазы у 21,1% (24/114) пациентов были зафиксированы нежелательные явления, расцененные как возможно связанные с исследуемым препаратом.

Реакции в месте инъекции наблюдались у 7 из 114 больных, большинство из них были легкими и не требовали дополнительной терапии. Один пациент прекратил терапию инъекционным налтрексоном из-за развития нежелательного явления (повышение уровня ферментов печени). В открытую фазу было зарегистрировано 4 серьезных нежелательных явления. Эти серьезные нежелательные явления включали острый панкреатит, кардиомиопатию, вирусный гепатит А и туберкулез легких. Панкреатит был расценен как возможно связанный с приемом НИН. Случаев смерти или передозировок зарегистрировано не было.

На протяжении открытой фазы у 22 больных (у 7 (14,9%) участников группы плацебо → НИН, и у 15 больных (22,4%), продолжавших терапию НИН, были зафиксированы значимые отклонения от нормы лабораторных показателей. Из них 17 были расценены как вероятно связанные с приемом НИН. В частности, повышение активности ферментов печени было зафиксировано у 13 (19,4%) пациентов группы НИН → НИН и у 6 (12,8%) пациентов группы плацебо → НИН. Все отклонения лабораторных показателей по степени тяжести были расценены как легкие или средние. Статистически значимых различий между группами не выявлено.

ВЫВОДЫ

1. Комбинация налтрексона в пероральной лекарственной форме и гуанфацина характеризуется хорошей переносимостью и безопасностью, эффективнее плацебо, но не превосходит по эффективности монотерапию налтрексоном при лечении синдрома зависимости от опиоидов (СЗО) по первичному (длительность удержания в программе терапии без рецидива) и вторичному (количество отрицательных анализов мочи на опиоиды) показателям эффективности.
2. Выраженность симптомов постабстинентных расстройств, таких как депрессия, тревога, ангедония и влечение к употреблению опиоидов, снижается у всех больных, приверженных программе лечения, независимо от группы рандомизации. Гуанфацин в дозе 1 мг/сут обладает умеренным стресс-протективным действием у больных с СЗО в период ремиссии.
3. Налтрексон в имплантируемой лекарственной форме при лечении СЗО более эффективен, чем пероральный налтрексон и плацебо по первичному (удержание в программе терапии без рецидива) и вторичному показателям эффективности (количество отрицательных анализов мочи на опиоиды), а также характеризуется хорошей переносимостью и безопасностью.
4. Длительная блокада опиоидных рецепторов налтрексоном не влияет на динамику таких постабстинентных расстройств, как влечение к употреблению

опиоидов, депрессия, тревога, и ангедония, выраженность которых постепенно снижается до нормативных значений во всех группах в ходе лечения.

5. Длительное применение налтрексона в имплантируемой форме для стабилизации ремиссии у больных СЗО не приводит к увеличению употребления алкоголя или других психоактивных веществ, кроме незначительного увеличения употребления каннабиноидов.
6. Носительство полиморфных вариантов генов дофаминовой нейромедиаторной системы ассоциировано с эффективностью терапии СЗО налтрексоном независимо от лекарственной формы препарата. Носительство сочетания полиморфных вариантов генов дофаминовой системы и опиоидных рецепторов ассоциировано с эффективностью терапии как независимо от формы препарата, так и специфично для налтрексона в пероральной форме и в форме имплантата.
7. Эффективность налтрексона в инъекционной лекарственной форме была выше по сравнению с плацебо по первичным (подтвержденное воздержание от употребления опиоидов в период с 5 по 24 неделю исследования) и вторичным (употребление опиоидов по РА, влечение к употреблению опиоидов по ВАШ) показателям.
8. Терапия налтрексоном в инъекционной лекарственной форме характеризуется хорошей переносимостью и безопасностью, что подтверждается незначительным, хотя и большим, чем в контрольной группе, количеством зарегистрированных нежелательных явлений. Все нежелательные явления по степени тяжести были оценены как легкие или умеренные, и в большинстве случаев не связанные с исследуемым препаратом. Только четверо больных (двое в каждой группе) прервали лечение из-за развития нежелательных явлений.
9. Налтрексон в инъекционной лекарственной форме значительно снижает влечение к употреблению опиоидов у больных СЗО, причем данный эффект проявляется со второй недели терапии и сохраняется весь период лечения.
10. Налтрексон в инъекционной лекарственной форме является эффективным и безопасным средством длительной (18 месяцев) стабилизации ремиссии при СЗО по первичным показателям эффективности - длительности удержания в программе терапии без рецидива и проценту рецидивов СЗО.
11. Использование лекарственных форм налтрексона пролонгированного действия, обеспечивающих длительную блокаду опиоидных рецепторов, является наиболее перспективной стратегией стабилизации ремиссий и профилактики рецидива при СЗО.

Практические рекомендации

1. Для стабилизации ремиссии и профилактики рецидивов у больных с СЗО рекомендуется длительное курсовое применение (6 месяцев и более) налтрексона в имплантируемой форме, которая имеет преимущество перед

энтеральной формой, так как обеспечивает более высокую приверженность больных терапии, и, как следствие, более длительную ремиссию.

2. Целесообразно учитывать генетические особенности больных с СЗО при прогнозировании ответа на терапию опиоидной зависимости налтрексоном.
3. В терапевтических программах стабилизации ремиссии у больных с СЗО целесообразно длительное использование инъекционной формы налтрексона, так как она превосходит по эффективности плацебо, снижает влечение к употреблению опиоидов и хорошо переносится данной категорией больных.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

Статьи в изданиях, рекомендованных ВАК РФ

1. Блохина, Е.А. Опыт применения Вивитрола (налтрексона пролонгированного действия в инъекциях) в клинической практике для лечения алкогольной зависимости / Е.А. Блохина, Е.М. Крупицкий, Е.А. Брюн // Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. – 2010. – № 3. – С. 58-61.
2. Блохина, Е.А. Применение пролонгированных форм налтрексона для лечения зависимости от опиатов / Е.М. Крупицкий, Е.А. Блохина // Вопросы наркологии. – 2010. – № 4. – С. 32-43.
3. Blokhina, E. A. Long-acting formulations of naltrexone for heroin dependence: a review / E.M. Krupitsky, E.A. Blokhina // Current Opinion in Psychiatry. – 2010. – N. 23. – P. 210-214.
4. Блохина, Е.А. Применение различных лекарственных форм налтрексона для лечения зависимости от опиоидов / Е.М. Крупицкий, Э.Э. Звартау, Е.А. Блохина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. – 2011. – Т. 111, № 11, Вып.2. – С. 66-72.
5. Блохина, Е.А. Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности применения имплантируемой формы налтрексона пролонгированного действия (Продетоксона) для профилактики рецидива опийной наркомании / Е.М. Крупицкий, Э.Э. Звартау, Е.А. Блохина и др. // Вопросы Наркологии. – 2012. – № 6. – С. 3-27.
6. Блохина, Е.А. Доказательные исследования эффективности применения пероральной, имплантируемой и инъекционной форм налтрексона для лечения опийной наркомании / Е.М. Крупицкий, Э.Э. Звартау, Е.А. Блохина // Вопросы Наркологии. – 2012. – № 6. – С. 139-140.
7. Блохина, Е.А. Инъекционная форма налтрексона пролонгированного действия для лечения опиоидной зависимости: двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое исследование / Е.М. Крупицкий, Е.В. Нунес, У. Линг и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – № 5, Вып. 2. – С. 3-11.

8. Blokhina, E. Randomized Trial of Long-Acting Sustained-Release Naltrexone Implant vs Oral Naltrexone or Placebo for Preventing Relapse to Opioid Dependence / E. Krupitsky, E. Zvartau, E. Blokhina [et al.] // Arch Gen Psychiatry. – 2012. – N. 69 (9). – P. 973-981.
9. Blokhina, E. Naltrexone implant for the treatment of polydrug dependence: a randomized controlled trial / J. Tiihonen, E. Krupitsky, E. Verbitskaya // Am. J. Psychiatry. – 2012. – Vol. 169 (5). – P. 531-536.
10. Blokhina, E. Naltrexone with or without guanfacine for preventing relapse to opiate addiction in St.-Petersburg, Russia / E. Krupitsky, E. Zvartau, E. Blokhina [et al.] // Drug Alcohol Depend. – 2013. – N. 132 (3). – P. 674-680.
11. Блохина, Е.А. Инъекционная форма налтрексона пролонгированного действия для лечения опиоидной зависимости: открытое исследование эффективности и безопасности при длительном курсовом лечении / Е.М. Крупицкий, Е.В. Нунес, У. Линг и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2014. – Т. 114, № 11. – С. 49-56.
12. Блохина, Е.А. Применение импланта налтрексона для терапии полинаркомании / Е.М. Крупицкий, Е.А. Блохина, Е.В. Вербицкая и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2014. – Т. 114, № 5, Вып 2. «Аддиктивные расстройства». – С. 39-45.
13. Blokhina, E. Depressive symptoms and antiretroviral therapy (ART) initiation among HIV-infected Russian drinkers / T.M. Goodness, T.P. Palfai, D.M. Cheng [et al.] // AIDS Behav. – 2014. – N. 18 (6). – P. 1085-1093.
14. Blokhina, E. Punitive policing and associated substance use risks among HIV-positive people in Russia who inject drugs / K. Lunze, A. Raj, D.M. Cheng [et al.] // Journal of the International AIDS Society. – 2014. – N. 17. – P. 19043.
15. Blokhina, E. Lost-to-care and engaged-in-care HIV patients in Leningrad Oblast, Russian Federation: barriers and facilitators to medical visit retention / A. Pecoraro, M.J. Mimiaga, C. O'Cleirigh [et al.] // AIDS Care. – 2014. – N. 26 (10). – P. 1249-1257.
16. Blokhina, E. Risk factors for recent nonfatal overdose among HIV-infected Russians who inject drugs / A.Y. Walley, D.M. Cheng, S.M. Coleman [et al.] // AIDS Care. – 2014. – N. 26 (8). – P. 1013-1018.
17. Блохина, Е.А. Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности комбинированной терапии налтрексоном и гуанфацином для стабилизации ремиссии при опиной наркомании / Е.М. Крупицкий, Е.А. Блохина, Э.Э. Звартау и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – № 10. – С. 39-46.
18. Blokhina, E.A. Changes of illicit opioid use among HIV-infected opioid users in Russia (2004-2014) / E.A. Blokhina, E. Krupitsky, D. Cheng [et al.] // European Neuropsychopharmacology. – 2015a. – N. 25 (Suppl 2). – P. S365-369.

19. Blokhina, E.A. Implantable and oral naltrexone for preventing relapse in opiate addicts: A psychometric evaluation // E. Blokhina, E. Krupitsky, N. Bushara [et al.] // *Drug & Alcohol Dependence*. – 2015b. – T. 146. – С. e224.
20. Blokhina, E. Heroin use and HIV disease progression: Results from a pilot study of a Russian cohort / E.J. Edelman, D.M. Cheng, E.M. Krupitsky [et al.] // *AIDS and Behavior*. – 2015. – Vol. 19, No. 6. – P. 1089-1097.
21. Blokhina, E. Depression, substance use, viral load, and CD4+ count among patients who continued or left antiretroviral therapy for HIV in St. Petersburg, Russian Federation / A. Pecoraro, M.J. Mimiaga, C. O'Cleirigh [et al.] // *AIDS Care*. – 2015. – N. 27 (1). – P. 86-92.
22. Blokhina, E. Proactive coping and spirituality among patients who left or remained in antiretroviral treatment in St Petersburg, Russian Federation / A. Pecoraro, A. Pacciolla, C. O'Cleirigh [et al.] // *AIDS Care*. – 2015. – N. 30. – P. 1-6.
23. Блохина, Е.А. Фармакогенетический анализ влияния генов дофаминовой и опиоидной систем на эффективность комбинированной терапии налтрексоном и гуанфацином больных опиоидной зависимостью / А.О. Кибитов, Е.М. Крупицкий, Е.А. Блохина и др. // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2016. – Т. 116. – № 11-2. – С. 36-48.
24. Блохина, Е.А. Стабилизация ремиссии при зависимости от опиоидов: фармакологические и фармакогенетические аспекты / В.Я. Палаткин, А.О. Кибитов, Е.А. Блохина и др. // *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова*. – 2016. – Т. 23. – № 4. – С. 6-12.
25. Blokhina, E. Linking Infectious and Narcology Care (LINC) in Russia: design, intervention and implementation protocol / N. Gnatienko, S.C. Han, E. Krupitsky [et al.] // *Addict Sci Clin Pract*. – 2016. – N. 11 (1). – P. 10-15.
26. Blokhina, E. Anhedonia, depression, anxiety, and craving in opiate dependent patients stabilized on oral naltrexone or an extended release naltrexone implant / E. Krupitsky, E. Zvartau, E. Blokhina [et al.] // *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. – 2016. – N. 42 (5). – P. 614-620.
27. Блохина, Е.А. Роль полиморфизма генов дофаминовой и опиоидной систем в эффективности стабилизации ремиссии зависимости от опиоидов комбинированной терапией гуанфацином и налтрексоном / В.Я. Палаткин, В.М. Бродянский, А.О. Кибитов и др. // *Вопросы наркологии*. – 2017. – № 6. – С. 98-100.
28. Блохина, Е.А. Ангедония, депрессия, тревога и влечение к употреблению опиоидов у пациентов с опиатной зависимостью при курсовом лечении пероральной или имплантируемой формой налтрексона / Е.А. Блохина, Е.М. Крупицкий, Э.Э. Звартау и др. // *Вопросы наркологии*. – 2017. – № 8. – С. 84-95.
29. Блохина, Е.А. Возможности повышения эффективности налтрексона для стабилизации ремиссии при зависимости от опиатов: комбинированная терапия и фармакогенетическая стратификация на основе патогенетического подхода //

- А.О. Кибитов, В.Я. Палаткин, Е.А. Блохина и др. // Наркология. – 2017. – № 1 (181) – С. 69-81.
30. Блохина, Е.А. Применение различных лекарственных форм налтрексона для лечения зависимости от опиатов / Е.М. Крупицкий, Э.Э. Звартау, Е.А. Блохина и др. // Вопросы наркологии. – 2017. – № 4-5. – С. 113-128.
31. Blokhina, E. Antagonist Treatment for Opioid Dependence: Promise and Hurdles / E. Krupitsky, E. Blokhina, E. Zvartau [et al.] // Current Treatment Options in Psychiatry. – 2017. – P. 1-10.
32. Blokhina, E. Psychiatric symptoms, quality of life, and HIV status among people using opioids in Saint Petersburg, Russia / A. Desrosiers, E. Blokhina, E. Krupitsky [et al.] // Drug Alcohol Depend. – 2017. – № 172. – P. 60-65.
33. Blokhina, E. Mortality in HIV-Infected Alcohol and Drug Users in St. Petersburg, Russia / N.S. Fairbairn, A.Y. Walley, D.M. Cheng [et al.] // PLoS ONE. – 2017. – V. 11, No. 11. – P. e0166539.
34. Blokhina, E. Fatal and non-fatal overdose after narcology hospital discharge among Russians living with HIV/AIDS who inject drugs / A.Y. Walley, D.M. Cheng, E.K. Quinn [et al.] // International Journal of Drug Policy. – 2017. – Vol. 39. – P. 114-120.
35. Блохина, Е.А. Пролонгированная лекарственная форма налтрексона улучшает приверженность антиретровирусной терапии у больных ВИЧ-инфекцией с зависимостью от опиоидов / Е.М. Крупицкий, Е.А. Блохина, Д.А. Лиознов и др. // Вопросы наркологии. – 2018. – № 5 (165). – С. 94-95.
36. Блохина, Е.А. Выраженность психопатологических симптомов, качество жизни и распространенность ВИЧ-инфекции среди больных с синдромом зависимости от опиоидов / В.Я. Палаткин, М.В. Ветрова, Н.М. Бушара и др. // Вопросы наркологии. – 2018. – № 5 (165). – С. 89-92.
37. Блохина, Е.А. Летальные передозировки среди пациентов с синдромом зависимости от опиоидов и ВИЧ, прошедших детоксикацию: роль налтрексона в превенции / Т.С. Ярославцева, Е.А. Блохина, Е.М. Крупицкий и др. // Вопросы наркологии. – 2018. – № 5 (165). – С. 85-86.
38. Блохина, Е.А. Вариабельность ответа на фармакотерапию налтрексоном и гуанфацином у пациентов с синдромом зависимости от опиоидов: фармакогенетический аспект / В.Я. Палаткин, А.О. Кибитов, Е.М. Крупицкий // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. – 2019. – № 4-1. – С. 118-122.
39. Блохина, Е.А. Поиск генетических предикторов ответа на фармакотерапию налтрексоном при синдроме зависимости от опиоидов / Е.А. Блохина, Е.М. Крупицкий, А.О. Кибитов // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. – 2019. – № 4-1. – С. 61-65.
40. Blokhina, E. Evolution of illicit opioid use among people with HIV infection in St Petersburg, Russia, in the period 2004-2015 / E. Blokhina, E.M. Krupitsky, D.M. Cheng [et al.] // HIV Med. – 2019. – Vol. 20 (7). – P. 450-455.

41. Blokhina, E. Opening up new horizons for psychiatric genetics in the Russian Federation: moving toward a national consortium / O.Y. Fedorenko, V.E. Golimbet, S.A. Ivanova [et al.] // Mol Psychiatry. – 2019. – N. 24 (8). – P. 1099-1111.
42. Blokhina, E. Slow-release naltrexone implant versus oral naltrexone for improving treatment outcomes in people with HIV who are addicted to opioids: a double-blind, placebo-controlled, randomised trial / E. Krupitsky, E. Blokhina, E. Zvartau [et al.] // Lancet HIV. – 2019. – N. 6 (4). – P. e221-e229.

Другие научные публикации

1. Блохина, Е.А. Фармакотерапия синдрома зависимости от опиатов налтрексоном: генетический аспект / Е.А. Блохина, Е.М. Крупицкий, Э.Э. Звартау и др. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2015. – Т. 78, № 5. – С. 10-13.
2. Блохина, Е.А. Фармакотерапия синдрома зависимости от опиоидов налтрексоном: генетический аспект налтрексона / Е.А. Блохина, Е.М. Крупицкий, Э.Э. Звартау и др. // Клинико-лабораторный консилиум. – 2017. – № 1 (53). – С. 39-41.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

CI – доверительный интервал
COMT – фермент катехол-орто-метил-трансфераза
DAT – трансмембранный белок-переносчик дофамина
DBH – фермент дофамин-бета-гидроксилаза
DRD2 – дофаминовые рецепторы подтипа 2
DRD4 – дофаминовые рецепторы подтипа 4
М – среднее значение
OPRM1 – мю-опиодный рецептор подтип 1
OPRK1 – каппа-опиодный рецептор подтип 1
OR – отношение шансов
SD – стандартное отклонение
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
ВАШ – визуальная аналоговая шкала влечения к опиоидам
Г – гуанфацин
ГП – плацебо гуанфацина
НИ – налтрексон в имплантируемой форме
НИН – налтрексон в инъекционной форме
ОКВ – шкала общего клинического впечатления
ОН – налтрексон в пероральной форме
ОП – пероральное плацебо
ПАВ – психоактивное вещество
ПИ – плацебо имплантат
РА – ретроспективный анализ
РФ – Российская Федерация
СЗО – синдром зависимости от опиоидов
ТКФ – точный критерий Фишера
ШВС – Шкала восприимчивости к стрессу
ШДБ – Шкала депрессии Бека
ШТС – Шкала тревоги Спилбергера