

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации

На правах рукописи

Блохина Елена Андреевна

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

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Специальности: 14.01.27 - наркология
14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология

Научные консультанты:
доктор медицинских наук, профессор
Крупницкий Евгений Михайлович
доктор медицинских наук, профессор
Звартау Эдвин Эдуардович

Санкт-Петербург, 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	13
ГЛАВА 1. ФЕНОМЕНОЛОГИЯ СИНДРОМА ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОПИОИДОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	28
1.1. Эпидемиология синдрома зависимости от опиоидов	28
1.2. Биологические основы фармакотерапии синдрома зависимости от опиоидов.....	30
1.3. Стабилизация ремиссии у больных с синдромом зависимости от опиоидов.....	35
1.3.1. Применение агонистов опиоидных рецепторов	35
1.3.2. Применение антагонистов опиоидных рецепторов	38
1.3.2.1. Стабилизация ремиссии с помощью энтеральной формы антагониста опиоидных рецепторов налтрексона	41
1.3.2.2. Комбинация налтрексона с антидепрессантами	43
1.3.2.3. Комбинация налтрексона с альфа адреномиметиками	46
1.3.2.4. Стабилизация ремиссии с помощью имплантируемой формы налтрексона.....	49
1.3.2.5. Стабилизация ремиссии с помощью инъекционной формы налтрексона.....	55
1.4. Фармакогенетика синдрома зависимости от опиоидов	62
1.4.1. Генопрофиль опиоидной наркомании	63
1.4.2. Использование фармакогенетического подхода при лечении СЗО	67

1.4.3. Использование фармакогенетического подхода при лечении налтрексоном.	73
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	78
2.1. ИССЛЕДОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНАЦИИ НАЛТРЕКСОНА И ГУАНФАЦИНА ДЛЯ СТАБИЛИЗАЦИИ РЕМИССИИ У БОЛЬНЫХ С СЗО.	78
2.1.1. Дизайн исследования.....	78
2.1.2. Процедура набора исследуемой когорты	78
2.1.2.1. Критерии включения в исследование	79
2.1.2.2. Критерии невключения в исследование	79
2.1.2.3. Критерии досрочного исключения из исследования	79
2.1.2.4. Распределение участников по исследуемым группам	80
2.1.3. Процедуры исследования.....	80
2.1.3.1. Исследуемые препараты	83
2.1.3.2. Сессии индивидуального наркологического консультирования	85
2.1.3.3. Оценка эффективности проводимой терапии (первичные и вторичные показатели) и приверженности приему налтрексона.....	86
2.1.3.4. Клинико-психопатологические методы исследования	87
2.1.4. Методы статистического анализа данных.....	89
2.2. ИССЛЕДОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НАЛТРЕКСОНА В ПЕРОРАЛЬНОЙ И ИМПЛАНТИРУЕМОЙ ФОРМАХ ДЛЯ СТАБИЛИЗАЦИИ РЕМИССИИ У БОЛЬНЫХ С СЗО	91

2.2.1.	Дизайн исследования.....	91
2.2.2.	Процедура набора исследуемой когорты	91
2.2.2.1.	Критерии включения в исследование	92
2.2.2.2.	Критерии невключения в исследование	92
2.2.2.3.	Критерии досрочного исключения из исследования	93
2.2.2.4.	Распределение участников по исследуемым группам	93
2.2.3.	Процедуры исследования.....	94
2.2.3.1.	Исследуемые препараты.....	97
2.2.3.2.	Сессии индивидуального наркологического консультирования	98
2.2.3.3.	Оценка эффективности проводимой терапии (первичные и вторичные показатели) и приверженности приему налтрексона.....	99
2.2.3.4.	Клинико-психопатологические методы исследования	100
2.2.4.	Методы генетического исследования	102
2.2.5.	Методы статистического анализа данных.....	104
2.3.	ИССЛЕДОВАНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НАЛТРЕКСОНА ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ В ИНЪЕКЦИОННОЙ ФОРМЕ ДЛЯ СТАБИЛИЗАЦИИ РЕМИССИИ У БОЛЬНЫХ С СЗО	107
2.3.1.	Дизайн исследования, часть А.....	107
2.3.2.	Процедура набора исследуемой когорты	107
2.3.2.1.	Критерии включения в исследование	107
2.3.2.2.	Критерии невключения в исследование	108
2.3.2.3.	Распределение участников по исследуемым группам	108

2.3.3.	Процедуры исследования.....	109
2.3.3.1.	Оценка эффективности проводимой терапии (первичные и вторичные показатели).....	112
2.3.4.	Методы статистического анализа данных.....	113
2.4.1.	Дизайн исследования, часть Б	115
2.4.1.1.	Распределение участников по исследуемым группам	116
2.4.2.	Процедуры исследования.....	117
2.4.3.	Оценка эффективности и безопасности проводимой терапии. .	118
2.4.4.	Методы статистического анализа данных.....	119
ГЛАВА 3.РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНАЦИИ НАЛТРЕКСОНА И ГУАНФАЦИНА ДЛЯ СТАБИЛИЗАЦИИ РЕМИССИИ У БОЛЬНЫХ С СЗО		120
3.1.	Клинико-демографические характеристики исследуемой когорты	120
3.2.	Показатели приверженности приему пероральных препаратов	122
3.3.	Показатели эффективности терапии СЗО	122
3.3.1.	Первичный показатель эффективности комбинированной терапии налтрексоном и гуанфацином: удержание в программе лечения без рецидива.....	122
3.3.2.	Вторичные показатели эффективности комбинированной терапии налтрексоном и гуанфацином	124
3.3.2.1.	Результаты теста мочи на содержание опиоидов	124
3.3.2.2.	Влияние комбинированной терапии налтрексоном и гуанфацином на частоту ремиссий при СЗО.....	126

3.3.2.3. Влияние комбинированной терапии налтрексоном и гуанфацином на динамику психометрических показателей	126
3.4. Результаты исследования безопасности и переносимости комбинированной терапии СЗО налтрексоном и гуанфацином	133
3.5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	135
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НАЛТРЕКСОНА В ПЕРОРАЛЬНОЙ И ИМПЛАНТИРУЕМОЙ ФОРМАХ ДЛЯ СТАБИЛИЗАЦИИ РЕМИССИИ У БОЛЬНЫХ С СЗО	140
4.1. Клинико-демографические характеристики исследуемой когорты.....	140
4.2. Показатели приверженности приему пероральных препаратов	142
4.3. Первичный показатель эффективности терапии налтрексоном в пероральной и имплантируемой лекарственных формах: удержание в программе лечения без рецидива	142
4.4. Вторичные показатели эффективности терапии налтрексоном в пероральной и имплантируемой лекарственных формах	144
4.4.1. Результаты анализа мочи на содержание опиоидов.....	144
4.4.2. Влияние терапии налтрексоном в пероральной и имплантируемой лекарственных формах на ремиссии при отдаленной катамнестической оценке	145
4.4.3. Влияние терапии налтрексоном в пероральной и имплантируемой лекарственных формах на динамику клинических показателей у больных с СЗО	146

4.4.4.	Влияние терапии налтрексоном в пероральной и имплантируемой лекарственных формах на динамику психометрических показателей у больных с СЗО	148
4.5.	Результаты исследования безопасности и переносимости налтрексона в пероральной и имплантируемой лекарственных формах при лечении СЗО	161
4.6.	Фармакогенетическое исследование эффективности терапии налтрексоном в пероральной и имплантируемой лекарственных формах	162
4.6.1.	Эффекты, не зависящие от вида терапии.	164
4.6.1.1.	Полиморфизмы отдельных генов.	164
4.6.1.2.	Сочетания полиморфизмов двух генов.....	166
4.6.2.	Эффекты, зависящие от вида терапии.	168
4.6.2.1.	Сочетания полиморфизмов двух генов.....	169
4.7.	ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	170
ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НАЛТРЕКСОНА ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ В ИНЪЕКЦИОННОЙ ФОРМЕ ДЛЯ СТАБИЛИЗАЦИИ РЕМИССИИ У БОЛЬНЫХ С СЗО		
5.1.	Двойное слепое исследование эффективности и безопасности налтрексона пролонгированного действия в инъекционной форме для лечения СЗО (часть А).....	182
5.1.1.	Клинико-демографические характеристики исследуемой когорты	182
5.1.2.	Первичные показатели эффективности терапии налтрексоном в инъекционной форме	183

5.1.2.1. Результаты анализа мочи на содержание опиоидов.....	183
5.1.2.2. Влияние терапии инъекционным нелтрексоном на ремиссии при СЗО	183
5.1.3. Вторичные показатели эффективности терапии инъекционным налтрексоном	186
5.1.4. Результаты исследования безопасности и переносимости НИН при лечении СЗО	189
5.2. Открытое исследование эффективности и безопасности налтрексона в инъекционной форме при длительном курсовом лечении СЗО (часть Б).....	191
5.2.1. Клинико-демографические характеристики исследуемой когорты	191
5.2.2. Удержание в исследовании и эффективность терапии	192
5.2.3. Влияние терапии инъекционным налтрексоном на динамику по шкалам ОКВ, SF-36 и EQ-5D	197
5.2.4. Результаты исследования безопасности и переносимости инъекционного налтрексона при длительном курсовом лечении СЗО.	198
5.3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	199
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	207
ВЫВОДЫ	222
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	224
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	225
ПРИЛОЖЕНИЕ 1	277
ПРИЛОЖЕНИЕ 2	285

ПРИЛОЖЕНИЕ 3	299
ПРИЛОЖЕНИЕ 4	301
ПРИЛОЖЕНИЕ 5	304
ПРИЛОЖЕНИЕ 6	309
ПРИЛОЖЕНИЕ 7	311
ПРИЛОЖЕНИЕ 8	313
ПРИЛОЖЕНИЕ 9	314
ПРИЛОЖЕНИЕ 10	318
ПРИЛОЖЕНИЕ 11	320

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

AMPA – α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолепропионовая кислота

ANOVA – дисперсионный анализ (от англ. Analysis Of Variance)

CI – доверительный интервал

COMT – фермент катехол-орто-метил-трансфераза

DAT1 – трансмембранный белок-переносчик дофамина

DBH – фермент дофамин-бета-гидроксилаза

DRD2 – дофаминовые рецепторы подтипа 2

DRD4 – дофаминовые рецепторы подтипа 4

M – среднее значение

OPRM1 – мю-опиодный рецептор подтип 1

OPRK1 – каппа-опиодный рецептор подтип 1

OR – отношение шансов

SE – стандартная ошибка

SD – стандартное отклонение

TLFB – Timeline follow back

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ВАШ – Визуальная аналоговая шкала влечения к опиатам

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВЧК – вариация числа копий генов

Г – гуанфацин

ГП – плацебо гуанфацина

ДИ – доверительный интервал

ЗОФ – заключительная оценочная форма

ИТЗ – Индекс тяжести зависимости

ИФРИП – интегративная форма регистрации информации о пациенте

КПШ – Краткая психиатрическая шкала

ЛААМ – лево- α -ацетилметадол

ЛТ – личностная тревожность

М – среднее значение

НГ – налтрексон + гуанфацин

НИ – налтрексон в имплантируемой форме

НИН – налтрексон в инъекционной форме

НП – плацебо налтрексона

ОН – налтрексон в пероральной форме

ОНП – однонуклеотидный полиморфизм

ООН – Организация Объединенных Наций

ОП – пероральное плацебо

ОШ – отношение шансов

ПАВ – психактивное вещество

ПИ – плацебо в имплантируемой форме

ППА – полногеномный поиск ассоциаций

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РА – ретроспективный анализ

РТ – реактивная тревога

РФ – Российская Федерация

СЗО – синдром зависимости от опиоидов

ТОСР – Тест оценки степени риска

УДИП – учет дозировки исследуемых препаратов

ФРПИП – форма регистрации приема исследуемых препаратов

ШВС – Шкала восприимчивости к стрессу

ШДБ – Шкала депрессии Бека

ШООФ – Шкала общей оценки функционирования

ШОСА – Шкала оценки синдрома ангедонии

ШТС – Шкала тревоги Спилбергера

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы и степень ее разработанности. 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; National Institute of Drug Abuse, 2005; Wilcox H.C., Conner K.R., Caine E.D., 2004; Abdala N. et al., 2003; Sarang A. et al., 2017], а также с риском развития летального исхода [Centers for Disease Control and Prevention, 2011; Ярославцева Т.С. и соавт., 2018; Fairbairn N.S. et al., 2016]. 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 V. 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. Налтрексон в энтеральной форме 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 не достаточную 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 [Carroll K.M. et al., 2001; Preston K.L. et al., 1999; 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 интервенции 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 [Крупницкий Е.М., Звартау Э.Э., Блохина Е.А., 2011, 2017; Nunes E.V. et al., 2006].

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 при 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 стресспротективным 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 [Крупницкий Е.М., Звартау Э.Э., Блохина Е.А., 2011, 2017; Иванец Н.Н., Анохина И.П., Винникова М.А., 2005]. 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; Kuno 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. Крупницкого, О'Brien и Mysels [Блохина Е.А. и соавт., 2017; Крупницкий Е.М., Блохина Е.А., 2010; О'Brien С.Р. et al., 2010; Mysels

D.J. et al., 2011] 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, 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 НИН снижал частоту развития тяжелых запоев [Garbutt J.C. et al., 2005], а также повышал 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, был значимо 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%) [Крупницкий Е.М., Звартау Э.Э., Блохина Е.А., 2011, 2017; Comer S. et al., 2006; McDonald R.D. et al., 2016]. Поскольку эффективность НИН при лечении опиоидной зависимости была показана только в контексте 2-месячного пилотного проекта, вследствие 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 генетическими полиморфизмами 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 вышесказанным были определены задачи и цель настоящего исследования.

Цель исследования – сравнительная 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 с 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 налтрексона при лечении СЗО в рамках открытого исследования.

Научная новизна исследования. 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 стресспротективным 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. Проведенное 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 стресспротективный 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 лечебно-реабилитационных 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.

Результаты впервые проведенного в дизайне двойного слепого рандомизированного клинического исследования эффективности и безопасности применения инъекционной формы налтрексона у больных СЗО продемонстрировали, что НИН способствует стабилизации ремиссии и профилактике рецидива СЗО. Доказанная эффективность, переносимость и безопасность НИН предоставляет новые возможности для лечения больных СЗО в рутинной наркологической практике.

Положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Агонист альфа₂ адренорецепторов гуанфацин в качестве средства адьювантной 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 использованием 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 с замедленным высвобождением налтрексона, в сочетании с персонализацией фармакотерапии с выявлением генетических маркеров, ассоциированных с ответом на лечение.

Апробация 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).

Личный вклад автора. Тема диссертации, ее план, основные идеи и содержание разработаны лично автором на основании литературных данных и результатов собственных исследований. Автором лично сформулированы цель, задачи исследования и рабочие гипотезы, разработана методика

исследования и индивидуальные регистрационные карты, осуществлен сбор материала, выполнены обобщение и анализ результатов исследования, научно обоснованы выводы и практические рекомендации. Доля участия автора в сборе и обработке данных составила 85%, в проведении исследований – 80%, в обобщении и анализе результатов – 80%.

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.

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».

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 321 страницах печатного текста и состоит из введения, 5 глав, заключения,

выводов, практических рекомендаций, списка использованных источников, 11 приложений. Работа иллюстрирована 22 таблицами и 30 рисунками. Библиографический указатель включает 469 источников, из них 52 на русском языке и 417 зарубежных публикаций.

ГЛАВА 1. ФЕНОМЕНОЛОГИЯ СИНДРОМА ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОПИОИДОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Эпидемиология синдрома зависимости от опиоидов

Проблема злоупотребления веществами из группы агонистов опиоидных рецепторов на сегодняшний день в мире стоит очень остро [Альтшуллер В.Б. и др., 2008; Анохина И.П., 2008, 2013; Jones С.М. et al., 2015; Han В. et al., 2015; Frank R.G., Pollack Н.А., 2017; Murthy V.H., 2016; Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2016]. В ежегодном докладе по наркотикам Организации Объединенных Наций, было озвучено, что по данным за 2017 год опиоиды стали причиной смерти в более чем 76% всех случаев летальных исходов, связанных с употреблением наркотических средств в мире [UNODC, 2017]. В докладе отмечается, что мировое производство опиумного мака возросло на 65% с 2016 по 2017 годы и составило 10,5 тысяч тонн в год. В Европу наркотические вещества из группы опиоидов попадают из Афганистана через Турцию, Иран и Балканы. Во всем мире число людей, употребляющих опиоиды, в 2016 году составило 34,3 млн. человек, при этом 17% от этого числа приходится на страны Европы. В странах Азии и Европы злоупотребление опиоидами намного опережает по распространенности все другие наркотические средства. Согласно официальным данным ООН в Восточной Европе среди больных, проходящих лечение от наркотической зависимости, порядка 67% составляют больные с синдромом зависимости от опиоидов [UNODC, 2017].

По данным официальной статистики за последние годы в России заболеваемость населения психическими расстройствами и расстройствами поведения, связанными с употреблением психоактивных веществ имеет тенденцию к снижению [Дудко Т.Н., 2008; Здравоохранение в России, 2017; Киржанова В.В. и др., 2017]. В частности, общее число больных, находящихся под диспансерным наблюдением с диагнозом «Наркомания» за

последние 10 лет снизилось с 230,8 человек на 100 тыс. населения в 2005 году до 176,8 в 2016, а первичная заболеваемость наркоманией снизилась с 17,1 человек на 100 тыс. населения в 2005 году до 11,1 в 2016. Следует отметить, что проблема наркотической зависимости в России преимущественно затрагивает городских жителей [Здравоохранение в России, 2017]. Тем не менее, в структуре общей заболеваемости наркоманией, как и прежде, преобладают опиоиды (73,9%). Так, абсолютное число больных с диагнозом синдром зависимости от опиоидов, зарегистрированных амбулаторными наркологическими учреждениями России в 2015 году составило 230 тысяч человек. Подавляющее большинство (81%) данной категории больных относятся к возрастной группе от 20 до 39 лет, 82% из них мужчины [Кошкина Е.А., 2017].

Наркологическая ситуация в Санкт-Петербурге несколько отличается от общероссийской [Корчагина Г.А., 2000]. В 2016 году по сравнению с 2015 годом уровень первичной заболеваемости населения города наркоманией возрос на 19,9% и составил 11,25 первично зарегистрированных случаев заболеваний на 100 тысяч населения (9,38 - в 2015 году). В 2016 году зарегистрировано 588 больных с впервые в жизни установленным диагнозом синдром зависимости от наркотиков (487 в 2015 году), в том числе 181 женщины (в 2015 году – 143).

При этом первичная заболеваемость синдромом зависимости от опиоидов, повысилась с 6,03 в 2015 году до 7,42 случая на 100 тысяч населения в 2016 году. Во взрослой возрастной группе (18 лет и старше) в 2016 году зарегистрировано 586 впервые в жизни выявленных больных наркоманией (485 в 2015 году). Из них: у 388 человек заболевание связано с употреблением опиоидов (313 в 2015 году). По сведениям, предоставленным СПб ГБУЗ «Бюро судебно-медицинской экспертизы», в 2016 году зарегистрировано 608 случаев смертельных отравлений наркотическими средствами (в 2015 году – 672 случая), из них: 1 отравление опиоидами, 3 отравления кокаином и 604 отравления прочими наркотическими

средствами, в том числе метадон и амфетаминами [Григорьев В. и соавт., 2017]. В течение последних лет в Санкт-Петербурге наблюдаются тенденции увеличения злоупотребления синтетическими наркотиками, замещающими наркотики растительного происхождения, прежде всего героин, на синтетические аналоги (метадон) [Киссин М.Я. и соавт., 2018]. В исследовании Heimer и соавторов [2016], проведенном в Санкт-Петербурге, было показано, что среди больных, употребляющих инъекционные наркотики, процент употребления метадона вырос почти в пятнадцать раз с 3,6% в 2010 году до 53,3% в 2013. Примечательно, что смена паттерна употребления опиоидов привела к снижению поведения, связанного с риском передачи инфекций половым и инъекционным путем [Ветрова М.В. и соавт., 2018]. Проведенные интервью с больными с синдромом зависимости от опиоидов свидетельствуют о более широком распространении метадона на «черном» рынке по сравнению с героином [Heimer R. et al., 2016]. Эти выводы были подтверждены в более поздней работе, которая продемонстрировала, что среди больных, употребляющих инъекционные наркотики, употребление метадона выросло с 6% в 2004 году до 77%, в то время как употребление героина снизилось со 100% в 2004 до 65% в 2015. Еще одна тенденция, отмеченная в данном исследовании, это увеличение среднего возраста наркозависимых с 24,3 лет с 2004 году до 33,3 в 2014 [Blokina E.A. et al., 2019], что затрудняет процесс лечения данной категории больных, так как большинство из них живет самостоятельно, и родственники не могут осуществлять контроль процесса терапии.

1.2. Биологические основы фармакотерапии синдрома зависимости от опиоидов

Анализ результатов многолетних нейробиологических исследований позволяет сделать вывод о единстве центральных механизмов зависимости от различных психоактивных веществ [Everitt B.J., Dickinson A., Robbins T.W.,

2001; Wise R., 1987; Koob G., Bloom F., 1988; Павленко В.П., 2010]. Процесс формирования зависимости регулируется генетическими, эволюционными факторами и факторами окружающей среды [Nestler E.J., Aghajanian G.K., 1997; O'Brien C.P. et al., 1997]. Наиболее значимым и воспроизводимым открытием в исследовании наркотической зависимости стало то, что злоупотребление наркотическими веществами активирует мезолимбическую дофаминергическую систему и области мозга, имеющие непосредственное отношение или связанные с ней и входящие в мозговую систему "награды" [Shippenberg T.S. et al., 1998; Koob G.F., 1988]. С применением различных экспериментальных методов было продемонстрировано существование основного проводящего пути, представленного дофаминергическими проекциями из вентральной покрышки среднего мозга (вентральной тегментальной области) в прилежащее ядро перегородки и имеющее отношение к подкреплению и системе "награды" [O'Connor P.G., Fiellin D.A., 2000]. Проекция из вентральной тегментальной области в прилежащее ядро является только частью более сложно организованного "мотивационного круга", включающего также гиппокамп, миндалину, префронтальную кору, вентральные отделы бледного шара и еще целый ряд структур [Shippenberg T.S. et al., 1998]. На нейромедиаторном уровне развитие синдрома зависимости от психоактивных веществ связано с изменениями в функционировании не только дофаминергической, но и опиоидергической, ГАМК-ергической [Koob G.F. et al., 2003, 2008], глутаматергической [Bespalov A. et al., 2003] и других систем.

С нейробиологической точки зрения в механизме формирования зависимости важную роль играют два вида подкрепления: положительное подкрепление, связанное с эйфорическим действием наркотиков и отрицательное подкрепление, связанное с развитием болевого синдрома и синдрома отмены [Wise R., Koob G., 2014]. George Koob выделяет три стадии зависимости: интоксикация, абстинентный синдром и ожидание подкрепления. В процесс развития интоксикации вовлечены прилежащее

ядро, дорзальный стриатум, бледный шар и таламус, абстинентный синдром связан с центральным ядром миндалины и прилежащим ядром, а префронтальная кора и гиппокамп - ключевые элементы стадии ожидания подкрепления [Koob G., Bloom F., 1988]. Таким образом, в основе зависимости лежит длительная дисрегуляция нейрональной активности в структурах мозга, входящих в состав мозговой системы "награды" и отвечающих за получение удовольствия от естественных жизненных стимулов, таких как секс, еда, и активацией структур мозга, связанных со стрессом, наказанием и отрицательным подкреплением [Wise R., Koob G., 2014].

Фармакологические подходы к терапии абстинентного синдрома хорошо разработаны и основаны преимущественно на симптоматическом лечении данного состояния, в то время как вопрос профилактики рецидива зависимости от опиоидов остается пока не решенным. Последние годы дофаминовая теория зависимости подвергается существенной критике [Nutt D. et al., 2015], поэтому поиск средств патогенетической фармакотерапии опиоидной наркомании не ограничивается лигандами дофаминовых и опиоидных рецепторов [Butelman E.R., Kreek M.J., 2017].

Опиоидергическая система. Поскольку психоактивные вещества из группы опиоидов являются преимущественно агонистами мю подтипа опиоидных рецепторов, сопряженных с G-белком, на настоящий момент разработаны и используются несколько лекарственных средств, связывающихся с мю и/или каппа опиоидными рецепторами. Это опиоидные агонисты метадон и бупренорфин, а также антагонисты налтрексон и налмефен. Применение агонистов опиоидных рецепторов для фармакотерапии опиоидной зависимости в России законодательно запрещено. Эффективность энтеральной формы опиоидного антагониста налтрексона на практике оказалась ограниченной из-за низкой приверженности больных терапии [Krupitsky E.M. et al., 2004]. Поскольку налтрексон хорошо переносится и с фармакологической точки зрения обладает необходимым рецепторным

профилем действия, необходимо его дальнейшее исследования с целью повышения его эффективности.

Дофаминергическая система. Было проведено несколько исследований эффективности дофаминергических лигандов для фармакотерапии зависимости, однако ни один из них не был одобрен для клинического применения [Haney M. et al., 1999, 2001]. На настоящий момент работа по поиску средств, влияющих на дофаминовую нейротрансмиссию, ведется в направлении разработки веществ, действующих на нейрональном уровне. Так Кеннет Блум и соавторы активно изучают эффективность перорального нейронутриента KB220PAM [Duquette L.L. et al., 2016], который представляет собой комплекс предшественников аминокислот, входящих в состав серотонина, глутамата и дофамина, а также ингибитора фермента, разрушающего эндорфины (энкефалиназы), действие которого заключается в восстановлении баланса нейромедиаторов. В пилотном клиническом исследовании среди больных с опиоидной зависимостью, прошедших детоксикацию было показано, что комбинация налтрексона с KB220 позволяет снизить частоту рецидивов и продлить период ремиссии. Больные, получавшие монотерапию налтрексоном (n=1000), удерживались в ремиссии в среднем 37 дней, что было существенно ниже по сравнению с периодом ремиссии в 262 дня в группе больных, получавших комбинированную терапию налтрексоном и KB220 [Chen L.S. et al., 2004; Blum K. et al., 2018].

Адренергические средства. В клинической практике препараты из группы агонистов альфа₂ адренорецепторов применяются для купирования симптомов синдрома отмены опиоидов. Пилотное исследование, проведенное в 2007 году, продемонстрировало, что лофексидин, применяемый для лечения дефицита внимания, у больных с СЗО может обладать стресспротективными свойствами, снижать влечение к употреблению наркотиков и при комбинации с налтрексоном увеличивать процент больных, находящихся в ремиссии к концу трехмесячного курса лечения [Sinha R. et al., 2007]. Возможность использования данной группы

препаратов как вспомогательных средств для профилактики рецидива при СЗО требует более детального изучения.

ГАМКергическая система. ГАМК это основной тормозной нейромедиатор в центральной нервной системе. Вещества, потенцирующие нейротрансмиссию ГАМК, изучались как возможные средства фармакотерапии при синдроме зависимости от различных ПАВ. В отношении опиоидной зависимости наибольший интерес представляют препараты этой группы, блокирующие субъединицы потенциал-зависимых кальциевых каналов, такие как прегабалин и габапентин. В пилотном исследовании, проведенном в Санкт-Петербурге, было показано, что при купировании синдрома отмены опиоидов в условиях стационара, схема терапии, включающая прегабалин, была более эффективна и лучше переносилась больными, чем стандартная терапия с использованием клонидина [Krupitsky E.M. et al., 2016]. Несмотря на оптимистичные результаты пилотного проекта, изучение эффективности прегабалина для стабилизации ремиссии при СЗО ограничено ввиду имеющихся данных о возможном наличии аддиктивного потенциала у этой группы лекарственных средств [Chiappini S. et al., 2016; Evoy K.E. et al., 2017].

Глутаматергическая система. Глутамат является основным возбуждающим нейромедиатором в ЦНС. Он играет важную роль в формировании зависимости от ПАВ, в частности NMDA (N-метил-D-аспартат) подтип глутаматных рецепторов является мишенью действия многих наркотических средств [Tomek S.E. et al., 2013]. Изучение лигандов NMDA рецепторов как потенциальных средств фармакотерапии зависимости ведется на протяжении последних 15 лет. Полученные данные свидетельствуют об ограниченной эффективности прямых модуляторов NMDA рецепторов, таких как мемантин и акампросат. Так, например, в восьминедельном экспериментальном исследовании среди больных с синдромом зависимости от героина было показано, что мемантин обладает умеренными антикрейвинговыми свойствами и не снижает подкрепляющего эффекта героина [Comer S.D.,

Sullivan M., 2007], поэтому на настоящий момент эти лекарственные средства можно рассматривать только как дополнительные в комплексной терапии зависимости от опиоидов.

Таким образом, для стабилизации ремиссии и профилактики рецидива при СЗО наибольший интерес представляет опиоидный антагонист налтрексон, а именно, формы препарата пролонгированного действия, комбинация налтрексона с психотерапией и фармакотерапией, способной решить проблему комплаенса, а также фармакогенетические исследования.

1.3. Стабилизация ремиссии у больных с синдромом зависимости от опиоидов

1.3.1. Применение агонистов опиоидных рецепторов

Агонисты опиоидных рецепторов стали использоваться для фармакотерапии опиоидной зависимости достаточно давно [Wakeman S.E., Pham-Kanter G., Donelan K., 2016; Moberg C.A., Humphreys K., 2017; Dennis V.B. et al., 2015]. В 1947 году появились первые сообщения об успешном опыте применения агониста мю опиоидных рецепторов метадона при проведении детоксикационной терапии больным с зависимостью от морфина в наркологической больнице Лексингтона, Кентукки. В дальнейшем были проведены исследования по изучению эффективности метадона для профилактики рецидива СЗО [Schuckit M.A., 2016; Connery H.S., 2015; Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2016; Mattick R.P. et al., 2009; World Health Organization, 2015]. Помимо способности метадона нивелировать симптомы опиоидного абстинентного синдрома, было выявлено, что этот препарат блокирует эйфорический и седативный эффекты других опиоидов [Dole V., Nyswander M., 1965]. Кроме того, метадон обладает антикрейвинговым действием, что позволяет больным с СЗО переключиться на деятельность, не связанную с употреблением наркотиков. В терапевтических схемах для стабилизации ремиссии метадон используется

в дозах 60-120 мг/день. Эффективность терапии оценивают по удержанию в программе, употреблению ПАВ, психическому статусу и физическому состоянию [National Institutes of Health, 1998; Sordo L. et al., 2015; Rothwell P.M., 2005]. Было показано, что удержание в программе лечения через 1 год терапии составляет около 60% [Johnson R.E. et al., 2000; Strain E.C. et al., 1999; Ling W. et al., 1996; Simpson D.D. et al., 1997], при этом около 15% больных, получающих метадон, в процессе терапии продолжают употреблять наркотики из группы опиоидов [Kelly S.M. et al., 2011; Belding M.A. et al., 2008; Villafranca S.W. et al., 2006]. Метадон обладает аддиктивным потенциалом, тем не менее, длительная блокада мю опиоидных рецепторов приводит к тому, что у больных уменьшается влечение к употреблению наркотика. Следует отметить, что в отличие от нелегальных опиоидов, к метадону редко развивается толерантность, вероятно, это связано с его антагонистическим действием на NMDA подтип глутаматных рецепторов [Davis A., Inturrisi C., 1999]. Поскольку в большинстве стран мира метадон входит в перечень лекарственных средств, подлежащих контролю, то его применение осуществляется исключительно в рамках федеральных программ, где за больными ведется постоянное наблюдение в отношении употребления наркотиков. Продолжительность терапии в данных программах составляет от 6 месяцев до трех лет. В Российской Федерации метадон входит в Список I наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, оборот которых запрещён в соответствии с законодательством.

Для стабилизации ремиссии при СЗО был разработан дериватив метадона ЛААМ (лево- α -ацетилметадол). Этот препарат действует более длительно, и режим дозирования может быть сокращен до трех раз в неделю. Однако, было выявлено нежелательное действие ЛААМа на сердечный ритм, в частности, удлинение интервала QT, что существенно ограничило его клиническое применение [U.S. Food and Drug Administration, 2001].

Еще одним препаратом из группы агонистов опиоидных рецепторов является бупренорфин. Бупренорфин связывается с мю подтипом опиоидных рецепторов и на клеточном уровне обладает двумя противоположными действиями в зависимости от дозы. В высокой дозе бупренорфин активирует опиоидные рецепторы, тогда как в низкой дозе бупренорфин их блокирует, и его действие сходно с действием налтрексона. Следует отметить, что антагонистический эффект низкой дозы бупренорфина настолько выражен, что при его введении больным с СЗО возможна преципитация абстинентного синдрома. Бупренорфин был одобрен американской Администрацией по контролю над лекарственными средствами и пищевыми продуктами (FDA) для лечения опиоидной зависимости в 2002 году [Крупницкий Е.М., Звартау Э.Э., Блохина Е.А., 2011, 2017]. В нескольких клинических исследованиях было показано, что в сочетании с психотерапевтическим сопровождением, эффективность бупренорфина сопоставима с эффектом метадона, исключение составляют больные с сильно выраженным синдромом зависимости от героина, которым требуется увеличение дозы до 100 мг/сутки. [Kosten T. et al., 1993; Oliveto A.H. et al., 1999; Schottenfeld R. et al., 2005]. По безопасности бупренорфин превосходит метадон и ЛААМ, так в больших дозах бупренорфин преципитирует синдром отмены опиоидов, но не вызывает угнетение сознания и дыхания как метадон и ЛААМ. При длительном курсовом лечении бупренорфин используется в форме таблеток, режим дозирования три раза в неделю. Для предотвращения употребления ПАВ, содержащих опиоиды, был разработан комбинированный препарат бупренорфина с налоксоном Субоксон, который также можно назначать больным с сопутствующими гепатитами В, С и ВИЧ-инфекцией. В 2016 году в США была зарегистрирована имплантируемая форма бупренорфина Пробуфин, длительность действия которой составляет около 6 месяцев. Она может быть использована для стабилизации ремиссии у больных с СЗО ранее получавших терапию Субоксоном в дозе 8 мг/сутки или менее. Недостатком пролонгированной формы является то, что после окончания срока действия

имплантата требуется его удаление. Клинические исследования показали, что эффективность имплантируемой формы бупренорфина в сочетании с психологическим консультированием превышает плацебо [Ling W. et al., 2010]. В 2017 году американской Администрацией по контролю над лекарственными средствами и пищевыми продуктами (FDA) была одобрена инъекционная форма бупренорфина, длительность действия которой составляет один месяц. Препарат вводят подкожно в область передней брюшной стенки. В России бупренорфин внесен в перечень лекарственных средств для медицинского применения, подлежащих предметно-количественному учету.

Поддерживающая терапия с использованием агонистов опиоидных рецепторов применяется во многих странах. Однако, в 122-х из 192-х государствах-членах ООН назначение агонистов опиоидных рецепторов ограничено или недоступно. Это связано с предпочтениями врачей лечить опиоидную зависимость без назначения опиоидов или с особенностями политики лечения [Cook C., 2010; Mathers B. et al., 2010]. Более того, терапия агонистами опиоидных рецепторов может не подходить для определенных подгрупп больных, особенно молодых людей с непродолжительной зависимостью или лиц, ранее не получавших лечения, а также больных, работа которых может запрещать употребление опиоидов (например, медицинских работников, пилотов, полицейских, пожарных, персонала служб экстренной помощи, военнослужащих).

1.3.2. Применение антагонистов опиоидных рецепторов

Налтрексон – антагонист опиоидных рецепторов, одобренный в России и многих странах мира для лечения зависимости от опиоидов. По своему фармакологическому профилю он является антагонистом μ -опиоидных рецепторов и блокирует действие опиоидов [Крупницкий Е.М., Звартау Э.Э.,

Блохина Е.А., 2011, 2017; Hulse G.K. et al., 2009]. При этом антагонизм имеет конкурентный характер, степень блокады рецепторов зависит от соотношения концентрации агониста и антагониста, а также от их аффинности [Крупницкий Е.М., Звартау Э.Э., Блохина Е.А., 2011, 2017]. Потенциально налтрексон является идеальным лекарственным средством для лечения опиоидной зависимости, так одна таблетка (50 мг) блокирует рецепторы и как следствие субъективные эффекты героина на 24-36 часов, он удобен в применении (можно принимать 1 таблетку ежедневно или по 2 таблетки раз в два дня), он хорошо переносится, безопасен (терапевтические дозы не вызывают серьезных побочных эффектов), к его действию не развивается толерантность, и не обладает аддиктивным потенциалом [Крупницкий Е.М., Звартау Э.Э., Блохина Е.А., 2011, 2017]. Однако существует проблема, которая ограничивает его использование для лечения СЗО и существенно снижает эффективность энтерального налтрексона: больным сложно ежедневно принимать препарат в соответствии с врачебными рекомендациями. Существуют отдельные группы высокомотивированных больных с СЗО, которые демонстрируют более высокую приверженность данному виду лечения. Например, в США это врачи и юристы, которые могут лишиться работы или потерять лицензию в случае возобновления к употреблению ПАВ, а также условно освобожденные, употребление наркотиков которыми может привести к повторному аресту [Крупницкий Е.М., Звартау Э.Э., Блохина Е.А., 2011, 2017; Hulse G.K. et al., 2009; O'Brien C.P. et al., 2006; Washton A.M. et al., 1984]. В нескольких проектах, проведенных в США, было показано положительное влияние психосоциальной и поведенческой терапии на результаты лечения СЗО налтрексоном. В некоторых из них, терапия налтрексоном была эффективна в комбинации с материальным подкреплением [Крупницкий Е.М., Звартау Э.Э., Блохина Е.А., 2011, 2017; Carroll K.M. et al., 2001; Preston K.L. et al., 1999; Adi Y. et al., 2007; Paterson C. et al., 2014]. В других был показан положительный результат сочетания налтрексона с индивидуальной

[Rothenberg J.L. et al., 2002] и групповой [Roth A. et al., 1997] психотерапией. Однако в исследованиях, посвященных изучению поведенческой интервенции в сочетании с налтрексоном, в частности, применению материального поощрения отрицательных результатов теста мочи на наркотики [Крупницкий Е.М., Звартау Э.Э., Блохина Е.А., 2011, 2017; Rothenberg J.L. et al., 2002], эффективность психотерапии была сравнительно низкой [Nunes E.V. et al., 2006], что может быть примером наличия порога, после которого поведенческие вмешательства не оказывают существенного влияния на приверженность лечению налтрексоном [Крупницкий Е.М., Звартау Э.Э., Блохина Е.А., 2011, 2017].

В последнем руководстве ВОЗ по фармакотерапии зависимости от опиоидов отмечается, что эффективность энтерального налтрексона была показана в довольно ограниченном числе исследований [Крупницкий Е.М., Звартау Э.Э., Блохина Е.А., 2011, 2017]. При этом участники исследований, принимавшие налтрексон, реже употребляли героин и занимались нелегальной деятельностью, чем больные, не получавшие данный препарат, однако процент участников, приверженных режиму терапии, был очень низким [Крупницкий Е.М., Звартау Э.Э., Блохина Е.А., 2011, 2017; Guidelines for the Psychosocially Assisted Pharmacological Treatment of Opioid Dependence, 2009]. Вместе с тем, исследование эффективности налтрексона как противорецидивного средства при СЗО, проведенное в Санкт-Петербурге, убедительно показало, что национальные особенности также могут влиять на эффективность лечения энтеральным налтрексоном, и, в частности, в России налтрексон более эффективен, чем в других странах мира по результатам аналогичных зарубежных исследований [Крупницкий Е.М., Звартау Э.Э., Блохина Е.А., 2011, 2017; Krupitsky E.M. et al., 2004]. Налтрексон – это единственное средство специфической фармакотерапии опиоидной зависимости, зарегистрированное для применения в Российской Федерации. Данный препарат выпускается как в энтеральной форме, так и в двух формах пролонгированного действия (имплантируемой и инъекционной).

1.3.2.1. Стабилизация ремиссии с помощью энтеральной формы антагониста опиоидных рецепторов налтрексона

Одно из первых сравнительно небольших (52 участника) пилотных двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований налтрексона для лечения синдрома зависимости от опиоидов началось в конце 90х годов [Krupitsky E.M. et al., 2004; Крупицкий Е.М., Звартау Э.Э., Блохина Е.А., 2011, 2012]. В то время Россия столкнулась с быстрым растом распространения ВИЧ и эпидемией героиновой наркомании. Лечение опиоидной зависимости заключалось в купировании абстинентного синдрома и последующей реабилитации, направленной на воздержание от употребления ПАВ, но при этом процент рецидивов был очень высок [Анохина И.П., 2013]. В соответствии с выдвинутой гипотезой, налтрексон мог быть достаточно эффективным средством фармакотерапии СЗО в России, так как больные, страдающие героиновой зависимостью, в большинстве своем были молодыми людьми и проживали с родителями, которые, чаще всего инициировали лечение и могли ежедневно контролировать прием лекарств. Кроме того, в то время употребление других наркотиков больными с героиновой зависимостью встречалось редко. Таким образом, налтрексон представлялся перспективным противорецидивным средством при СЗО [Крупицкий Е.М., Звартау Э.Э., Блохина Е.А., 2011, 2017; Webster L.R. et al., 2011].

Исследование оценивало эффективность налтрексона для предотвращения рецидивов у больных с зависимостью от опиоидов, а также его влияние на снижение риска распространения ВИЧ [Крупицкий Е.М., Звартау Э.Э., Блохина Е.А., 2011]. Пятьдесят два больных с диагнозом СЗО, прошедших детоксикацию в наркологических стационарах Санкт-Петербурга или Ленинградской области и подписавших форму информированного согласия (средний возраст $22 \pm 2,5$ года), были случайным образом распределены в две группы для прохождения месячного курса лечения. В

одной из групп участники получали капсулы налтрексона в дозе 50 мг/день и проходили сеансы индивидуального консультирования раз в две недели; во второй (контрольная, группа сравнения) сеансы индивидуального консультирования сочетались с приемом идентично выглядящих капсул плацебо [Крупницкий Е.М., Звартау Э.Э., Блохина Е.А., 2011, 2017]. В соответствии с протоколом исследования близкий родственник (родитель или супруг/супруга), проживающий совместно с участником, должен был ежедневно контролировать прием препарата. Соблюдение режима терапии оценивали по наличию рибофлавинового маркера в моче. Психометрическое обследование проводили раз в две недели с более детальной оценкой через 3 и 6 месяцев после включения в проект. 81 больному было предложено участие в программе терапии, 62 человека согласились на участие, из них 52 соответствовали критериям включения и были рандомизированы [Крупницкий Е.М., Звартау Э.Э., Блохина Е.А., 2011, 2017]. Таким образом, можно сказать, что выборка была репрезентативной и адекватно представляла общую популяцию больных с СЗО. Статистически значимые различия между группами по количеству верифицированных рецидивов и удержанию в программе наблюдались, начиная с первого месяца, и сохранялись на протяжении всего проекта. К концу 24 недели терапии 12 из 27 больных, из группы налтрексона (44,4%), воздерживались от регулярного употребления героина по сравнению с 4 больными из 25 в группе плацебо (16%) ($p \leq 0,05$). К концу 6 месяца среди больных, остававшихся в исследовании, приверженность приему исследуемого препарата была достаточно высока (85-95%), возможно, вследствие контроля со стороны родственников [Крупницкий Е.М., Звартау Э.Э., Блохина Е.А., 2011, 2017]. Среди участников, удерживавшихся в программе лечения, наблюдалось уменьшение выраженности постабстинентных расстройств, в частности постепенное уменьшение влечения к опиоидам, симптомов тревоги, депрессии, ангедонии, а также общее улучшение функционирования. При этом значимых различий в динамике вышеперечисленных психометрических

показателей между группами выявлено не было. Следует отметить, что в группе налтрексона процент больных, удерживающихся в программе лечения, был существенно выше, а значит и число больных с положительной динамикой психометрических показателей было также выше в этой группе [Крупницкий Е.М., Звартау Э.Э., Блохина Е.А., 2011, 2017].

Данное исследование показало, что в России существуют социально экономические и культурологические особенности, определяющие более высокий уровень комплаенса с приемом налтрексона по сравнению с США [Крупницкий Е.М., Звартау Э.Э., Блохина Е.А., 2011, 2017; Krupitsky E.M. et al., 2004; Jarvis B.P., 2017; Johansson B.A., Berglund M., Lindgren A., 2006; Cornish J.W. et al., 1997]. Так как на момент исследования инъекционный путь распространения ВИЧ в России являлся основным, то использование налтрексона представлялось целесообразным не только для улучшения результатов лечения СЗО, но также и для снижения распространения ВИЧ.

Таким образом, первое российское исследование убедительно показало преимущества энтерального налтрексона перед плацебо. Ограничением данной работы являлось сравнительно небольшое количество участников и, кроме того, проблемами оставались приверженность терапии налтрексоном и весьма умеренная эффективность, оставлявшие место для их улучшения, а также отсутствие эффекта данного препарата на такие проявления постабстинентного синдрома как влечение к употреблению опиоидов, депрессия, тревога, ангедония [Крупницкий Е.М., Звартау Э.Э., Блохина Е.А., 2011, 2017].

1.3.2.2. Комбинация налтрексона с антидепрессантами

Поиски фармакологического решения проблемы приверженности терапии пероральным налтрексоном велись с конца 1990х годов. В клинических исследованиях было показано, что налтрексон не оказывает значимого влияния на симптомы постабстинентного синдрома, такие как

влечение к опиоидам, депрессия, тревога и ангедония, которые нередко становятся причиной прекращения терапии и рецидива зависимости [Крупницкий Е.М., Звартау Э.Э., Блохина Е.А., 2011, 2017; Менделевич В.Д., 2003, 2012; Никифоров И.И., 2007]. Антидепрессанты могут уменьшить выраженность постабстинентных расстройств и, таким образом, улучшить комплаенс, а следовательно - и результаты терапии налтрексоном. Так, в рандомизированном исследовании, проведенном в Испании, флуоксетин был использован как дополнительное средство фармакотерапии для больных с СЗО, получающих лечение налтрексоном в течение 12 месяцев [Landabaso M.A. et al., 1998]. 112 больных с зависимостью от героина были случайным образом распределены в две группы: флуоксетин в течение 6 месяцев + налтрексон в течение 12 месяцев; и группа получающая терапию только налтрексоном в течение 12 месяцев. Было показано, что в группе флуоксетин + налтрексон по сравнению с группой налтрексона удержание в программе лечения было значимо выше как через 6 месяцев, так и через 12 месяцев лечения [Landabaso M.A. et al., 1998]. Ограничением данной работы было отсутствие плацебо контроля. В более позднем исследовании, проведенном Крупницким Е.М. и соавторами [2002], селективный ингибитор обратного захвата серотонина циталопрам уменьшал симптомы постабстинентных расстройств, такие как ангедония и депрессия, однако не предотвращал рецидив зависимости от героина [Крупницкий Е.М., Звартау Э.Э., Блохина Е.А., 2011, 2017].

Позднее теми же авторами было проведено двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности комбинации налтрексона и антидепрессанта флуоксетина в сравнении с каждым из этих препаратов в отдельности и с плацебо [Krupitsky E.M. et al., 2006; Крупницкий Е.М., Звартау Э.Э., Блохина Е.А., 2011, 2012, 2017]. В него было включено 280 больных с диагнозом синдром зависимости от героина, прошедших детоксикацию в наркологических стационарах Санкт-Петербурга

и области. Участники подписали форму информированного согласия и были рандомизированы в одну из четырех групп в соответствии с двойным слепым дизайном исследования с двойной маскировкой. В течение 6 месяцев больным было предложено пройти сеансы индивидуального консультирования и получать медикаментозную терапию в зависимости от группы рандомизации (по 70 человек в каждой): Налтрексон (Н, 50 мг в сутки) + Флуоксетин (Ф, 20 мг в сутки); Налтрексон + Флуоксетин плацебо (ФП); Налтрексон плацебо (НП) + Флуоксетин; и Налтрексон плацебо + Флуоксетин плацебо [Крупницкий Е.М., Звартау Э.Э., Блохина Е.А., 2011, 2017]. Основным показателем эффективности терапии был выбран рецидив синдрома зависимости от опиоидов. В соответствии с протоколом исследования на каждом визите (1 раз в 2 недели) проводили скрининг мочи на наличие ПАВ, краткую оценку с использованием квантифицированных психометрических шкал, а также определение комплаенса с приемом налтрексона по наличию рибофлавинового маркера в моче. Углубленную психометрическую оценку проводили через 3 и 6 месяцев после включения в исследование [Крупницкий Е.М., Звартау Э.Э., Блохина Е.А., 2011, 2017; Krupitsky E.M. et al., 2006]. 414 больным было предложено участие в проекте, 343 согласились и из них 280 соответствовали критериям и были рандомизированы. К концу 24 недели исследования 43% больных из группы Н+Ф продолжали лечение и оставались в ремиссии, по сравнению с 36% в группе Н+ФП, 21% в группе НП+Ф и 10% в группе НП+ФП. Анализ кривых выживаемости Каплана-Мейера показал, что процент больных удерживающихся в программе лечения к концу шестого месяца, был значимо выше в группах, получавших пероральный налтрексон (Н+Ф и Н+ФП) по сравнению с группой НП+ФП ($p=0,001$) и НП+Ф ($p=0,01$) [Крупницкий Е.М., Звартау Э.Э., Блохина Е.А., 2011, 2017]. Результаты, полученные в группе флуоксетина (НП+Ф), значимо не отличались от результатов группы двойного плацебо (НП+ФП), группа Н+Ф также не отличалась значимо от группы Н+ФП ($p=0,2$). Однако у женщин, получавших налтрексон и

флуоксетин (Н+Ф), эффективность терапии (доля больных, находящихся в ремиссии) была более высокой (60%) по сравнению с женщинами из группы налтрексона и плацебо флуоксетина (32%), причем различия между этими группами были близки к статистически значимым ($p=0,08$). Вероятно, это связано с тем, что при включении в исследование у женской части когорты отмечались более высокие уровни постабстинентных расстройств (тревоги, депрессии и влечения к употреблению опиоидов) по сравнению с мужчинами [Крупницкий Е.М., Звартау Э.Э., Блохина Е.А., 2011, 2017; Krupitsky E.M. et al., 2006].

Таким образом, в данном исследовании была подтверждена эффективность налтрексона по сравнению с плацебо для предотвращения рецидива у больных с СЗО. Кроме того, комбинация налтрексона и флуоксетина или монотерапия налтрексоном были более эффективны, чем монотерапия флуоксетином. Следует отметить тенденцию к большей эффективности комбинации налтрексона и флуоксетина по сравнению с монотерапией налтрексоном у женщин [Крупницкий Е.М., Звартау Э.Э., Блохина Е.А., 2011, 2017; Krupitsky E.M. et al., 2006]. В целом, однако, антидепрессанты не оказывали значимого влияния на улучшение результатов лечения налтрексоном. Вместе с тем, налтрексон в пероральной форме как сам по себе, так и в комбинации с флуоксетином, хорошо переносился и не вызывал серьезных побочных эффектов.

1.3.2.3. Комбинация налтрексона с альфа адреномиметиками

Низкий комплаенс с приемом налтрексона является основным фактором его недостаточной эффективности в терапии героиновой зависимости. Причинами проблем с комплаенсом могут быть как развитие постабстинентных расстройств, так и воздействие стрессовых факторов [Piazza P.V., Le Moal M., 1998; Robinson T.E., Berridge K.C., 2001; Sinha R. et al., 2001; Hyman S. et al., 2009]. Еще одной причиной низкой приверженности

терапии пероральной формой налтрексона может быть повышенная импульсивность, характерная для больных с СЗО, что может обуславливать усиление влечения к употреблению наркотика и последующий рецидив зависимости. Так как налтрексон не оказывает влияния на постабстинентный синдром и не обладает стресспротективным действием, улучшить результат лечения может дополнительная фармакотерапия, направленная на снижение влияния факторов, способствующих рецидиву зависимости.

Агонисты центральных альфа₂ адренорецепторов, такие как клонидин, лофексидин и гуанфацин, широко применяются для купирования синдрома отмены опиоидов [Lobmaier P. et al., 2010]. Препараты данной группы стимулируют пресинаптические альфа₂ адренорецепторы и снижают выделение норадреналина в синаптическую щель. Этот эффект может лежать в основе терапевтического действия не только в острой фазе абстинентного синдрома, но и в постабстинентном периоде. Однако использование клонидина зачастую вызывает снижение артериального давления [Gish E.C. et al., 2010]. Несколько проведенных ранее исследований продемонстрировали, что лофексидин и гуанфацин обладают большей селективностью в отношении альфа₂ адренорецепторов и, в связи с этим, имеют меньше побочных эффектов по сравнению с клонидином [Gish E.C. et al., 2010; Bukstein O.G., Head J., 2012]. Более того, в исследовании на здоровых добровольцах было показано, что гуанфацин способствует улучшению рабочей памяти [Sofuoglu M. et al., 2013]. В педиатрии этот препарат рассматривается как средство для терапии синдрома дефицита внимания и гиперактивности у подростков [Bukstein O.G., Head J., 2012; Muir V.J., Perry C.M., 2010]. В связи с этим можно предполагать, что применение препаратов из группы альфа адреноблокаторов в раннем постабстинентном периоде может способствовать снижению импульсивности и, тем самым, препятствовать рецидиву СЗО.

Известно, что стресс усугубляет влечение к употреблению наркотиков и, следовательно, способствует рецидиву зависимости [Human S. et al., 2007]. Более того, в работе Human и соавторов [Human S. et al., 2009] было показано, что больные, страдающие зависимостью от опиоидов, испытывают более высокий уровень стресса по сравнению со здоровыми добровольцами и отличаются плохой адаптацией к стрессовым факторам [Human S. et al., 2009]. Первое исследование эффективности применения агониста альфа₂ адренорецепторов лофексидина с целью снижения уровня стресса и профилактики рецидива было проведено Р. Синха [Палаткин В.Я., 2017; Sinha R. et al., 2007]. Перед рандомизацией 18 больных с СЗО в течение 4 недель получали комбинированную терапию пероральным налтрексоном и лофексидином. Далее больные были распределены в одну из двух исследуемых групп: налтрексон (50 мг/сут) + лофексидин (4,8 мг/сут) или налтрексон (50 мг/сут) + плацебо, период терапии составлял 4 недели. 10 больных приняли участия в однократном тестировании в условиях лаборатории, где оценивали их реакцию на стресс, а также влечение к употреблению наркотиков в ответ на предъявление ассоциированных стимулов. К концу 4 недели проекта в группе налтрексона и лофексидина был выявлен более высокий процент удержания в программе без рецидива, а также снижение влечения к употреблению опиоидов по сравнению с группой плацебо [Палаткин В.Я., 2017; Sinha R. et al., 2007]. В лабораторных условиях больные из группы налтрексон + лофексидин значительно меньше реагировали на стрессовые стимулы и стимулы, ассоциированные с употреблением наркотиков, по сравнению с больными из группы налтрексон + плацебо [Sinha R. et al., 2007]. Несмотря на небольшой размер выборки, полученные данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения агонистов альфа₂ адренорецепторов как потенциальных стресспротективных средств при стабилизации ремиссии и профилактики рецидива при СЗО.

1.3.2.4. Стабилизация ремиссии с помощью имплантируемой формы налтрексона

Одним из путей решения проблемы низкого комплаенса с приемом перорального налтрексона является использование пролонгированных лекарственных форм данного препарата [Крупницкий Е.М., Блохина Е.А., 2010]. Существуют четыре различные формы имплантируемого налтрексона пролонгированного действия: первая разработана компанией Go Medical Industries, Австралия; вторая создана доктором Ланцем Губерманом при поддержке Wedgewood Pharmacy, Нью Джерси, США [Volpicelli R.G., Fenton M., 2006]; третий имплантат создан Fidelity Capital, Россия [Бойко Е.О., 2007; Иванец Н.Н., Анохина И.П., Винникова М.А., 2005; Крупницкий Е.М., Блохина Е.А., 2010; Крупницкий Е.М. и соавт., 2007; Krupitsky E.M., Blokhina E.A., 2010; Krupitsky E.M., Zvartau E.E., Woody G., 2010; Krupitsky E.M. et al., 2007]; в интернет-ресурсах сообщается и о существовании четвертой формы имплантата налтрексона, разработанной компанией Civil Life, Китай. В настоящее время официально зарегистрирована только российская форма имплантата налтрексона (Продетоксон). По данным производителей, российский и американский имплантаты создаются по сходной технологии, в основе которой лежит создание магниево-стеаратного матрикса. Австралийский и китайский имплантаты производятся с использованием специального биodeградирующего полимера. Производители заявляют, что после введения имплантата терапевтическая концентрация налтрексона (более 2 нг/мл) сохраняется в течение 2-2,5 месяцев (американский препарат), 2-3 месяцев (российский имплантат), 6 месяцев (имплантат из Австралии), и 6-10 месяцев (имплантат из Китая). Был проведен ряд исследований по изучению процесса высвобождения налтрексона из имплантатов *in vivo* и *in vitro*. Данные фармакокинетических исследований австралийского имплантата, полученные в результате мониторинга в режиме реального времени в течение 6 месяцев, показали, что процесс

высвобождения протекает стабильно с 48% снижением уровня налтрексона в крови к концу исследуемого периода. Макроскопических или клинических признаков токсичности в исследованиях *in vivo* не наблюдалось [Крупницкий Е.М., Блохина Е.А., 2010; Iyer S.S. et al., 2007; Iyer S.S., Barr W.H., Karnes H.T., 2007; Ngo H.T.T. et al., 2008]. Российские фармакокинетические эксперименты продемонстрировали, что отечественный имплантат налтрексона (Продетоксон) также длительно (до 2-3 месяцев) обеспечивает терапевтический уровень налтрексона в плазме [Арзамасцев Е.В. и соавт., 2006; Бойко Е.О., 2007; Крупницкий Е.М., Блохина Е.А., 2010].

Клиническая эффективность лекарственной формы налтрексона пролонгированного действия в виде имплантата для лечения опиоидной зависимости достаточно хорошо изучена [Крупницкий Е.М., Блохина Е.А., 2010]. В частности, Reese [Reese A.S., 2007] и коллеги провели ретроспективный сравнительный анализ опыта применения имплантата из США, австралийского имплантата и перорального налтрексона (так называемая «историческая» контрольная группа). Основным параметром оценки было выбрано воздержание от употребления опиоидов, которое составило 82% в группе, получавшей австралийский имплантат, 58% в группе, получавшей имплантат из США, и 52% в контрольной группе перорального налтрексона. У данного исследования существует несколько ограничений, в частности, оно не было рандомизированным, была использована «историческая» контрольная группа, информация о больных которой собиралась из историй болезни, и, наконец, ограниченное число участников в группе австралийского имплантата не позволило выявить значимые различия между двумя формами имплантируемого налтрексона [Крупницкий Е.М., Блохина Е.А., 2010].

В недавнем шестимесячном двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании было проведено сравнение эффективности перорального налтрексона с имплантатом

налтрексона из Австралии в дозе 2,3 г. Семьдесят больных опиоидной наркоманией были разделены на две группы: первая получала налтрексон в таблетках и плацебо-имплантат, а больные второй – имплантат налтрексона и таблетки плацебо. Было показано, что в группе перорального налтрексона больные раньше возвращались к регулярному употреблению героина (медиана/SE 115/12 дней) чем в группе имплантата налтрексона (медиана/SE 158/9,4 дня, $P < 0,003$) [Крупницкий Е.М., Блохина Е.А., 2010; Hulse G.K. et al., 2009]. Ограничением данного исследования явилось небольшое количество участников в группе (35 в каждой) и отсутствие группы двойного плацебо (как перорального, так и имплантируемого).

Авторы из Норвегии также представили результаты открытого исследования, сравнивающего эффективность имплантата налтрексона, произведенного в Австралии, с традиционными подходами к лечению наркоманий в Норвегии [Крупницкий Е.М., Блохина Е.А., 2010; Kuno N. et al., 2009]. 56 больных с диагнозом СЗО были случайным образом распределены (рандомизированы) в одну из двух групп: группу, получающую лечение имплантатом налтрексона в течение 6 месяцев, и группу, получающую один из видов стандартной терапии (амбулаторное консультирование, возможность участия в норвежских программах противорецидивной заместительной терапии, повторная госпитализация для детоксикации). В результате данного исследования было показано, что, по сравнению с группой стандартной терапии, у больных, получавших имплантат налтрексона, количество дней употребления опиоидов было значительно меньше. Основным ограничением данного исследования явилось отсутствие маскировки (т.е. двойного слепого дизайна), т.к. этот фактор мог оказать существенное влияние на полученные результаты [Крупницкий Е.М., Блохина Е.А., 2010].

Последняя работа исследователей из Норвегии была посвящена изучению влияния длительности терапии налтрексоном-имплантатом на

такие показатели, как частота употребления ПАВ, психическое здоровье и социальные проблемы. 61 больному была произведена имплантация налтрексона, длительность действия которого составляла 6 месяцев. В дальнейшем всем участникам была предложена повторная имплантация. При этом только 51% участников согласился на эту процедуру, 21% хотели согласиться, но передумали и 28% больных категорически отказались. Полученные результаты показали, что у больных, продолживших лечение, наблюдалось более низкая криминальная активность, а также более редкое употребление наркотиков по сравнению с больными, отказавшимися от повторной имплантации [Крупницкий Е.М., Блохина Е.А., 2010; Kunoe N. et al., 2010].

Большая работа по сравнению эффективности имплантируемой формы налтрексона из Австралии и бупренорфина была проведена Reese и коллегами [Reese A.S., 2009]. Данное исследование представляло собой клинический аудит и не предусматривало рандомизацию. Недостатком данного исследования является также тот факт, что оценивалась эффективность, по сути дела, не вполне легального использования налтрексона-имплантата, т.к. данная лекарственная форма на момент исследования не прошла официальную регистрацию в Австралии. В анализ были включены 255 больных прошедших имплантацию, и 2518 больных, получавших бупренорфин. Исследование показало, что применение налтрексона-имплантата связано с более низким уровнем смертности, более длительным удержанием в программе терапии, низкой заболеваемостью и обращаемостью к врачу по сравнению с больными, получавшими бупренорфин [Крупницкий Е.М., Блохина Е.А., 2010].

Другой исследовательский проект австралийских ученых был посвящен изучению частоты госпитализаций, вызванных употреблением наркотиков, у больных с СЗО спустя 6 месяцев и 3,5 года после терапии австралийской имплантируемой формой налтрексона по сравнению с

аналогичными показателями у метадоновой когорты больных. Результаты исследования показали, что имплантат налтрексона эффективен и безопасен при длительной терапии зависимости от опиоидов. Кроме того, в этой работе было показано, что применение имплантата налтрексона в меньшей степени, чем терапия метадоном, сопряжено с риском развития передозировки опиоидами [Крупницкий Е.М., Блохина Е.А., 2010; Ngo H.T.T., Tait R.J., Hulse G.K., 2008]. Однако следует отметить, что данная работа имеет ряд существенных недостатков. Во-первых, метадоновая когорта больных упоминается только в качестве ссылки и для межгруппового сравнения может быть использована с большой осторожностью. Во-вторых, в данном исследовании отсутствовала рандомизация и не учитывались важные факторы, отличающие две когорты участников, такие, как уровень мотивации, ситуационные особенности, социоэкономические факторы и анамнез заболевания. Кроме того, нет данных об используемых дозах и приверженности терапии метадоном [Крупницкий Е.М., Блохина Е.А., 2010].

Недавнее исследование, сравнивающее эффективность имплантата налтрексона и метадоновой заместительной терапии, было проведено в Норвегии на наркозависимых, освобождающихся из мест лишения свободы. Один из этих двух вариантов терапии был назначен больным по их выбору перед освобождением из заключения. Оценку эффективности терапии проводили через 6 месяцев после выхода на свободу. Intention-to treat анализ показал, что в обеих исследуемых группах больные реже употребляли героин и бензодиазепиновые транквилизаторы, а также были менее склонны к криминальным действиям. Значимых различий между группами обнаружено не было [Крупницкий Е.М., Блохина Е.А., 2010; Lobmaler P. et al., 2010].

Несмотря на то, что лечение имплантатом налтрексона в целом достаточно хорошо переносится, его клиническое применение также связано с определенными рисками. Во-первых, существует мнение, что имплантируемые депо-формы налтрексона увеличивают риск суицида в

период лечения и риск фатальной передозировки после прекращения терапии. Однако большое ретроспективное исследование, проведенное Tait и соавторами [Крупницкий Е.М., Блохина Е.А., 2010; Tait R.G., Ngo H.T.T., Hulse G.H., 2008], убедительно опровергло это мнение. При изучении уровня смертности среди больных, получавших австралийский имплантат (n=341) или поддерживающую терапию метадоном (n=553) было выявлено, что метадон увеличивает смертность в период индукции, тогда как налтрексон не влиял на количество суицидов и на частоту передозировок. Тем не менее, следует учитывать вероятность передозировок при использовании имплантата налтрексона, в частности, связанных с попытками больного преодолеть блокаду опиоидных рецепторов. Подобный случай описан в статье Крупницкого и соавторов [Крупницкий Е.М., Блохина Е.А., 2010; Крупницкий Е.М. и соавт., 2007; Krupitsky E. et al., 2007].

Кроме того, имплантация – это малое хирургическое вмешательство, и в силу этого в результате имплантации возможно развитие хирургических осложнений. Так, в исследовании эффективности и безопасности Продетоксона [Krupitsky E., Blokhina E., 2010; Крупницкий Е.М., Блохина Е.А., 2010; Крупницкий Е.М., Звартау Э.Э., Блохина Е.А., 2012], количество хирургических осложнений (местные реакции, инфицирование места имплантации) было значимо больше в группе имплантата налтрексона (5% от всех имплантаций – по сравнению с 1% в группе плацебо). Недостатком процедуры имплантации является необходимость стерильных условий для ее проведения, а также небольшой косметический дефект (рубец), остающийся в месте введения имплантата. Кроме того, существует вероятность того, что больные могут самостоятельно удалять имплантат с целью прекращения его действия в первые несколько дней после имплантации. Однако все эти осложнения встречаются сравнительно редко. Говоря о безопасности, следует также упомянуть широкое использование в коммерческой наркологии официально незарегистрированных и не прошедших

клинические испытания имплантатов из США, Австралии и Китая, которое имеет место в разных странах [Крупницкий Е.М., Блохина Е.А., 2010; Degenhardt L. et al., 2008; Goonoo N. et al., 2014; Reese A.S., 2012], включая и Россию.

Несмотря на весь объем накопленных данных, информации об эффективности и безопасности имплантируемой формы налтрексона, производимой в России не достаточно. Необходимо проведение масштабного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, позволяющего провести сравнительную оценку эффективности Российского имплантата, перорального налтрексона и плацебо.

1.3.2.5. Стабилизация ремиссии с помощью инъекционной формы налтрексона

Существуют три инъекционные формы налтрексона длительного высвобождения, разработанные в конце 1990х - начале 2000х годов: Вивитрол (Vivitrol) (разработан компанией Alkermes, США) [Alkermes Inc., 2015; Крупницкий Е.М., Блохина Е.А., 2010], Депотрекс (Depotrex) (разработан компанией Biotech, США) и Налтрел (Naltrel) (разработан компанией Drug Abuse Science, США) [Volpicelli R.G., Fenton M., 2006]. В настоящее время только Вивитрол доступен на фармацевтическом рынке США и Европы включая Россию. Форма налтрексона для внутримышечного введения рассчитана на поддержание терапевтической концентрации препарата в плазме крови в течение четырех недель после однократной инъекции. Выход налтрексона из микросфер полилатид-ко-гликолида *in vitro* происходит в три последовательных этапа: 1-й - высвобождение с поверхности микросфер (в первые 24 часа с момента инъекции); 2-й - этап гидратации (1 неделя после инъекции); 3-й - этап длительного высвобождения (2-4 недели) [Крупницкий Е.М., Блохина Е.А., 2010; Dunbar J.L. et al., 2007]. Этапное высвобождение позволяет поддержать относительно

постоянную концентрацию налтрексона в плазме и избежать пиковых подъемов, характерных для пероральной формы. Полимер, являющийся основой микросфер (полилактид-ко-гликолид), разрушается с образованием лактидных и гликолидных мономеров, которые метаболизируются и выводятся из организма в виде диоксида углерода и воды.

Проведенные исследования подтвердили, что после введения каждой из инъекционных форм налтрексона фармакологически эффективная концентрация сохраняется примерно в течение одного месяца [Jarvis P. et al., 2018]. Так, в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с использованием налтрексона длительного высвобождения Депотрекса, проведенном на 60 больных опийной наркоманией, получавших одну из двух доз Депотрекса или плацебо, было показано, что средняя концентрация (\pm SD) налтрексона в плазме через 1 неделю после введения 192 или 384 мг депо-формы составила $1,9\pm 0,6$ и $3,2\pm 0,7$ нг/мл соответственно. На протяжении 8 недель эксперимента уровень налтрексона в плазме оставался постоянным с небольшим снижением уровня в течение четвертой недели с момента введения. Уровень же 6- β -налтрексола, фармакологически активного метаболита налтрексона, был более высоким и более вариабельным [Comer S.D. et al., 2006; McDonald R. et al., 2016]. Сходные данные были получены и в исследованиях с использованием Вивитрола [Cargeno J.E. et al., 2002]. Средняя концентрация налтрексона в плазме превышала 1 нг/мл в течение 35 дней после внутримышечного введения 380 мг препарата. Для сравнения: после приема 1 таблетки налтрексона в дозе 50 мг происходит пиковое повышение уровня налтрексона в плазме крови до 9 нг/мл, которое сохраняется в течение одного часа, и затем в течение суток снижается практически до нуля [Dean R.L., 2005]. Большинство исследователей полагают, что концентрация налтрексона в плазме, необходимая для блокирования эффекта после внутривенного введения 25 мг чистого героина, составляет 2 нг/мл [Крупницкий Е.М., Блохина Е.А., 2010; Arnold-Reed D.E.,

Hulse G.K., 2005; Carreno J.E. et al., 1997; Brewer C., Gastfriend D.R, 1998; Brewer C., 2002]. Однако существуют данные, свидетельствующие о том, что концентрации 1 нг/мл также достаточно для блокирования действия опиоидов [Крупницкий Е.М., Блохина Е.А., 2010; Dunbar J.L. et al., 2006; Brewer C., Streeb E., 2009].

Эффективность инъекционной депо-формы налтрексона (НИН) при лечении алкогольной зависимости убедительно продемонстрирована в целом ряде публикаций в ведущих международных журналах [Блохина Е.А. и соавт., 2010; Крупницкий Е.М., Блохина Е.А., 2010; Крупницкий Е.М., Звартау Э.Э., Блохина Е.А., 2012; Kunoe N. et al., 2010; Jarvis B.P. et al., 2018; Brewer C., 2013]. В то же время, существует только одна статья об исследовании, в котором была продемонстрирована эффективность и безопасность инъекционного налтрексона длительного высвобождения в терапии опиоидной зависимости. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании больные опиоидной наркоманией ежемесячно получали инъекции плацебо (n=18) или Депо-налтрекса в дозе 192 (n=20) или 384 мг (n=22) в течение двух месяцев, а также противорецидивную психотерапию два раза в неделю [Крупницкий Е.М., Блохина Е.А., 2010; Comer S.D. et al., 2006; McDonald R. et al., 2016]. Процент больных, удерживающихся в программе лечения, к концу второго месяца был значительно выше в группах, получавших 192 и 384 мг инъекционного налтрексона (60 и 68% соответственно - по сравнению с 39% в группе плацебо). Такой показатель, как среднее количество дней трезвости, носил дозозависимый характер: в группе плацебо он составил 27 дней, в группе, получавшей 192 мг Депо-налтрекса, - 36 дней, а в группе, получавшей 384 мг – 48 дней. Средний процент отрицательных анализов мочи на наличие опиоидов был наименьшим в группе плацебо (25,3%) и наибольшим в группе налтрексона 384 мг (61,9%). Однако при повторной статистической обработке данных без учета пропущенных анализов мочи как положительных, значимых отличий

между группами по проценту отрицательных тестов мочи на опиоиды обнаружено не было. Ограничением данной работы является относительно небольшое число участников, в силу чего исследование рассматривается как пилотное, а его результаты – как предварительные [Крупницкий Е.М., Блохина Е.А., 2010].

В России проведено широкомасштабное исследование эффективности инъекционной депо-формы налтрексона (НИН). Результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого мультицентрового клинического исследования (фаза III), в котором приняло участие 250 больных опиоидной наркоманией, получавших в течение 6 месяцев НИН или плацебо, показали, что количество отрицательных анализов мочи на наличие опиоидов было значимо выше у пациентов, ежемесячно получавших НИН, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо [Крупницкий Е.М., Блохина Е.А., 2010; Krupitsky E.M. et al., 2011]. Данные, полученные с помощью intent-to-treat анализа, позволили установить, что медиана процента участников с отрицательным анализом мочи на наличие опиоидов в группе НИН составила 90%, что почти в три раза выше, чем в контрольной группе ($p < 0,0002$). Согласно протоколу исследования, этот показатель является основным критерием эффективности инъекционного налтрексона длительного действия. Дополнительные показатели также убедительно подтвердили высокую эффективность НИН. В частности, анализ выживаемости Каплана-Мейера продемонстрировал значимые различия между НИН и плацебо по показателю удержания больных в программе лечения, которое было существенно выше в группе НИН. Среди больных, получавших НИН, значимо большая часть завершила программу лечения (67 человек, или 53%) – в сравнении с плацебо (47 больных, 38%; $p = 0,017$). Частота восстановления физической зависимости от опиоидов, диагностируемая с помощью налоксоновой пробы, в группе НИН была существенно меньшей, чем в плацебо ($p < 0,0001$). Кроме того, НИН

обуславливал быстрое и статистически значимое купирование интенсивности патологического влечения к опиоидам, которое на протяжении 8-24 недель терапии оставалось значимо ниже, чем в плацебо [Крупницкий Е.М., Блохина Е.А., 2010; Krupitsky E.M. et al., 2011]. Эти результаты послужили основанием для регистрации НИИ для лечения СЗО.

В статье Dunbar и соавторов [Dunbar J.L. et al., 2007], посвященной фармакокинетике инъекционных форм налтрексона, упоминаются два клинических исследования, проведенных компанией Alkermes, Inc. Фаза II клинического исследования, проведенного на здоровых волонтерах и на наркозависимых (n=25) с использованием одной дозы НИИ, и фаза III двойного слепого клинического исследования, направленного на изучение безопасности инъекционной формы налтрексона в дозе 380 мг по сравнению с пероральной формой (50 мг) на алкоголь-зависимых и наркозависимых участниках (n=367) [Крупницкий Е.М., Блохина Е.А., 2010]. Результаты данных работ не опубликованы. Вместе с тем, в литературе описан клинический случай, произошедший с 17-летней девушкой, получавшей НИИ в рамках терапии СЗО. Внутримышечное введение третьей ежемесячной дозы препарата преципитировало опиоидный абстинентный синдром, так как за неделю до инъекции пациентка принимала опиоидный анагетик оксикодон, вызвавший легкую опииную интоксикацию [Крупницкий Е.М., Блохина Е.А., 2010; Fishman M., 2008]. Данный случай свидетельствует о возможности преодоления блокады опиоидных рецепторов, вызванной НИИ, при приеме высокоафинных лигандов опиоидных рецепторов ближе к окончанию срока действия препарата (1 месяц) [Крупницкий Е.М., Блохина Е.А., 2010].

Подводя итоги всего вышеизложенного, следует отметить, что налтрексон в инъекционной пролонгированной форме существенно превосходит по эффективности плацебо, однако эффективность его в

сравнении с налтрексоном в пероральной форме на настоящий момент не исследовалась.

По данным литературы, налтрексон в пролонгированных инъекционных формах вызывают мало побочных эффектов [Крупницкий Е.М., Блохина Е.А., 2010; Lee J.D. et al., 2016, 2015; Brewer C., 2003]. В описанном выше исследовании терапии СЗО с использованием НИН данный препарат хорошо переносился: группы НИН и плацебо не различались значимо по частоте побочных эффектов, причем выраженных побочных эффектов в данном исследовании вообще зарегистрировано не было. Ни один больной в группе НИН не прекратил участие в программе лечения из-за развития побочных эффектов. Наиболее частыми побочными эффектами были назофарингит и бессонница, которые скорее можно рассматривать как остаточные проявления опиоидного абстинентного синдрома. Следует, однако, иметь в виду, что клиническое применение инъекционных форм налтрексона (как и любых других форм этого препарата) требует квалифицированного врачебного подхода. Дело в том, что при попытке пациента преодолеть блокаду опиоидных рецепторов, вызванную пролонгированной формой налтрексона, с помощью больших доз героина, возникает риск развития передозировки, особенно в период, когда уровень налтрексона в плазме начинает снижаться (т.е. ближе к концу месячного срока действия) [Крупницкий Е.М., Блохина Е.А., 2010; Simpson S.H. et al., 2006; Krampe H. et al., 2006; Revill J., 2008; Cooney N.L. et al., 1997]. Данное опасение представляется вполне обоснованным в контексте описанного выше клинического случая преодоления блокады, обусловленной введением НИН, с помощью оксикодона [Fishman M., 2008]. Вместе с тем, следует отметить, что риск развития передозировки связан отнюдь не с терапией налтрексоном (независимо от его лекарственной формы) как таковой, а со снижением толерантности к опиоидам, обусловленным детоксикацией и периодом

абстиненции (воздержания), необходимыми для начала терапии налтрексоном.

Кроме того, выказывалось определенное беспокойство о возможном увеличении потребления других видов наркотиков, не оказывающих действия на опиоидные рецепторы, при лечении опиоидной наркомании налтрексоном. И хотя недавние исследования пероральной и имплантируемой форм налтрексона не подтвердили данное мнение [Крупницкий Е.М., Блохина Е.А., 2010; Krupitsky E., Zvartau E.E., Woody G., 2009; Krupitsky E.M. et al., 2006], тем не менее, для окончательного ответа на этот вопрос необходимо также тщательное изучение возможных изменений количества и паттерна потребления неопиоидных наркотиков в процессе лечения СЗО инъекционным налтрексоном.

Следует упомянуть о возможности развития специфических для инъекционной формы налтрексона побочных эффектов - реакции тканей в месте введения препарата (уплотнение, покраснение, болезненность). Так, в фармакокинетическом исследовании с использованием НИИ у трех пациентов из 42 наблюдалось развитие напряжения и уплотнения в месте инъекции в период с 2 по 23 дни после введения пролонгированной формы налтрексона. Однако данные реакции были расценены как клинически не значимые [Крупницкий Е.М., Блохина Е.А., 2010; Krupitsky E., Zvartau E.E., Woody G., 2009]. Процент местных реакций в наиболее репрезентативном российском исследовании НИИ, включавшем 250 больных опиоидной наркоманией, также был весьма невелик [Крупницкий Е.М., Блохина Е.А., 2010; Krupitsky E.M. et al., 2011].

Возможность нарушения функций печени вследствие терапии налтрексоном также вызывала определенные опасения, особенно ввиду того, что в ранних исследованиях, выполненных в 80-е годы прошлого века, в которых использовались большие дозы налтрексона для лечения ожирения, сообщалось об умеренной гепатотоксичности данного препарата.

Необходимо также учитывать, что у пациентов с наркотической зависимостью высокая частота инфицированности гепатитами В и С, что тоже может обусловить нарушение функций печени. Однако последние данные, полученные в ходе нескольких клинических исследований, в том числе с участием пациентов с серьезными печеночными нарушениями, не выявили значимых изменений функции печени вследствие терапии какой-либо из лекарственных форм налтрексона [Крупницкий Е.М., Блохина Е.А., 2010; Comer S.D. et al., 2006; Dunbar J.L. et al., 2006, 2007; Krupitsky E.M. et al., 2006, 2011; McDonald R. et al., 2016].

В целом, подводя итог исследованиям инъекционных пролонгов налтрексона, следует отметить, что на сегодняшний день на рынке имеется только один из них, зарегистрированный под торговым названием – Вивитрол [Крупницкий Е.М., Блохина Е.А., 2010]. Хотя основным показанием к применению Вивитрола является зависимость от алкоголя, лечение Вивитролом характеризуется хорошей переносимостью, а также значительно снижает частоту рецидивов зависимости у больных.

1.4. Фармакогенетика синдрома зависимости от опиоидов

Генетическое разнообразие популяции обеспечивается за счет полиморфных вариантов генов человека - однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) и других вариантов мутаций (делеций, дупликаций, повторяющихся последовательностей нуклеотидов) [Крупницкий Е.М. и соавт., 2018]. Ряд полиморфных вариантов кодируют измененный продукт, другие, как предполагают, могут оказывать влияние на экспрессию генов. Частота встречаемости некоторых полиморфизмов в популяции достаточно высока, что позволяет предполагать их роль в развитии многих заболеваний, в том числе и синдрома зависимости [Крупницкий Е.М. и соавт., 2018]. Эффективность терапии таких заболеваний также может зависеть от тех или

иных полиморфизмов в одном или нескольких генах и их сочетаний [Крупницкий Е.М. и соавт., 2018].

1.4.1. Генопрофиль опиоидной наркомании

Исследования генопрофиля синдрома зависимости ведутся уже более 30 лет. Необходимость этого рода исследований связана в первую очередь с высокой частотой развития СЗО при длительном приеме наркотических анальгетиков для купирования хронического болевого синдрома [Vowles K.E. et al., 2015; Smith S.M. et al., 2013; O'Connor A.B. et al., 2013; Comer S.D. et al., 2012; Cheatle M., 2016; Degenhardt L. et al., 2014]. Эпидемиологические данные, полученные в США, свидетельствуют о более высоком риске развития СЗО у людей молодого возраста, европеоидной расы, мужского пола с низким уровнем образования и с отягощенной наследственностью в отношении употребления наркотиков, алкоголя или курения [Grant B.F. et al., 2016; Wilkerson R.G. et al., 2016]. При этом статистика летальных исходов, связанных с немедицинским использованием наркотических анальгетиков, несколько отличается и показывает, что это чаще всего больные в возрасте от 45 до 54 лет [Centers for Disease Control and Prevention, 2011].

Исследования, проведенные на близнецах, говорят о том, что предрасположенность к развитию зависимости во многом обусловлена генетическими факторами. Так, например, Tsuang и соавторы показали, что предрасположенность к развитию специфической зависимости от опиоидов на 38% связана с генетической вариабельностью [Tsuang M.T. et al., 1998; Combaluzier S. et al., 2009]. Kendler и коллеги изучали факторы, влияющие на появление фенотипа СЗО [Kendler K.S. et al., 2003]. В исследование было включено 1200 пар близнецов-мужчин, генетическая предрасположенность к развитию зависимости от опиоидов составила 48%. Полученные данные совпадали с результатами статистического моделирования вероятности опиоидной зависимости [Kendler K.S. et al., 2003].

Полногеномный поиск ассоциаций (ППА) это разновидность генетических исследований, позволяющая ответить на вопрос наличия связи между геномными вариантами и фенотипическими признаками. Основная цель полногеномного поиска ассоциаций заключается в определении генетических факторов риска, позволяющих дать обоснованный прогноз о предрасположенности к тому или иному заболеванию, а также в выявлении биологических основ восприимчивости к болезни для разработки новых стратегий профилактики и лечения [Кибитов А.О., 2013]. В исследованиях такого типа обычно сравнивают геномы группы больных людей, имеющих разные фенотипы, с геномами контрольной группы, включающей в себя аналогичных по возрасту, полу и другим признакам здоровых людей.

В области наркологии опубликовано несколько масштабных ППА, в основном проведенных в США [Levrano O. et al., 2008; Xu K. et al., 2013; Ray L.A., Hutchison K.E., 2007; Tidey J.W., 2008]. Так в исследовании Gelernter и соавторов были изучены три популяции больных с СЗО, находящихся на амбулаторном лечении [Gelernter J. et al., 2014], включая 5432 афроамериканца и 6788 европейцев. У всех участников была диагностирована зависимость от опиоидов в соответствии с критериями DSM-V. Статистический анализ данных был проведен с учетом этнической принадлежности больных. Небольшая, но значимая ассоциация была показана с однонуклеотидным полиморфизмом (ОНП) генов, кодирующих субъединицы калиевых и кальциевых ионных каналов. В частности, наиболее статистически значимая взаимосвязь была обнаружена с локусами, содержащими ОНП, кодирующими такие субъединицы калиевых ионных каналов как *KCNK1* (подсемейство С тип 1 калиевых ионных каналов) и *KCNK2* (модификатор калиевых ионных каналов подсемейства G типа 2). Эти результаты имеют большое значение, поскольку активация мю-опиоидных рецепторов происходит за счет открытия калиевых ионных каналов [Berrettini W., 2017]. Кроме того, в патологический процесс

вовлечены ионы кальция, за счет которых происходит длительное потенцирование передачи нервного импульса.

В исследовании Nelson и соавторов [2016], проведенном на австралийской когорте больных с синдромом зависимости от опиоидов, были подтверждены результаты, полученные американскими коллегами. В частности, для нескольких ОНП была выявлена ассоциация с геном *CNIH3*, кодирующим один из белков *AMPA* рецепторов. А аллель А субъединицы rs10799590 одного из наиболее известных ОНП обладала протективным действием в отношении развития зависимости от опиоидов ($P=4,30 \times 10^{-9}$; $OR=0,64$). Белок *CNIH3* является вспомогательным белком рецепторов α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолепропионовой кислоты (*AMPA*), и существуют доказательства, что этот подтип рецепторов играет ключевую роль в развитии синдрома зависимости от опиоидов [Van den Oever M.C. et al., 2008; Cai Y.Q. et al., 2013]. Полученные результаты имеют большое значение, так как аллель А субъединицы rs10799590 связана с процессами реагирования на угрожающие стимулы и более низкой вероятностью фенотипического проявления психических расстройств [Plichta M.M. et al., 2014]. Кроме того, rs1079959 является мозговым фактором транскрипции, регулирующим нейрональную ГАМК-ергическую дифференциацию в среднем мозге [Colantuoni C. et al., 2011].

Hancock и соавторы [2015] применили альтернативный подход при изучении ОНП. В частности, было проведено посмертное исследование ткани мозга взятой из префронтальной зоны коры у более 100 представителей европеоидной расы и 100 негроидной расы. Предметом изучения стал процесс экспрессии локуса генов, кодирующих мю-опиоидный рецептор (*OPRM1*) в человеческой хромосоме. Эти ОНП отвечают за уровень матричной РНК *OPRM1* в префронтальной коре и были изучены как фактор риска для формирования синдрома зависимости от ПАВ. Так, при сравнительном анализе когорты больных с СЗО и здоровых людей, было

показано, что носители аллели С ОНП rs3778150 имеют значимо более высокий риск развития заболевания ($OR=1,3$; $P=4,3 \times 10^{-8}$). Особенный интерес представляет наиболее распространенный функциональный ОНП *OPRM1* A/G (rs1799971; А – кодирует дикий тип аспарагиновой аллели; G – кодирует аспартатную аллель). Было показано, что гаплотип, содержащий С аллель rs3778150 и А аллель rs1799971 связан с развитием синдрома зависимости от опиоидов [Hancock D.V. et al., 2015]. Полученные результаты позволяют расширить представление о роли ОНП rs1799971 в формировании зависимости [Schwantes-An T.H. et al., 2016; Haerian B.S., Haerian M.S., 2017].

Вариация числа копий генов (ВЧК) - это вид генетического полиморфизма, возникающий в результате несбалансированных хромосомных перестроек, таких как делеции и дупликации. ВЧК часто связывают с развитием психиатрической патологии, в частности, шизофренией и аутизмом. Ученые из Йельского университета провели сравнительное исследование ВЧК [Li D. et al., 2015] у 1601 больного с СЗО и 3551 здорового добровольца без психиатрических заболеваний. Полученные данные говорят о протективном действии делеции в хромосоме 18 ($P=2,2 \times 10^{-8}$; $OR=0,64$), а также о повышенном риске развития заболевания в случае дупликации в хромосоме 1, затрагивающей гены *LCE3B* (late cornified envelope 3B) и *LCE3C* (late cornified envelope 3C) [Li D. et al, 2015]. Делеции этих двух генов связывают с развитием различных аутоиммунных заболеваний [de Cid R. et al., 2009; Docampo E. et al., 2010; Lu N. et al., 2011; Shen S. et al., 2015].

Накопленные на сегодняшний день научные знания говорят о том, что генетические факторы риска развития СЗО многообразны и включают в себя большое число различных генов и их ОНП [Wang S-C. et al., 2012; Collier J.K. et al., 2011; Martell V.A. et al., 2005; Berrettini W., 2017]. Для выявления генетических маркеров предрасположенности к развитию зависимости необходимо проведение дальнейших исследований.

1.4.2. Использование фармакогенетического подхода при лечении СЗО

Изучение генетики СЗО в основном сфокусировано на опиоидной рецепторной системе, которая является мишенью действия опиоидов и героина в частности [Johnson M., 2011; Haile C.N. et al., 2012]. In vivo героин превращается в морфин и активирует опиоидные рецепторы (μ , δ , κ) [Johnson M., 2011; Kreek M.J. et al., 2002, 2005]. Опиоидная рецепторная система вовлечена в такие физиологические процессы как боль, ноцицепция, подкрепление, иммунный ответ, пищеварение и стресс [Haile C.N. et al., 2012; Kreek M.J. et al., 2002, 2005]. Мю-опиоидные рецепторы первого типа (*OPRM1*) опосредуют основные опиоидергические эффекты [Ravindranathan A. et al., 2009; Kreek M.J. et al., 2002, 2005]. Они являются мишенью действия эндогенных опиоидных пептидов, таких как β -эндорфин и энкефалин [Beyer A. et al., 2004], а также μ -опиоидного антагониста налтрексона [Volpicelli J.R. et al., 1992], агониста метадона [Dole V.P., Nyswander M., 1965] и парциального антагониста бупренорфина [Kreek M.J. et al., 2002]. C.N. Haile и соавторы [2012] показали, что физиологические и субъективные эффекты опиоидов связаны с повышенным высвобождением β -эндорфина [Nielsen D.A. et al., 2011].

Мю-опиоидные рецепторы широко распространены в головном мозге [Benyhe S. et al., 1985; Chen L.S. et al., 1993; Delfs C.L. et al., 1994] и относятся к мембранным рецепторам, сопряженным с G белком [Waldhoer M., Bartlett S.E., Whistler J.L., 2004]. На сегодняшний день секвенировано более 300 генетических вариантов данного рецептора [Hoehle M.R. et al., 2000; Ikeda M.R. et al., 2005]. ОНП A118G гена *OPRM1* является наиболее распространенным полиморфизмом в человеческой популяции [Bergen A.W. et al., 1997; Glatt S.J. et al., 2007; Gscheidel N. et al., 2000].

Полиморфизм, кодирующий замещение аминокислоты аспарагина в позиции 40 на аспарат (Asn40Asp), связан с функциональными изменениями *OPRM1* [Кибитов А.О. и соавт., 2016, 2017]. C. Bond и соавторы [1998]

показали, что у больных с мутацией Asp40 β -эндорфин имеет более высокую аффинность к рецепторам, чем у больных с ОНП Asn40 [Befort K. et al., 2001; Bond C. et al., 1997; Presciuttini S. et al., 2018; Kroslak T. et al., 2007]. Более того, последующая активация G-протеин ассоциированных калиевых каналов происходит быстрее у носителей аллели Asp40 по сравнению с носителями аллели Asn40 [Befort K. et al., 2001; Bond C. et al., 1997; Presciuttini S. et al., 2018]. Однако, в более поздних исследованиях данные о повышенной аффинности β -эндорфина у носителей определенного варианта гена опиоидного рецептора не были подтверждены [Zhang D. et al., 2005]. В опубликованном недавно мета-анализе сообщалось, что существующие данные не позволяют говорить о том, что риск развития наркомании связан с наличием определенного ОНП гена *OPRM1* (Asn40Asp) [Arias A. et al., 2006], хотя в других исследованиях было показано, что данный ОНП может влиять на ответ на терапию налтрексоном у больных с синдромом зависимости от алкоголя [Oroszi G. et al., 2009].

Влияние генетической вариабельности на течение заболевания при СЗО было изучено в большом количестве исследований [Tan E.C. et al., 2003; Clarke T-K. et al., 2013; Arias A.J. et al., 2008; Ramchandani V.A., 2011]. В одной из работ был проведен анализ влияния гена дофаминового рецептора (*DRD4*) полиморфизм 48-bp VNTR (повторы 2, 4 и 7) на индуцированное влечение к употреблению опиоидов у 420 больных с синдромом зависимости от героина [Shao C. et al., 2006]. Этот полиморфизм был выбран на основании существующих данных о его связи с синдромом зависимости [Benjamin J. et al., 1996] и функциональности [Asghari V. et al., 1995; Van Tol H.H. et al., 1992]. После предъявления нейтральных и ассоциированных с героином стимулов (шприцы, иглы, ложка), участникам предлагали заполнить Шкалу влечения к наркотику, состоящую из 5 вопросов. У больных носителей аллели VNTR 7 *DRD4* уровень индуцированного влечения был значимо выше, чем у больных без этой аллели. Аналогичное исследование

продемонстрировало статистически значимо более высокий уровень влечения к героину у участников, носителей аллели *TaqI* A1 (генотипы A1/A1 и A1/A2) по сравнению с гомозиготами A2 [Li M. et al., 2006]. Эти генетические варианты рассматривались, как потенциальные факторы риска в отношении влечения к употреблению наркотика и последующего рецидива зависимости. Следует отметить, что по данным других исследователей связь аллели VNTR *DRD4* с реакцией на стимулы, ассоциированные с действием наркотика, не подтвердилась [Mackillop J. et al., 2007; van den Wildenberg E. et al., 2007].

Было изучено влияние полиморфизмов гена, кодирующего опиоидный рецептор, на реакцию человека на первое употребление наркотика из группы опиоидов. В одной из таких работ исследовали связь нескольких генетических вариантов опиоидного рецептора *OPRM1* с положительной или отрицательной реакцией на первое введение героина [Zhang D. et al., 2007]. Больные, употреблявшие героин (n=336), были разделены на две группы (положительную и отрицательную) в зависимости от ретроспективных данных об их реакции на первое употребление героина. Был проведен поиск ассоциаций между этими группами и девятью ОНП *OPRM1*. Была выявлена связь между положительной реакцией на употребление наркотика и тремя ОНП *OPRM1* (rs696522, rs1381376, и rs3778151). Следует отметить, что ни одна из обнаруженных ассоциаций не является функциональной, что говорит о необходимости продолжения поиска в данном направлении.

Несколько исследований было проведено с целью изучения связи между генетическими вариантами и исходами лечения СЗО [Ball J.C., Corty E., 1988; Joseph H. et al., 2000; Mattick R.P. et al., 2008]. Lawford и соавторы опубликовали работу, в которой сообщалось об увеличении более чем в четыре раза частоты встречаемости аллели A1 *TaqI* среди больных с СЗО плохо отвечающих на терапию метадоном, по сравнению с больными с успешным исходом лечения [Lawford B.R. et al., 2000]. Однако, в более

поздних исследованиях связь аллели A1 *Taq1* с эффективностью терапии опиоидными агонистами не была выявлена [Barratt D.T. et al., 2006]. В частности, среди больных, получавших лечение метадоном или бупренорфином (N=116) не было обнаружено ассоциации между частотой встречаемости аллели A1 и исходами терапии. Интересным наблюдением стало то, что у носителей аллели A1, с успешным исходом лечения метадоном, тяжесть синдрома отмены опиоидов была значимо ниже. В аналогичном исследовании Cretton и соавторов, проведенном на 238 больных, получающих длительную терапию метадоном, также не было выявлено ассоциации между наличием аллели A1 *Taq1* и исходом лечения [Crettol S. et al., 2008]. Для оценки исхода терапии были использованы следующие параметры: употребление героина или кокаина, наличие симптомов абстинентного синдрома, приверженность программе лечения, предполагающей ежедневные визиты в клинику. Кроме того, не было выявлено влияния на результат лечения наиболее распространенного ОНП гена *D1* дофаминового рецептора (Ddel, -48A>G) и гена мю подтипа опиоидного рецептора Asn40Asp (A118G), однако, был обнаружен эффект полиморфизма C957T гена дофаминового рецептора типа 2. Так, больные носители генотипа C/C чаще не отвечали на терапию метадоном.

В более поздних работах было изучено влияние аллелей гена мю опиоидного рецептора 1 типа (*OPRM1*) и других генов, влияющих на фармакодинамику метадона, на ответ на терапию [Fonseca F. et al., 2010; Filliol D. et al., 2000]. Внимание ученых привлекли гены, кодирующие метаботропные глутаматные рецепторы (*GRM6*, *GRM8*), фермент фототиазу криптохрома 1 (*CRY1*) и фактор транскрипции миокардин (*MYOCD*), потенциально связанные с риском развития опиоидной зависимости [Neilsen D. et al., 2008; Nelson E.C. et al., 2014]. 116 больных с СЗО были разделены на респондеров и нон-респондеров в зависимости от результата теста мочи на наркотики. У участников, носителей генотипа AA гена *CRY1* (rs1861591),

риск оказаться в группе нон-респондеров был выше. У больных, носителей аллели А *MYOCD* (rs1714984) аналогичный риск был выше только в случае, если они также были носителями генотипа АG гена *GRM6* (rs953741).

С целью изучения фармакогенетического аспекта фармакокинетики метадона было проведено масштабное клиническое исследование, участниками которого стали 312 больных с СЗО [Hung C.C. et al., 2011]. Особое внимание в этой работе было уделено нескольким ОНП (*G516T*, *A785G*) в *CYP2B6*, кодирующим печеночный фермент, отвечающий за метаболизм данного лекарственного средства и определяющий концентрацию метадона в плазме крови [Crettol S. et al., 2006]. Также объектом изучения стали распространенный ОНП (*C3435T*) полиморфного гена *ABCB1* (rs1045642), который по предварительным данным связан с тяжестью заболевания и ответом на терапию [Coller J.K. et al., 2006; Levran O. et al., 2008], а также ОНП А118G, кодирующий мю-опиоидный рецептор (*OPRM1*). Некоторые исследователи оценивали ОНП ассоциированные с экспрессией генов D2 рецепторов, в частности *DRD2 C957T*, *DRD2 C939T*, *DRD2 A214G*, *ANKK1 C2137T* [Crettol S. et al., 2008; Doehring A. et al., 2009; Lawford B.R. et al., 2000; Nitsche J.F., 2002]. Было показано, что носителям варианта аллели гена *ABCB1* 3435C>T и аллели *CYP2B6* 516G>T требуется более высокая доза метадона для достижения терапевтического эффекта по сравнению с не носителями. И наоборот, носителям аллелей *DRD2* -214A>G и 939C>T требуются более низкие дозы препарата [Hung C.C. et al., 2011; Levran O. et al., 2013; Barratt D.T. et al., 2012]. Тем не менее, недавний мета-анализ статей, посвященных исследованиям генов *ABCB1* и *CYP2B6* не выявил эффекта аллельных вариаций на эффективность терапии метадоном [Dennis B.V. et al., 2014; Gupta A. et al., 2010]. Однако, при анализе было обнаружено статистически значимое влияние гаплотипа *CYP2B6**6 на метаболизм метадона, у гомозигот *6 метаболизм был значимо медленнее.

Несмотря на то, что генетические вариации в отношении *OPRM1* хорошо изучены, гены, кодирующие другие опиоидные рецепторы (например, *OPRD1*) также могут быть связаны с риском развития опиоидной зависимости [Mayer P. et al., 1997; Zhang D. et al., 2008; Crist R.C., Berrettini W.H., 2014; Ray L.A., Hutchison K.E., 2004]. В одном из таких исследований был проведен анализ ответа больных на терапию в зависимости от генетических вариантов дельта-опиоидных рецепторов (*OPRD1*). 643 больных с СЗО были рандомизированы в две группы: 24 недельный курс терапии бупренорфином/наллоксоном или поддерживающая терапия метадоном [Crist R.C. et al., 2013]. В качестве показателя эффективности терапии был выбран результат еженедельного анализа мочи на содержание опиоидов. Пациенты были генотипированы по шести ОНП *OPRD1*. Среди участников негроидной расы (N=77) ОНП *OPRD1* (rs678849) являлся предиктором исхода лечения не зависимо от группы рандомизации. Вероятность положительного результата теста мочи у больных с генотипом С/С, получавших терапию метадоном, была ниже, чем у носителей аллели Т (генотипы С/Т и Т/Т). Противоположный результат был получен в группе бупренорфина/наллоксона. У больных с генотипом С/С в моче чаще выявлялись опиоиды, чем у носителей Т аллели. Выявленные данные оставляют открытым вопрос о влиянии ОНП на транскрипцию дельта рецептора или на его функцию. Можно предположить, что данный ОНП оказывает прямое действие на фармакокинетику лекарственных препаратов или влияет на их связывание с рецепторами [Tejeda H.A. et al., 2012; Unterwald E.M. et al., 2004].

В другой работе ученые показали, что два ОНП *OPRD1* (rs581111 and rs529520) могут служить предикторами ответа на терапию бупренорфином [McLaughlin J.P. et al., 2003; Xuei X. et al., 2006; Wang S-C. et al., 2014]. Однако, данный эффект был обнаружен только у женщин. У больных женского пола с генотипом АА или АG по rs581111 исход лечения был

значимо хуже по сравнению с женщинами с генотипом GG, также как и у женщин с генотипом AA по rs529520 AA по сравнению с женщинами носителями генотипа CC [Clarke T.K. et al., 2014; Jones J.D., Comer S.D., 2015]. Проведенные исследования показывают необходимость дальнейшего изучения фармакогенетического аспекта СЗО и возможностей персонализации терапии.

1.4.3. Использование фармакогенетического подхода при лечении налтрексоном.

Большая часть исследований, посвященных фармакогенетике налтрексона, была проведена с участием больных с синдромом зависимости от алкоголя [Heilig M. et al., 2011; Li Z., Zhang H., 2013]. Вероятно, это связано с тем, что препараты этой группы не оказывают прямого влияния на метаболизм алкоголя или его подкрепляющие свойства, кроме того, в клинической практике налтрексон обладает низкой или умеренной эффективностью в отношении терапии алкоголизма. Тем не менее, было показано, что налтрексон снижает высвобождение дофамина в стриатуме и блокирует подкрепляющее действие психоактивных веществ [Drobes D.J. et al., 2004, 2003; Kiefer F. et al., 2003; Anton R.F. et al., 2004]. Кроме того, он стимулирует синтез проопиомеланокортина и кортизола, тем самым активируя гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему. Следует отметить, что по экспериментальным данным повышенный уровень кортизола связан со снижением влечения к употреблению алкоголя [O'Malley S.S. et al., 2002].

При изучении фармакогенетики налтрексона основное внимание было уделено вариантам генов мю-опиоидных рецепторов (*OPRM1*). David Oslin и коллеги [2003] получили результаты, свидетельствующие о том, что аллель Asp40 гена Asn40Asp, кодирующего ОНП A118G является предиктором плохого ответа на терапию у больных, получающих налтрексон по

сравнению с группой плацебо. Во вторичный анализ были включены данные 141 больного с синдромом зависимости от алкоголя из трех плацебо контролируемых исследований. Было обнаружено, что у больных, получавших терапию налтрексоном, вероятность срыва и рецидива зависимости была ниже, если они являлись гетерозиготами по аллели Asp40 по сравнению в гомозиготами Asn40. В группе плацебо зависимости эффекта от генотипа выявлено не было.

В более поздней работе американских исследователей COMBINE была подтверждена зависимость ответа на терапию от ОНП Asn40Asp [Anton R.F. et al., 2006]. В анализ были включены 604 больных с зависимостью от алкоголя, получавших лечение налтрексоном (100 мг/сутки). Было выявлено, что у носителей аллели Asp40 процент дней трезвости был выше, а количество дней тяжелого пьянства ниже по сравнению с гомозиготами по аллели Asn40 и группой плацебо [Anton R.F. et al., 2008].

Изучение генетических особенностей больных, отвечающих на терапию налтрексоном было продолжено Kim и коллегами. В рандомизированном неконтролируемом исследовании, проведенном с участием больных с синдромом зависимости от алкоголя, получающих фармакотерапию налтрексоном 50 мг/сутки, было показано, что у носителей 1 или 2 копий аллели Asp40 период трезвости был более продолжительным по сравнению с гомозиготами по аллели Asn40 риск рецидива у которых был в 10,6 раз выше [Kim H.K. et al., 2009]. Несмотря на большую разницу в отношении риска рецидива зависимости, данный эффект не был статистически значимым, вероятно из-за недостаточного размера выборки (n=66). Последующее исследование данного ОНП показало, что среди 112 больных алкоголизмом у носителей G-аллели (Asp40-аллель), получавших налтрексон в дозе 100 мг/сутки, количество дней нетяжелого пьянства было больше, чем у больных из группы плацебо и у гомозигот аллели A [Chen L.S. et al., 2013]. В работе Kranzler и соавторов [2013], проведенной на 158

больных злоупотребляющих алкоголем, налтрексон (50 мг/сутки) был более эффективен, чем плацебо в отношении количества дней употребления спиртных напитков в ночное время, данный эффект наблюдался у больных носителей аллели Asp40.

Несколько полиморфизмов генов дельта и каппа опиоидных рецепторов (*OPRD1* и *OPRK1*, соответственно) также могут обуславливать фармакологические эффекты налтрексона. В лабораторном исследовании 40 больным, злоупотребляющим алкоголем, внутривенно вводили спиртовой раствор (целевая концентрация алкоголя в головном мозге: 0,02, 0,04 и 0,06 г/дл) спустя три дня после приема плацебо или налтрексона (50 мг/сутки) [Ashenhurst J.R. et al., 2012]. При проведении статистического анализа было выявлено значимое взаимодействие генотипа и группы лечения. Так в группе налтрексона у гомозигот по аллели Т ОНП *OPRK1* rs997917 алкоголь-индуцированная седация была менее выражена, чем у носителей аллели С. Кроме того, носители аллели А *OPRD1* ОНП rs4654327 в меньшей степени испытывали влечение при предъявлении стимулов, ассоциированных с алкоголем, чем гомозиготы по аллели G. В похожем лабораторном исследовании, проведенном на больных азиатского происхождения (n=35), где им было предложено оценить свое желание выпить после внутривенного введения спиртового раствора (целевая концентрация алкоголя в головном мозге: 0,02, 0,04 и 0,06 г/дл), у носителей аллели Asp40, получавших налтрексон, влечение было менее выражено, чем в группе плацебо [Ray L.A. et al., 2012; Vujarski S. et al., 2012]. В еще одном фармакогенетическом исследовании 40 больным, злоупотребляющим алкоголем, после 6 дней терапии налтрексоном или плацебо были предложены алкогольные напитки (в эквиваленте 12 г. этанола для мужчин и 10,4 г. для женщин) [Setiawan E. et al., 2011]. Несмотря на то, что налтрексон не оказывал влияния на подкрепляющие свойства алкоголя, у носителей аллели Asp40 алкоголь-индуцированная эйфория была менее выражена, чем у других участников.

По контрасту с предыдущими исследованиями, несколько ученых не обнаружили связи генотипа с эффективностью налтрексона [Блохина, Е.А. и соавт., 2015; Палаткин В.Я. и др., 2016, 2017]. Вторичный анализ данных не выявил зависимости ответа на терапию налтрексоном от полиморфизма генов *OPRM1*, *OPRD1* и *OPRK1* [Gelernter J. et al., 2007; Krystal J.H. et al., 2001; Jones J.D. et al., 2015]. Так, например, в лабораторном исследовании McGeary и соавторов [2006] налтрексон в дозе 50 мг/сутки в течение 10 дней усиливал влечение к употреблению алкоголя у носителей аллели Asp40 и не влиял на влечение у гомозигот Asn40 [McGeary J.E. et al., 2006]. Мета-анализ данных исследований с участием больных с синдромом зависимости от алкоголя показал, что у половины носителей аллели Asp40 вероятность рецидива в группе налтрексона аналогична таковой в группе плацебо [Chamorro A.J. et al., 2012]. В первом проспективном исследовании ОНП Asn40Asp, проведенном в 2014 году, 221 больной алкогольной зависимостью был рандомизирован со стратификацией по генотипу [Oslin D. et al., 2015]. Примечательно, что по результатам проекта влияния налтрексона и/или ОНП Asn40Asp на первичный показатель эффективности терапии, в качестве которого был выбран риск рецидива зависимости, не было обнаружено. Более того, даже совместное влияние этих факторов на вторичные показатели эффективности не было выявлено.

Единственное исследование, направленное на изучение фармакогенетики налтрексона при СЗО было проведено Al-Eitan и соавторами [2012]. Целью данного исследования был поиск полиморфизмов гена *OPRM1* влияющих на ответ на терапию пероральным налтрексоном. 183 больных с диагнозом СЗО по критериям DSM-IV прошли 8-недельный курс фармакотерапии в реабилитационном центре в Иордании. Все участники были генотипированы по 22 ОНП гена мю-опиоидного рецептора типа 1. Были обнаружены статистически значимые различия в распределении пациентов по генотипу в подгруппах с хорошим, умеренным и плохим

ответом на терапию. Наиболее выраженные различия по распределению были выявлены в отношении двух генотипов rs6912029 [G-172T] и rs12205732 [G-1510A] ($P=0,05$, точный тест Фишера). Таким образом, впервые была показана ассоциация между ОНП гена *OPRM1* G-172T и G-1510A и ответом на лечение при СЗО. Данные генотипы чаще встречались у больных нон-респондеров в отношении терапии налтрексоном. Тем не менее, существующие на сегодняшний день данные не позволяют ответить на вопрос, возможно ли использование генетического подхода для улучшения результатов лечения больных с СЗО налтрексоном [Pal R. et al., 2015]. Необходимо проведение дальнейших фармакогенетических исследований, позволяющих персонализировать подход к лечению опиоидной зависимости.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. ИССЛЕДОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНАЦИИ НАЛТРЕКСОНА И ГУАНФАЦИНА ДЛЯ СТАБИЛИЗАЦИИ РЕМИССИИ У БОЛЬНЫХ С СЗО.

2.1.1. Дизайн исследования

Было проведено 24-недельное двойное слепое рандомизированное клиническое исследование с двойной маскировкой в параллельных группах, в котором пациенты получали фармакотерапию и консультирование в соответствии с исследуемой группой: 1) перорально налтрексон 50 мг/день + перорально гуанфацин 1 мг/день (Н+Г), 2) перорально налтрексон 50 мг/день + плацебо гуанфацина (Н+ГП), 3) плацебо налтрексона + гуанфацин 1 мг/день (НП+Г) или 4) плацебо налтрексона + плацебо гуанфацина (НП+ГП). Исследование было одобрено Этическим комитетом ПСПбГМУ им. И.П.Павлова.

2.1.2. Процедура набора исследуемой когорты

Исследование было проведено на базе Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова (ПСПбГМУ им. Павлова) и Ленинградского областного наркологического диспансера. Большинство участников исследования прошли детоксикацию в Городской наркологической больнице Санкт-Петербурга или в стационаре Ленинградского областного наркологического диспансера, и были направлены в исследовательские центры для включения в проект. Перед включением все участники подписали форму информированного согласия.

2.1.2.1. Критерии включения в исследование

Критерии включения в исследование: 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 теста 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; постоянное проживание в Санкт-Петербурге или Ленинградской области; наличие домашнего телефона для связи; отрицательный результат теста на беременность и согласие на использование надежных методов контрацепции (для женщин детородного возраста); отрицательный результат налоксоновой пробы.

2.1.2.2. Критерии невключения в исследование

Критерии невключения в исследование: 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); ожидание тюремного заключения; участие в другом клиническом исследовании или программе, направленной на лечение синдрома зависимости от опиоидов.

2.1.2.3. Критерии досрочного исключения из исследования

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 героина, им была проведена налоксоновая проба. Если результат пробы был отрицательным, данная ситуация расценивалась как срыв, но не рецидив, и проводимое лечение было продолжено.

2.1.2.4. Распределение участников по исследуемым группам

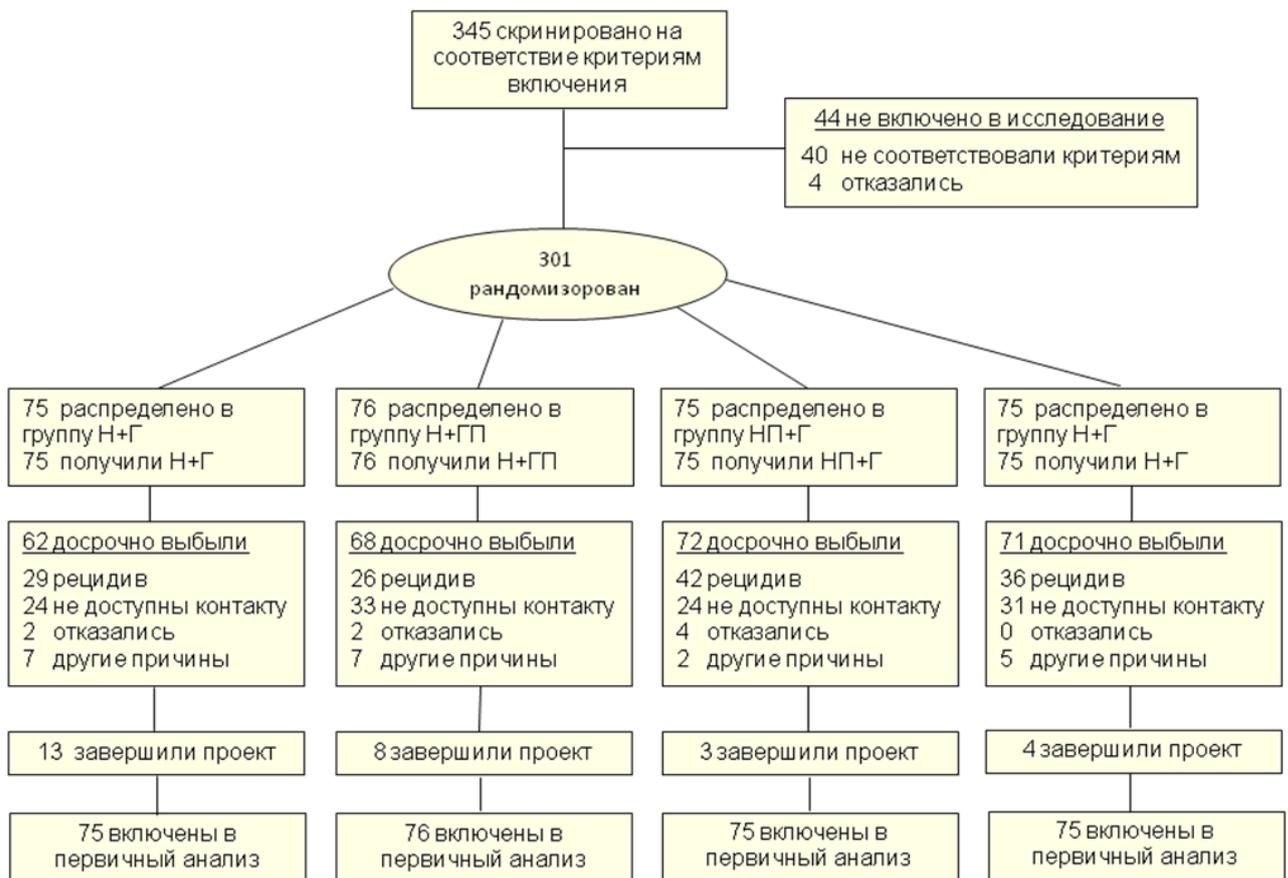


Рисунок 1 – Схема распределения участников по группам

2.1.3. Процедуры исследования

Скрининг больных был проведен в стационаре и включал в себя разъяснение сути проекта, подписание формы согласия на прохождение

скрининга, определение возможности участия в проекте, анализ мочи на наркотики и выдыхаемого воздуха на алкоголь. Больные, заинтересованные в участии и соответствующие критериям включения в день выписки были направлены в амбулаторный исследовательский центр. Больным, подходящим по критериям и продолжающим высказывать заинтересованность в участии, было предложено подписать документ об информированном согласии. Больные не соответствующие критериям включения, были направлены в стандартную программу амбулаторного лечения по месту жительства. Отобранным больным был проведен анализ мочи на опиоиды. При отрицательном результате, больному вводили 0,8 мг налоксона в/в медленно или в/м. При отсутствии симптомов абстинентного синдрома, налоксоновую пробу считали отрицательной. При появлении признаков синдрома отмены больные получали симптоматическую терапию. Положительный результат налоксоновой пробы являлся критерием невключения.

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

При включении в исследование все участники получали месячный запас лекарственных препаратов. На каждом последующем визите 1 раз в две недели на протяжении 6 месяцев проекта пациентам выдавали двухнедельный запас лекарственных средств. Процедуры исследования детально представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Схема проведения исследования

	ВРЕМЕННЫЕ ТОЧКИ ОЦЕНКИ							
	Скрининг	Включение	Недели 2-10	Месяц 3	Недели 14-22	Месяц 6	Месяц 9	Месяц 12
<i>Скрининг; определение употребления алкоголя и наркотиков</i>								
Подтверждение диагноза СЗО	X							
Тест мочи на наркотики	X	X	X	X	X	X	X	X
Определение алкоголя в выдыхаемом воздухе	X	X	X	X	X	X	X	X
Налоксоновая проба		X (Всегда перед имплантацией; и в случае положительного теста на содержание опиоидов в моче)						
ИТЗ*		X				X		X
Методика ретроспективного анализа		X	X	X	X	X	X	X
Влечение к опиоидам		X	X	X	X	X	X	X
<i>Медицинские показатели</i>								
Анализ крови	X			X		X		
Гепатиты В и С		X				X		X
ВИЧ*		X				X		X
Ферменты печени	X			X		X		
Тест на беременность	X	ежемесячно						
Риск ВИЧ: ТОСР*		X		X		X	X	X
<i>Психиатрические показатели</i>								
ШООФ*		X		X		X	X	X
КПШ*		X		X		X		
ШДБ*		X	X	X		X		
ШТС*		X	X	X		X		
Шкалы ангедонии		X		X		X		
ШВС*		X		X		X		

Медицинские услуги: ХПЛ*		X		X		X	X	X	
Комплаенс (прием препаратов)			X	X	X	X			
Консультирование			X	X	X	X			
<i>Другие</i>									
Нежелательные явления	X	X	X	X	X	X	X	X	
Заключительная оценочная форма		При завершении программы или выбывании из исследования							
Удовлетворенность пациентов качеством помощи						X			

* - полные названия использованных оценочных шкал приведены в списке сокращений

2.1.3.1. *Исследуемые препараты*

Компания «Zambon Group» предоставила капсулы налтрексона (50 мг), компания «EGIS» предоставила пероральную форму гуанфацина. В фармацевтической компании «БИОС» (Санкт-Петербург) гуанфацин был инкапсулирован, а также были приготовлены два типа капсул плацебо - выглядящие идентично капсулам налтрексона и гуанфацина. Во все капсулы налтрексона и плацебо налтрексона было добавлено 50 мг рибофлавина, который служил индикатором комплаенса (рибофлавин выводится с мочой и светится при облучении мочи ультрафиолетовым светом, что позволяет легко контролировать комплаенс с приемом препаратов по наличию флюоресценции образцов мочи при облучении её ультрафиолетовым светом).

Гуанфацин/плацебо гуанфацина: гуанфацин (МНН: гуанфацин; торговое наименование: Эстулик; форма выпуска: таблетки; компания производитель: ЗАО Фармацевтический завод EGIS) относится к группе агонистов альфа₂ адренорецепторов центрального действия. Во многих странах для опиоидной дезинтоксикации используется клонидин, также относящийся к агонистам альфа₂ адренорецепторов центрального действия. Эффективность использования клонидина в дозах, купирующих опиоидный

абстинентный синдром, ограничена его выраженным гипотензивным действием. В отличие от клонидина гуанфацин и аналогичный препарат лофексидин не вызывают значительное снижение артериального давления и отличаются лучшей переносимостью. По данным различных исследований, в том числе двойных слепых плацебо-контролируемых и открытых клинических исследований, лофексидин в диапазоне доз от 0,4 до 2,4 мг в сутки хорошо переносился, не оказывал значительного гипотензивного действия, в то же время эффективно купируя опиоидный абстинентный синдром. Эквивалентными дозами для гуанфацина являются дозы в диапазоне от 0,5 до 3 мг в сутки, однако была использована доза 1 мг в сутки, поскольку гипотензивный эффект гуанфацина более выражен по сравнению с лофексидином, хотя оба препарата не вызывают ортостатическую гипотензию в той мере, в какой ее вызывает клонидин [Gowing L. et al., 2016]. К наиболее часто встречающимся нежелательным явлениям, связанным с приемом лофексидина и гуанфацина, относятся головокружение, сонливость и проходящая ортостатическая гипотензия, отмечавшиеся у 5% пациентов. Снижение дозы препарата уменьшало или купировало нежелательные явления [Gowing L. et al., 2016]. В настоящем исследовании была предусмотрена возможность снижения поддерживающей дозы гуанфацина до 0,5 мг в сутки в случае, если доза 1 мг в сутки плохо переносилась больным.

Налтрексон/плацебо налтрексона: налтрексон (МНН: налтрексон; торговое наименование: Антаксон; форма выпуска: капсулы; компания производитель: Zambon Group) относится к группе антагонистов опиоидных рецепторов. Использование налтрексона для фармакотерапии опиоидной зависимости обосновано механизмом его действия: он селективно конкурирует за опиоидные рецепторы и предотвращает получение подкрепления от длительного приема опиоидов. Налтрексон имеет высокий аффинитет к мю-опиоидным рецепторам, принимается перорально и не

обладает психоактивными свойствами, что позволяет свести к минимуму риск злоупотребления. Препарат может применяться амбулаторно. Налтрексон назначается после успешной детоксикации и проведения налоксоновой пробы. Лечение налтрексоном состоит из двух фаз: 1) начальная стабилизация ремиссии в течение первых 6-8 недель, ключевыми моментами которой являются персистирующие симптомы синдрома отмены, и 2) поддержание ремиссии, когда лечение направлено на реабилитацию и предупреждение рецидивов [Крупницкий Е.М. и соавт., 2015]. Для данного исследования были использованы капсулы, содержащие активный компонент налтрексон в дозе 50 мг, полученный путем диспергирования готовых капсул с антаксоном, помещенных в капсулы большего размера с добавлением рибофлавина в дозе 50 мг в качестве вещества для оценки комплаенса, а также инертного наполнителя - лактозы или крахмала. В качестве плацебо налтрексона были использованы идентичные по внешнему виду капсулы, содержащие рибофлавин в дозе 50 мг и инертный наполнитель. Процесс изготовления капсул налтрексона/плацебо налтрексона был согласован с компанией-изготовителем.

2.1.3.2. Сессии индивидуального наркологического консультирования

Сессии индивидуального наркологического консультирования были проведены при каждом визите в исследовательский центр раз в две недели на протяжении 6 месяцев в соответствии с Руководством по консультированию наркозависимых, разработанном на основе программы консультирования Национального Института Наркоманий США (NIDA) [Мерсер Д., Вуди Д., 2001; Крупницкий Е.М. и соавт., 2015]. В руководстве был сделан особый акцент на приверженность проводимой терапии и поддержание трезвости. Весь персонал исследования, проводивший консультирование, имел соответствующую квалификацию (высшее медицинское или психологическое образование, а также сертификат психотерапевта или клинического психолога), прошел необходимый тренинг и был обеспечен

руководством по проведению данной процедуры. Информация по снижению риска передачи ВИЧ также являлась частью программы консультирования для всех больных, включенных в исследование. Курс индивидуального наркологического консультирования включал 12 сессий продолжительностью 45 минут каждая.

2.1.3.3. Оценка эффективности проводимой терапии (первичные и вторичные показатели) и приверженности приему налтрексона

Перед включением в исследование всем участникам было предложено сдать анализ крови для определения клинических и биохимических показателей. В дополнение к этому у больных собирали анамнез в отношении употребления наркотиков, забирали пробу мочи для определения наличия в ней наркотиков (опиоидов, кокаина, амфетаминов, марихуаны, бензодиазепинов и барбитуратов), а также проводили анализ выдыхаемого воздуха на содержание алкоголя. Анализ мочи на содержание наркотиков проводили 1 раз в 2 недели – на каждом визите.

Приверженность терапии налтрексоном оценивалась тремя способами: 1) путем подсчета количества оставшихся капсул при каждом визите больного в исследовательский центр; 2) визуально путем определения наличия рибофлавинового маркера в пробе мочи [O'Malley S. et al., 1992]; 3) при опросе родственников больного о регулярности приема.

В качестве первичного показателя эффективности терапии было выбрано удержание в программе терапии без рецидива. К вторичным показателям эффективности относились: 1) отрицательные результаты анализа мочи на содержание опиоидов; 2) рецидив при отдаленной катамнестической оценке; 3) оценка эффективности терапии с использованием психометрических шкал; 4) безопасность и переносимость терапии [Крупницкий Е.М. и соавт., 2015]. 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.

2.1.3.4. Клинико-психопатологические методы исследования

Для оценки употребление алкоголя и наркотиков были использованы следующие шкалы [Крупницкий Е.М. и соавт., 2015]:

- Индекс тяжести зависимости (ИТЗ): ИТЗ – это структурированный опросник, позволяющий оценить уровень проблем, имеющих у больных СЗО [McLellan A.T. et al, 1985]. Он сочетает объективные и субъективные данные, составляющие выраженность проблем в семи областях: медицинской, занятости, употребления наркотиков и алкоголя, правового статуса, семейных отношений, психологических проблем. Был использован при включении в исследование, через 6 и 12 месяцев.

- Ретроспективный анализ (РА): Данный инструмент позволяет оценить потребление наркотических веществ за определенный период времени [Sobell L.C., Sobell M.B., 1992]. Проведен для оценки употребления алкоголя и других ПАВ за период 90 дней перед включением в исследование, через 3, 6, 9 и 12 месяцев [Тюрина А.А., 2013]. Модифицированная версия ретроспективного анализа, оценивающая употребление за прошедшие 2 недели, была проведена во время каждого визита во время лечебной фазы.

- Визуальная аналоговая шкала влечения к опиоидам (ВАШ). Оценка патологического влечения к героину с использованием визуальной аналоговой шкалы была проведена на этапе скрининга, включения, на каждом двухнедельном визите и на этапе сбора катамнеза [Тюрина А.А., 2013].

Для оценки риска передачи ВИЧ был использован тест оценки степени риска (ТОСР), который отражает самооценку употребления наркотиков,

поведения, связанного с риском инъекционного заражения и заражения половым путем за предшествующие 3 месяца [Navaline H.A. et al, 1994]. Был проведен при включении в исследование, через 3, 6, 9 и 12 месяцев.

Психиатрическая оценка была проведена с помощью следующих шкал:

- Шкала общей оценки функционирования (ШООФ): эта оценка общих психических функций включает Ось V DSM-IV [DSM-IV, 1994; Тюрина А.А., 2013]. Количество баллов может колебаться от 0 до 100. Успешное функционирование соответствует 70 баллам и выше, уровень ниже 50 баллов свидетельствует о серьезных нарушениях. ШООФ была проведена психиатром-наркологом при включении в исследование, через 3, 6, 9 и 12 месяцев.

- Шкала депрессии Бека (ШДБ): представляет собой опросник из 21 пункта, который занимает 10 минут и может быть заполнена самостоятельно или в виде клинического опроса. Шкала была использована во многих исследованиях эффективности налтрексона и надежно оценивает выраженность депрессии у многих групп больных, в том числе у больных с СЗО [Beck A.T. et al., 1961; Beck A.T. et al., 1972; Тюрина А.А., 2013]. Проведена при включении в исследование, во время каждого двухнедельного визита в течение первых трех месяцев приема препаратов, затем через 3, 6, 9 и 12 месяцев.

- Краткая психиатрическая шкала (КПШ): полуструктурированное интервью для оценки результата лечения в клинических исследованиях по психофармакологии [Overall J.E., Gorham D.R., 1962; Тюрина А.А., 2013]. КПШ была использована при включении в исследование, через 3, 6, 9 и 12 месяцев.

- Шкала тревоги Спилбергера (ШТС): широко известный валидизированный инструмент для оценки реактивной тревоги и личностной тревожности [Spielberger C.D. et al., 1976; Тюрина А.А., 2013]. Был

использован при включении в исследование, во время каждого двухнедельного визита в течение первых трех месяцев приема препаратов, затем через 3, 6, 9 и 12 месяцев.

- Шкала оценки синдрома ангедонии (ШОСА): опросник для самозаполнения, занимает 5-10 минут. Разработан в России [Krupitsky E.M. et al., 1998; Тюрина А.А., 2013], проведен на момент включения в исследование, во время каждого двухнедельного визита в течение первых трех месяцев приема препаратов, затем через 3, 6, 9 и 12 месяцев.

- Шкала физической и социальной ангедонии, импульсивности и нонконформизма: опросник для самозаполнения, проведен на момент включения в исследование, через 3, 6, 9 и 12 месяцев. Оценивает различные аспекты и виды ангедонии.

- Шкала восприимчивости к стрессу (ШВС) [Cohen S. et al., 1983; Hanin Y.L., Spielberger C.D., 1983; Крупицкий Е.М. и соавт., 2015] оценивает, насколько стрессорными воспринимаются ситуации, а также недостаточность ресурсов, чтобы справиться с этими ситуациями. Эта шкала широко используется в поведенческой медицинской литературе для оценки влияния стресса на болезнь и результаты лечения. ШВС представляет собой опросник для самозаполнения, состоящий из 14 пунктов, с высоким уровнем надежности, предиктивности и валидности. Проведен при каждом визите во время фазы лечения и через 9 и 12 месяцев.

2.1.4. Методы статистического анализа данных.

Во избежание возможных ошибок ввода (опечаток), все данные, полученные в ходе исследования, были дважды введены в две разные базы (техника двойного ввода), созданные на основе пакета статистических программ SPSS (Statistical Package for the Social Sciences SPSS-17), различия в которых затем сравнивались с помощью специальной программы. Для

оценки первичных показателей эффективности был проведен анализ выживаемости Каплана-Мейера с лог-ранговым критерием Мантеля-Кокса для группового сравнения [Tamhane A.C., 1979]. Критерием удержания в программе лечения было отсутствие пропусков двух и более последовательных визитов в исследовательский центр и отсутствие рецидива героиновой зависимости. В качестве вторичных показателей эффективности были выбраны: кумулятивный процент отрицательных результатов анализа мочи на содержание опиоидов в течение 24-недельного периода терапии; рецидив героиновой зависимости у пациентов, закончивших программу лечения, через 9 и 12 месяцев с момента включения; психометрические показатели. 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 негативные проявления (частоту и тяжесть побочных эффектов), а также определение уровня ферментов печени на 12-й и 24-й неделе проекта. Размер выборки соответствовал мощности 80%, двухсторонней ошибки первого рода $\alpha=0,025$ и при величине эффекта в 20% или более.

2.2. ИССЛЕДОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НАЛТРЕКСОНА В ПЕРОРАЛЬНОЙ И ИМПЛАНТИРУЕМОЙ ФОРМАХ ДЛЯ СТАБИЛИЗАЦИИ РЕМИССИИ У БОЛЬНЫХ С СЗО

2.2.1. Дизайн исследования

Проект представлял собой двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование с двойной маскировкой по сравнению эффективности энтеральной формы налтрексона в дозе 50 мг/сут и имплантируемой формой налтрексона в дозе 1000 мг. Больные получали фармакотерапию в соответствии с исследуемой группой: 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). Пациенты приходили в исследовательский центр 1 раз в 2 недели на протяжении 6-месячного 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 последствий лечения. Исследование было одобрено Этическим комитетом ПСПбГМУ им. И.П.Павлова.

2.2.2. Процедура набора исследуемой когорты

Скрининг и оценка больных были проведены на этапе детоксикации и реабилитации. Больные, соответствующие критериям включения и заинтересованные в участии, были направлены в один из двух амбулаторных центров в день выписки из стационара. В исследовательских центрах

больные были обследованы и включены в проект. По крайней мере, один из родственников больного должен был его сопровождать во время первого визита, контролировать комплаенс, сообщать о ходе лечения и оказывать содействие при сборе катамнеза. Амбулаторные центры находились на базе ПСПБГМУ им. Павлова и Ленинградского областного наркологического диспансера.

2.2.2.1. Критерии включения в исследование

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 теста 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.

2.2.2.2. Критерии невключения в исследование

Органическое психическое расстройство, шизофрения или аффективные расстройства; зависимость от других психоактивных веществ (кроме никотина); обострение болезней нервной системы, болезней системы кровообращения, 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); участие в другом клиническом исследовании или программе, направленной на лечение СЗО.

2.2.2.3. *Критерии досрочного исключения из исследования*

Были выбраны следующие критерии досрочного выбывания больных из исследования: 1) пропуск более двух последовательных визитов; 2) рецидив зависимости от опиоидов; 3) симптомы опиоидного абстинентного синдрома; 4) положительная налоксоновая проба. В случае, положительного теста на опиоиды в моче или в случае если пациенты сообщали об эпизодическом употреблении героина, им была проведена налоксоновая проба. Если результат пробы был отрицательным, данная ситуация расценивалась как срыв, но не рецидив, и проводимое лечение было продолжено.

2.2.2.4. *Распределение участников по исследуемым группам*

Большинство больных участников исследования прошли детоксикацию в Городской наркологической больнице Санкт-Петербурга или в стационаре Ленинградского областного наркологического диспансера, и были направлены в соответствующие центры для включения в исследование; 25 больных были направлены районными наркологами после прохождения детоксикации в амбулаторных условиях.

358 больных были отобраны в исследование по результатам прескрининга и согласились сдать пробу мочи для определения наличия наркотиков. В случае, если результат анализа мочи был отрицательным и пациент не попадал под критерии невключения, ему было предложено прийти на следующий визит для проведения налоксоновой пробы и рандомизации. 52 пациента не прошли отбор для участия в проекте. 306 из 358 больных было включено в исследование, что позволяет рассматривать выборку как репрезентативную в отношении общей популяции больных с СЗО, обращающихся за наркологической помощью. Распределение пациентов по группам представлено на рисунке 2.

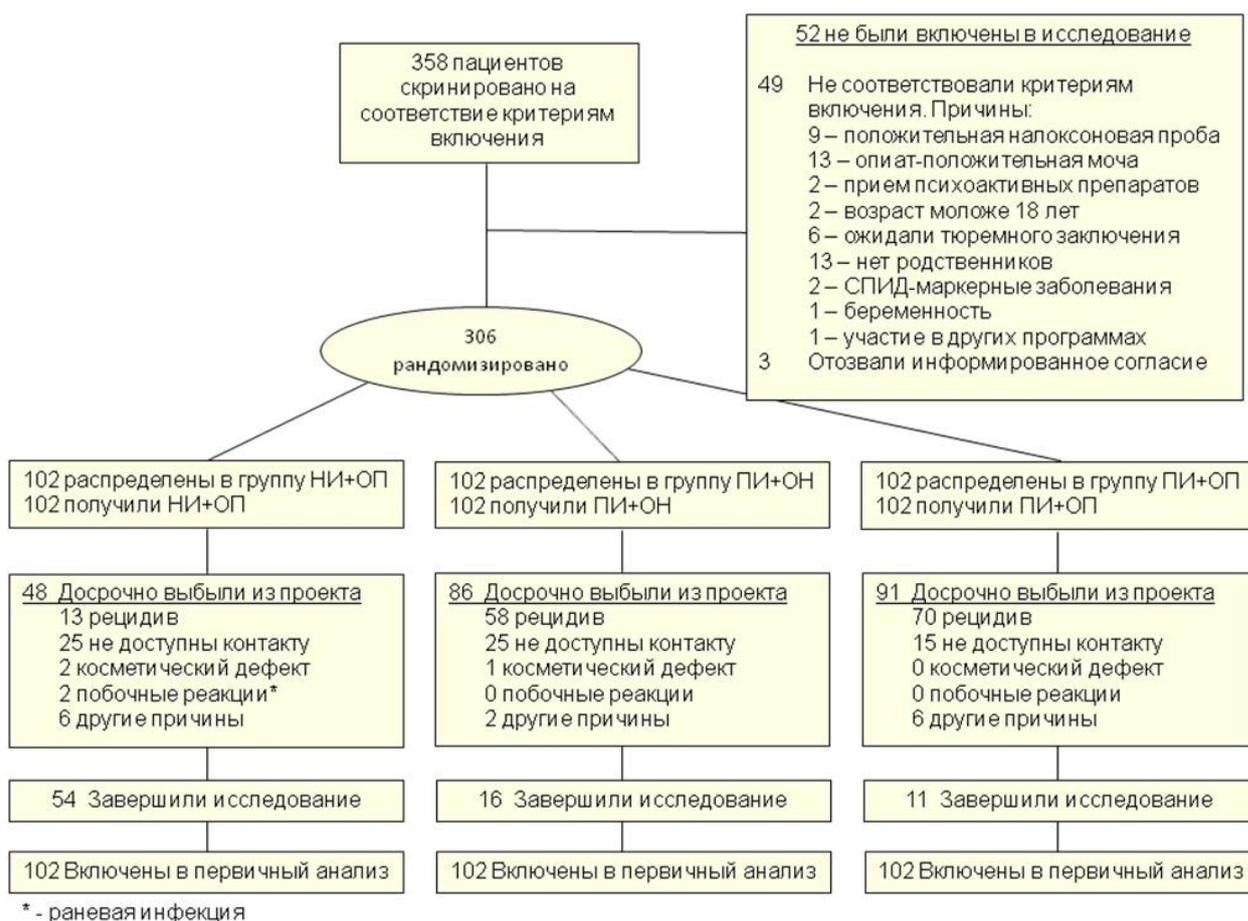


Рисунок 2 – Схема распределения участников по группам

2.2.3. Процедуры исследования

Перед включением в исследование всем участникам было предложено сдать анализ крови для определения клинических и биохимических показателей. В дополнение к этому у больных собирали анамнез в отношении употребления наркотиков, забирали пробу мочи для определения наличия в ней наркотиков (опиоидов, кокаина, амфетаминов, марихуаны, бензодиазепинов и барбитуратов), а также проводили анализ выдыхаемого воздуха на содержание алкоголя. Анализ мочи на содержание наркотиков проводили 1 раз в 2 недели – на каждом визите.

Перед имплантацией всем больным проводили налоксоновую пробу. Во время визита в клинику персонал исследования проводил оценку больных на наличие симптомов опиоидной зависимости, а также повторный анализ

мочи на наличие наркотиков. Больным, у которых результат анализа мочи был отрицательным, и не было выявлено симптомов зависимости, внутримышечно вводили 0,8 мг налоксона. Результат пробы оценивали в течение 1 часа после инъекции. При появлении признаков абстинентного синдрома больные получали симптоматическую терапию. Положительный результат налоксоновой пробы являлся критерием невключения.

Больные с отрицательной налоксоновой пробой были рандомизированы в одну из трех групп в соответствии с компьютерной программой рандомизации, основанной на генераторе случайных чисел. Все больные прошли процедуру имплантации, получили месячный запас перорального препарата, и им было назначено время для последующих визитов в клинику, включающих комплексную оценку их состояния (см. ниже) и индивидуальное консультирование. Сеансы индивидуального наркологического консультирования были направлены на улучшение комплаенса и поддержание трезвости. Больные часто приходили на визиты в сопровождении родственников, что позволяло персоналу собрать дополнительную информацию. Родственники также помогали связаться с больными, если они пропускали визиты в центр. Во время последующих визитов персонал исследовательских центров осуществлял контроль употребления наркотиков и алкоголя (анализ мочи на наличие наркотиков и алкоголя в выдыхаемом воздухе, употребление наркотиков и алкоголя с момента последнего визита по методике ретроспективного анализа), оценивал наличие признаков интоксикации или синдрома отмены, осуществлял определение наличия рибофлавинового маркера в моче, оценивали побочные эффекты, а также проводили психометрические оценки и биохимические анализы (таблица 2). В случае положительного результата анализа мочи на наличие наркотиков пациенту проводили налоксоновую пробу для диагностики рецидива. В случае рецидива героиновой зависимости пациенты были исключены из исследования и направлены на наркологическую

службу по месту жительства для прохождения дальнейшего лечения. Если результат анализа мочи был отрицательным, пациентам выдавали двухнедельный запас перорального препарата и назначали следующий визит. Налоксоновую пробу повторяли перед каждой имплантацией с целью диагностики рецидива.

Таблица 2 – Схема проведения исследования

	ВРЕМЕННЫЕ ТОЧКИ ОЦЕНКИ							
	Скрининг	Включение	Недели 2-10	Месяц 3	Недели 14-22	Месяц 6	Месяц 9	Месяц 12
<i>Скрининг; определение употребления алкоголя и наркотиков</i>								
Подтверждение диагноза СЗО	X							
Тест мочи на наркотики	X	X	X	X	X	X	X	X
Определение алкоголя в выдыхаемом воздухе	X	X	X	X	X	X	X	X
Налоксоновая проба		X (Всегда перед имплантацией; и в случае положительного теста на опиоиды в моче)						
ИТЗ*		X				X		X
Методика ретроспективного анализа		X	X	X	X	X	X	X
Влечение к опиоидам		X	X	X	X	X	X	X
<i>Медицинские показатели</i>								
Анализ крови	X			X		X		
Генотипирование		X						
Гепатиты В и С		X				X		X
ВИЧ		X				X		X
Ферменты печени	X			X		X		
Тест на	X	ежемесячно						

беременность									
Риск ВИЧ: ТОСР*		X		X		X	X	X	
Психиатрические показатели									
ШООФ*		X		X		X	X	X	
КПШ*		X		X		X			
ШДБ*		X	X	X		X			
ШТС*		X	X	X		X			
Шкалы ангедонии		X		X		X			
Медицинские услуги: ХПЛ*		X		X		X	X	X	
Комплаенс (прием препаратов)			X	X	X	X			
Консультирование			X	X	X	X			
Другие									
Нежелательные явления	X	X	X	X	X	X	X	X	
Заключительная оценочная форма		При завершении программы или выбывании из исследования							
Удовлетворенность пациентов качеством помощи						X			

* - полные названия использованных оценочных шкал приведены в списке сокращений

2.2.3.1. Исследуемые препараты

Налтрексон-имплантат и плацебо-имплантат: налтрексон-имплантат (налтрексон в лекарственной форме замедленного высвобождения «таблетки для имплантации», МНН – «Налтрексон+Триамцинолон», торговое наименование «Продектоксон» содержит 1000 мг налтрексона в матриксе из стеарата магния с небольшой дозой триамцинолона для предотвращения воспаления. Его вводят под кожу передней брюшной стенки через небольшой разрез (1-2 см) на глубину примерно 3-4 см с использованием стерильного хирургического инструмента. Разрез зашивают 1-2 швами. В течение 60 дней в плазме крови сохраняется концентрация налтрексона на уровне 20 нг/мл, а 6β-налтрексона, его активного метаболита на уровне 60 нг/мл [Кукес В.Г. и соавт., 2006]. Было показано, что упомянутые выше концентрации блокируют опиоидные рецепторы. За этот период имплантат

полностью растворяется и не требует удаления [Кукес В.Г. и соавт., 2006]. Компания «Фиделити Капитал», производитель имплантата налтрексона (Продетоксона), предоставила все необходимые для исследования активные имплантаты, а также плацебо-имплантаты, выглядящие идентично активному имплантату.

Пероральный налтрексон и преоральное плацебо: компания «Zambon Group» предоставила капсулы налтрексона (50 мг). В фармацевтической компании «БИОС» в капсулы добавили 50 мг рибофлавинового маркера для контроля комплаенса, а также приготовили идентично выглядящие капсулы плацебо, также содержащие рибофлавин. Фармакокинетическое исследование показало, что после приема 50 мг налтрексона, его уровень в плазме крови достигает пика через 1-3 часа и составляет 10-20 нг/мл, а затем плавно снижается до уровня 0,5-1 нг/мл к 24 часам с момента приема, период полувыведения составляет 4 часа. Пиковый уровень б β -налтрексона в плазме превышает уровень налтрексона в 8 раз, период его полувыведения составляет 14 часов [Mason V.J. et al., 2002; Vereby K. et al., 1976].

Процедура ослепления: контейнеры с капсулами и имплантатом были расфасованы и пронумерованы в аптеке ПСПбГМУ им. И.П.Павлова. Персонал исследования и участники не имели доступа к информации о группе рандомизации. Код рандомизации хранили за пределами исследовательского центра, и он мог быть вскрыт только в непредвиденной ситуации (ни одного такого случая за период проведения исследования зарегистрировано не было).

2.2.3.2. *Сессии индивидуального наркологического консультирования*

Сеансы индивидуального консультирования проводили в соответствии с Руководством по консультированию наркозависимых, разработанной на основе программы консультирования Национального Института Наркоманий США (NIDA) [Crits-Christoph P. et al., 1997; Мерсер Д., Вуди Д., 2001; Тюрина А.А., 2013]. В руководстве был сделан особый акцент на

приверженность проводимому лечению и поддержание трезвости. Персонал исследования, проводивший наркологическое консультирование, имел необходимую квалификацию и прошел тренинг. Информация по снижению риска ВИЧ-инфицирования также являлась частью программы консультирования для всех больных, включенных в исследование. Курс включал 12 встреч продолжительностью 45 минут каждая.

На период участия в исследовании больные не должны были принимать каких-либо психотропных препаратов (нейролептиков, антидепрессантов, антиконвульсантов, транквилизаторов) во избежание трудности определения связи нежелатель исследуемым препаратом (принцип монотерапии). Все больные, прошедшие рандомизацию, были включены в анализ.

2.2.3.3. Оценка эффективности проводимой терапии (первичные и вторичные показатели) и приверженности приему налтрексона

В качестве первичного показателя эффективности терапии было выбрано удержание в программе терапии без рецидива. 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; 4) безопасность и переносимость терапии.

Приверженность терапии пероральным налтрексоном оценивалась тремя способами: 1) путем подсчета количества оставшихся капсул при каждом визите больного в клинику; 2) визуально путем определения наличия рибофлавинового маркера в пробе мочи [O'Malley S. et al., 1992]; 3) путем опроса родственников больного о регулярности приема. 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.

2.2.3.4. *Клинико-психопатологические методы исследования*

Для оценки употребление алкоголя и наркотиков были использованы следующие шкалы:

- Индекс тяжести зависимости (ИТЗ): ИТЗ – это структурированный опросник, позволяющий оценить уровень проблем, имеющих у больных СЗО [McLellan A.T. et al, 1985; Тюрина А.А., 2013]. Он сочетает объективные и субъективные данные, составляющие выраженность проблем в семи областях: медицинской, занятости, употребления наркотиков и алкоголя, правового статуса, семейных отношений, психологических проблем. Был использован при включении в исследование, через 6 и 12 месяцев.

- Ретроспективный анализ (РА): Данный инструмент позволяет оценить потребление наркотических веществ за определенный период времени [Sobell L.C., Sobell M.B., 1992]. Проведен для оценки употребления алкоголя и наркотиков за период 90 дней перед включением в исследование, через 3, 6, 9 и 12 месяцев. Модифицированная версия ретроспективного анализа, оценивающая употребление за прошедшие 2 недели, была проведена во время каждого визита во время лечебной фазы.

- Визуальная аналоговая шкала влечения к опиоидам (ВАШ). Оценка патологического влечения к героину с использованием визуальной аналоговой шкалы была проведена на этапе скрининга, включения, на каждом двухнедельном визите и на этапе сбора катамнеза.

Для оценки риска передачи ВИЧ был использован Тест оценки степени риска (ТОСР), который отражает самооценку употребления наркотиков, поведения, связанного с риском инъекционного заражения и заражения

половым путем за предшествующие 3 месяца [Navaline H.A. et al, 1994; Тюрина А.А., 2013]. Был проведен при включении в исследование, через 3, 6, 9 и 12 месяцев.

Психиатрическая оценка была проведена с помощью следующих шкал:

- Шкала общей оценки функционирования (ШООФ): эта оценка общих психических функций включает Ось V DSM-IV [DSM-IV, 1994; Тюрина А.А., 2013]. Количество баллов варьирует от 0 до 100. Благополучное функционирование соответствует 70 баллам и выше, при серьезных нарушениях уровень ниже 50 баллов. ШООФ была проведена психиатром на момент включения в исследование, через 3, 6, 9 и 12 месяцев.

- Шкала депрессии Бека (ШДБ): представляет собой опросник из 21 пункта, который занимает 10 минут и может быть заполнена самостоятельно или в виде клинического опроса. Шкала была использована во многих исследованиях эффективности налтрексона и надежно оценивает выраженность депрессии у многих групп больных, в том числе у больных с СЗО [Beck A.T. et al., 1961; Beck A.T. et al., 1972; Тюрина А.А., 2013]. Проведена на момент включения в исследование, во время каждого двухнедельного визита в течение первых трех месяцев приема препаратов, затем через 3, 6, 9 и 12 месяцев.

- Краткая психиатрическая шкала (КПШ): полуструктурированное интервью для оценки результата лечения в клинических исследованиях по психофармакологии [Overall J.E., Gorham D.R., 1962; Тюрина А.А., 2013]. КПШ была использована при включении в исследование, через 3, 6, 9 и 12 месяцев.

- Шкала тревоги Спилбергера (ШТС): широко известный валидизированный инструмент для оценки реактивной тревоги и личностной тревожности [Spielberger C.D. et al., 1976]. Был использован при включении в

исследование, во время каждого двухнедельного визита в течение первых трех месяцев приема препаратов, затем через 3, 6, 9 и 12 месяцев.

- Шкала оценки синдрома ангедонии (ШОСА): опросник для самозаполнения, занимает 5-10 минут. Разработан в России [Krupitsky E.M. et al., 1998; Тюрина А.А., 2013], проведен на момент включения в исследование, во время каждого двухнедельного визита в течение первых трех месяцев приема препаратов, затем через 3, 6, 9 и 12 месяцев.

- Шкала физической и социальной ангедонии, импульсивности и нонконформизма: опросник для самозаполнения, проведен на момент включения в исследование, через 3, 6, 9 и 12 месяцев. Оценивает различные аспекты и виды ангедонии.

2.2.4. Методы генетического исследования

ДНК выделяли стандартным фенол-хлороформным методом из венозной крови в объеме 5 мл. Было проведено генотипирование следующих полиморфизмов:

- 1) ОНП в генах мю-опиоидного рецептора
 - a. rs1074287 (*OPRM1_1*)
 - b. rs1799971 (A118G, AsnAsp) (*OPRM1_2*)
 - c. rs510769 (интрон I C>T) (*OPRM1_3*)
- 2) ОНП в гене каппа-опиоидного рецептора: rs6473797 (C>T) (*OPRK1*)
- 3) ОНП в гене катехол-орто-метил-трансферазы: rs4680 (Val158Met в экзоне II) (*COMT*)
- 4) ОНП в генах дофаминового рецептора 4 подтипа
 - a. экзон III 48 bp VNTR (*DRD4 VNTR*)
 - b. rs1800955 (5' промотер -521C/T, *DRD4_521*)
 - c. rs4646984 (5' UTR 120 bp дупликация, *DRD4_120*)
- 5) ОНП в генах дофаминового рецептора 2 подтипа

- a. rs6275 (NcOI, экзон VII (C/T His313His, *DRD2_NcOI*)
 - b. rs1799732 (5' промотер -141C Ins\Del, *DRD2_141C*)
 - c. rs6277 (C957T, *DRD2_957*)
 - d. rs1800497 (экзон VIII Lys713Glu, C/T в гене ANKK1 (бывший Taq IA *DRD2*, *DRD2_Taq I*)
- 6) ОНП в гене дофамин-бета-гидроксилазы: rs1611115 (-1021 C/T) (*DBH*)
- 7) ОНП в гене переносчика дофамина
- a. экзон III 40 bp VNTR (*DAT_40*)
 - b. rs2702 (C/T 3'UTR экзон XV, *DAT_Msp*)

Наименования аллелей соответствуют вариантам замены нуклеотидов для ОНП, для прочих полиморфизмов: *DRD4* 48bp VNTR: L – все аллели с количеством повторов менее 7, S – все аллели с количеством повторов 7 и более; *DRD4* rs4646984: L – два повтора, S – 1 повтор; *DRD2* rs1799732: I – нет делеции, D – есть делеция.

Генотипирование проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с электрофоретической детекцией, аллель-специфической ПЦР, анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов с использованием эндонуклеаз рестрикции (СИБЭНЗИМ, Россия). Дизайн олигонуклеотидных праймеров был разработан самостоятельно, синтез праймеров проводился ООО «ДНК-синтез» (Россия). Контроль качества генотипирования проводили путем выборочного анализа 10% проб на секвенаторе GenomeLab GE XP (Beckman Coulter, USA) и уровень ошибок генотипирования не превышал 1%.

При анализе данных в качестве первичного критерия эффективности терапии было выбрано удержание в программе терапии без рецидива к концу 24 недели исследования.

2.2.5. Методы статистического анализа данных

Во избежание возможных опечаток, все данные, полученные в ходе исследования, были дважды введены в две разные базы, созданные на основе пакета статистических программ SPSS (Statistical Package for the Social Sciences SPSS-17), различия в которых затем сравнивались с помощью специальной программы. Для оценки первичных показателей эффективности был проведен анализ выживаемости Каплана-Мейера с лог-ранговым критерием Мантеля-Кокса для группового сравнения [Kaplan E.L., Meier P., 1958]. Критерием удержания в программе лечения было отсутствие пропусков двух и более последовательных визитов в исследовательский центр и отсутствие рецидива героиновой зависимости. В качестве вторичных показателей эффективности были выбраны: кумулятивный процент отрицательных результатов анализа мочи на содержание опиоидов в течение 24-недельного периода терапии; рецидив героиновой зависимости у больных, закончивших программу лечения, через 9 и 12 месяцев с момента включения; психометрические показатели. 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), определение уровня ферментов печени на 24-й неделе проекта, а также показатели смертности через 18 месяцев после рандомизации. Размер выборки соответствовал мощности 80%, двухсторонней ошибки первого рода $\alpha=0,5$ и при величине эффекта в 20% или более.

Для проведения генетического анализа не зависимо от группы терапии по исходам клинического исследования были выделены две подгруппы больных: группа «Рецидив» - больные, у которых в ходе исследования произошел рецидив зависимости и группа «Завершившие лечение» - больные, которые закончили исследование (программу лечения) без рецидива. Связь исходов и отдельных полиморфных вариантов генов оценивалась как по группам терапии, так и не зависимо от них.

Для анализа связи отдельных полиморфных вариантов генов и эффективности терапии (частоты рецидива зависимости) использовали точный критерий Фишера (ТКФ) и рассчитывали отношение шансов (OR) или относительный риск (RR) с 95% доверительным интервалом (95%ДИ). Качественные данные представлены в виде частоты и доли (%) соответствующих категорий. Результаты представлены без поправки Бонферрони, так как в исследовании было относительно небольшое число больных с отдельными сочетаниями полиморфных вариантов генов и большого числа сравнений. Использование Точного критерия Фишера с поправкой Бонферрони приводило к исчезновению всех найденных различий [Крупницкий Е.М. и соавт., 2012].

Различия в длительности удержания в программе лечения (т.е. в ремиссии) у носителей различных полиморфных вариантов генов и их сочетаний проводили с помощью анализа выживаемости Каплана-Мейера. Значимость различий кривых выживаемости оценивали с помощью Лог-ранкового критерия и критерия Вилкоксона. Лог-ранковый критерий более чувствителен к различиям в конце кривых выживаемости, а критерий Вилкоксона к различиям в среднем диапазоне.

Пошаговый регрессионный анализ пропорциональных рисков (модель Кокса) был использован для выявления наиболее значимых сочетаний нескольких полиморфных вариантов генов и группы лечения. В процесс построения модели пропорциональных рисков Кокса в качестве ковариат

были включены все варианты аллелей и генотипов одиночных генов, сочетаний генотипов по 2 и по 3 гена, а также программа лечения, пол и длительность зависимости.

2.3. ИССЛЕДОВАНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НАЛТРЕКСОНА ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ В ИНЪЕКЦИОННОЙ ФОРМЕ ДЛЯ СТАБИЛИЗАЦИИ РЕМИССИИ У БОЛЬНЫХ С СЗО

2.3.1. Дизайн исследования, часть А

Было проведено многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование длительностью 24 недели с целью оценить эффективность и безопасность терапии синдрома зависимости от опиоидов инъекционной формой налтрексона пролонгированного действия (НИН) применяемого один раз в месяц. Протоколы исследования были одобрены независимыми этическими комитетами и комиссиями по биомедицинской этике в каждом центре. Пациенты давали письменное информированное согласие на участие в проекте в соответствии с Хельсинской декларацией.

2.3.2. Процедура набора исследуемой когорты

2.3.2.1. Критерии включения в исследование

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) и не принимавшие опиоиды в течение не менее 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. Необходимым условием включения было наличие близкого человека (например, супруга или другого родственника), помогающего больному соблюдать график посещений и процедур исследования. Женщины детородного возраста на время исследования давали согласие на использование адекватных методов контрацепции.

2.3.2.2. *Критерии не включения в исследование*

Критериями не включения были беременность или кормление грудью; 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); непереносимость или гиперчувствительность к налтрексону, кармеллозе или полилактид-ко-гликолиду; положительный результат анализа мочи на содержание кокаина или амфетамина, а также использование налтрексона в течение последних 6 месяцев.

2.3.2.3. *Распределение участников по исследуемым группам*

Больные были случайным образом распределены на две группы (1:1), одна из которых ежемесячно получала НИН в дозе 380 мг/кг, а другая плацебо (рисунок 3). Стратификация по месту прохождения лечения и по полу проводилась с помощью интерактивной системы голосового взаимодействия (IVRS). Эта система также была использована для распределения маскированных исследуемых препаратов. Участники исследования, исследователи и персонал не знали о назначенном лечении. Для маскирования использовали флаконы и шприцы, окрашенные в желтый цвет.



Рисунок 3 – Распределение участников по исследуемым группам, часть А

2.3.3. Процедуры исследования

В качестве исследуемого препарата был выбран инъекционный пролонг налтрексона (МНН: налтрексон; торговое наименование: Вивитрол; форма выпуска: порошок для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия; компания производитель: Алкермес, Инк., США). Первую инъекцию НИИ или плацебо больные получали в течение одной недели после завершения детоксикации. Затем инъекции проводили однократно каждые четыре недели (таблица 3). Всего курс лечения предусматривал 6 инъекций в течение 24 недель исследования. Участникам также было предложено пройти 12 индивидуальных сеансов психотерапии, адаптированных для пациентов с

СЗО (см. выше) и проводившихся 1 раз в две недели. Сеансы проводили психологи и психиатры, прошедшие специальное обучение. Сеансы были направлены на контроль употребления пациентами наркотиков, оценку успешности выздоровления, работоспособности и развития нежелательных явлений. После завершения 24-х недельного периода лечения всем пациентам было предложено открытое лечение НИИ в течение следующего года. Определение наличия опиоидов в моче (иммунохроматографическое одноэтапное исследование *in vitro*) проводилось еженедельно в течение всех 24-х недель исследования, что позволяло выявить морфин и метадон в моче при концентрациях свыше 300 нг/мл. Во время исследования был запрещен прием следующих препаратов: налтрексон, другие опиоид-содержащие препараты, нейролептические препараты, антиконвульсанты, антидепрессанты, а также транквилизаторы. При необходимости допускался кратковременный прием антиконвульсантов и снотворных, таких как зопиклон.

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.

Таблица 3 – Процедуры исследования, часть А

Номер визита	1 ^а	2 ^а	3-5, 7-9, 11-13, 15-17, 19-21, 23-25	6, 10, 14, 18, 22	26 (часть А)
День	с -14 по -2	0	7, 14, 21, 35, 42, 49, 63, 70, 77, 91, 98, 105, 119, 126, 133, 147, 154, 161	28, 56, 84, 112, 140	168
Процедура					
Получение согласия пациента на участие в исследовании	×				

Сбор демографических данных, измерение роста	×				
Сбор анамнеза	× ^a				
Сбор данных о проведении сопутствующей терапии	×	×	×	×	×
Налоксоновый тест		×	× ^b	× ^b	×
Физикальный осмотр, ЭКГ	× ^c				×
Измерение показателей жизненно важных функций	×	×	×	×	×
Измерение веса	×	×		×	×
Анализ на антитела к ВИЧ	×				
Анализ мочи на наркотики	×	×	×	×	×
Анализ мочи на беременность ^d	×	×		×	×
Биохимический и клинический анализ крови и анализ мочи	×			×	×
Оценка соответствия пациента критериям отбора		×			
Рандомизация		×			
Индивидуальное консультирование		×	× ^e	×	×
Заполнение опросника ШДБ и шкалы MADRS		×			
Заполнение шкалы ОКВ, опросника ИТЗ и опросника для оценки степени риска		×			×
Заполнение опросника SF-36v2		×		× ^f	×
Заполнение опросника SF-36v2 (только пункты 5 и 9)			×	× ^g	
Заполнение опросника EQ-5D		×			×
Заполнение опросника PA ^h	×	×	×	×	×
Оценка влечения к опиоидам по визуальной аналоговой шкале (ВАШ)	×	×	×	×	×
Сбор данных о развитии нежелательных явлений	×	×	×	×	×
Оценка места инъекции		×		×	×
Введение исследуемого препарата		×		×	
Выдача карточки участника исследования (часть А)		×			
Проверка наличия карточки участника исследования			×	×	
Возврат карточки участника исследования					×

- a. Включая регистрацию наличия СЗО по критериям DSM-IV-TR и данных о проведении противоабстинентной терапии в течение последних 12 месяцев
- b. Налоксоновый тест выполняется при положительном результате анализа на наркотики

- c. Включая измерение объема талии и бедер.
- d. Только для женщин, способных к деторождению
- e. Только на визитах 4, 8, 12, 16, 20 и 24
- f. Только на визите 14
- g. На каждом визите, кроме визита 14
- h. Во время отборочного визита опросник для сбора данных об употреблении наркотиков (РА) заполняется за последние 60 дней, на всех остальных визитах — за время с предыдущего визита.

2.3.3.1. Оценка эффективности проводимой терапии (первичные и вторичные показатели)

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 опиоидов определялось на основании двойного критерия: отрицательного результата анализа мочи на опиоиды и отсутствия употребления опиоидов по собственной оценке, собранного методом ретроспективной анализа (TLFB — timeline follow-back) [Sobell L.C., Sobell M.B., 1992]. Для оценки по методу РА использовали календарь и ежедневное сообщение об употреблении наркотических веществ с целью записи количества или частоты употребления опиоидов. При отсутствии информации по любому из этих критериев делался вывод о невозможности подтвердить воздержание от употребления наркотиков в течение недели.

Вторичными показателями оценки эффективности лечения были отчеты участников об употреблении опиоидов по РА, уровень влечения к употреблению опиоидов, количество дней воздержания от употребления опиоидов и рецидив физической зависимости от опиоидов. Уровень влечения к употреблению опиоидов определялся с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) при еженедельных опросах участников (шкала от 0 до 100, 0

— нет влечения; 100 — очень сильное влечение) [Krupitsky E.M. et al., 2004]. Физическую зависимость оценивали с помощью налоксоновой пробы, проводимой перед инъекцией исследуемого препарата, при положительном результате теста на содержание опиоидов в моче и по окончании исследования (24 неделя). При положительной налоксоновой пробе больных исключали из исследования для того чтобы предотвратить возможность развития синдрома отмены, спровоцированного НИИ. Оценку других показателей состояния здоровья проводили с помощью набора тестов 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, жизненно важных показателей состояния организма, биохимических и гематологических показателей мочи и крови (в том числе функциональных проб печени), ежемесячного осмотра врачом мест инъекций, а также кардиограмм перед лечением и по его окончании. Переносимость исследуемого препарата оценивали по выбыванию больных из исследования по причине развития нежелательного явления.

2.3.4. Методы статистического анализа данных

При планировании исследования было установлено, что при размере каждой группы в 125 пациентов, можно добиться 85% и 95% статистической мощности исследования для выявления величины эффекта Коэна d 0,4 и 0,5 соответственно, согласно критерию Уилкоксона при двустороннем уровне значимости 0,05. Анализ эффективности показателей оценки среди всех включенных в испытание больных, получивших хотя бы одну дозу того или

иногo препарата, был проведен среди всех рандомизированных. Путем подсчета числа подтвержденных отказов от употребления опиоидов за период между 5-ой и 24-ой неделями для каждого больного были построены профили ответа, а затем разделены на число предусмотренных тестов [American Psychiatric Association, DSM-IV-TR, 2000]. Профиль ответа для каждой группы представляет собой функцию распределения процентного количества недель без употребления опиоидов. Для сравнения между группами был использован двусторонний критерий Ван-дер-Вандена [van der Waerden B.L., 1953] – непараметрический критерий для определения того, эквивалентны ли k популяционных распределений. Для оценки влияния исходных характеристик была проанализирована частота отрицательных результатов анализов мочи на содержание опиоидов с помощью ковариационного анализа ANCOVA, который учитывал в качестве ковариат такие факторы экспериментальных групп как пол, возраст, длительность опиоидной зависимости и продолжительность последней детоксикации, проводившейся перед включением в исследование. Соответствие эффекта лечения и количества недель без употребления опиоидов между подгруппами определялась по исходным характеристикам (пол, возраст, длительность лечения зависимости, а также продолжительность детоксикации), и исследовательскому центру с помощью ковариационных моделей ANCOVA. Удержание пациентов в программе лечения оценивали путем построения кривых Каплана-Мейера и с помощью лог-рангового критерия. Отличия еженедельной интенсивности влечения к опиоидам от исходного уровня анализировали с помощью обобщенной модели оценочного уравнения, приняв допущения о нормальном распределении и авторегрессии структуры корреляции, а также используя в качестве ковариаты уровень исходной тяги. Для оценки вторичных показателей оценки групповые различия анализировали с помощью критерия Ван-дер-Вардена для условных показателей оценки и χ^2 теста или точного критерия Фишера для

безусловных показателей оценки. Сравнение неблагоприятных побочных эффектов проводили с помощью точного критерия Фишера.

Недостающие данные по анализам мочи на содержания опиоидов считали положительными результатами; после прекращения лечения удержание в программе лечения цензурировали; влечение к опиоидам анализировали с помощью данных последнего наблюдения и экстраполяции, а недостающие данные по РА считали с использованием показателей дней без употребления опиоидов в течение 30 дней до детоксикации. Для расчета всех других показателей оценки в анализ были включены все данные.

Первичный показатель оценки был проанализирован с использованием двустороннего критерия $\alpha=0,05$. Для величин p для значений тяги и удержания были введены поправки на множественность с использованием метода Бонферрони-Холма [Holm S., 1979], с целью сохранения ошибки 1-го рода с поправкой на эффект множественных сравнений равной 0,05.

2.4.1. Дизайн исследования, часть Б

52-недельная часть исследования (часть Б) была проведена после завершения первоначального 24-недельного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого многоцентрового исследования налтрексона длительного высвобождения (НИН) 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. Это исследование было проведено в исследовательских центрах в Российской Федерации. В каждом из центров независимый этический комитет учреждения одобрил протокол, и участники предоставили письменное информированное согласие в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

2.4.1.1. Распределение участников по исследуемым группам

Из 250 больных включенных в часть А 53,2% (67/126) из группы НИИ и 37,9% (47/124; $P=0,017$) из группы плацебо перешли в открытую фазу исследования продолжительностью 1 год (часть Б) (рисунок 4).

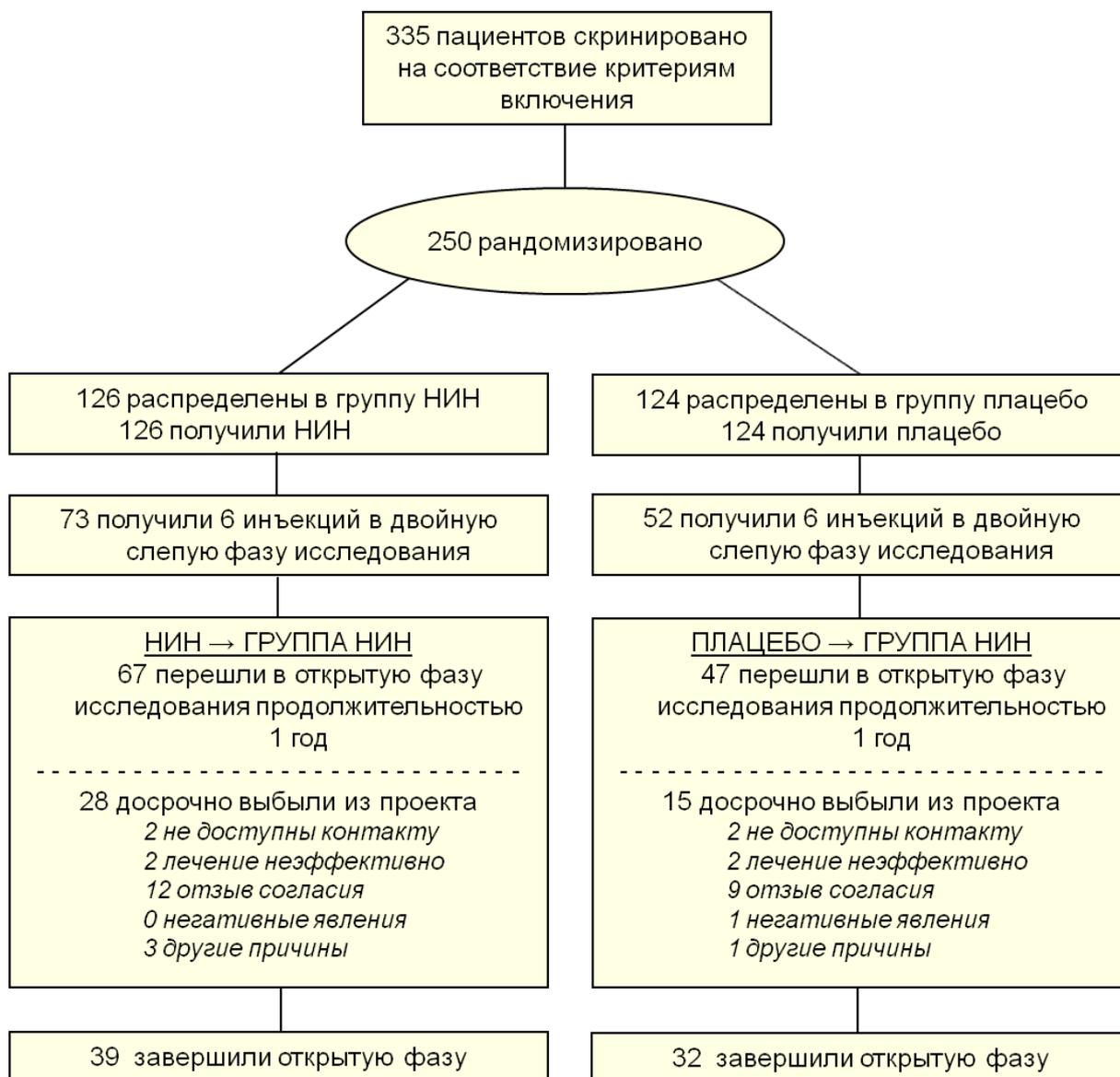


Рисунок 4 – Распределение участников по исследуемым группам, часть Б.

2.4.2. Процедуры исследования

Всем пациентам, завершившим участие в части А исследования, было предложено принять участие в части Б длительностью 1 год, в рамках которого они получали НИИ в дозе 380 мг в открытом режиме с инъекциями каждые 4 недели (всего 19 инъекций за 18 месяцев); данное лечение пациенты получали бесплатно. Перечень процедур исследования представлен в таблице 4.

Таблица 4 – Процедуры исследования, часть Б

Номер визита	26 (часть Б) ^a	27-32	33
День	168	196-336	364
Процедура			
Физикальный осмотр, ЭКГ			×
Сбор данных о проведении сопутствующей терапии		×	×
Измерение показателей жизненно важных функций		×	×
Анализ мочи на беременность ^b		×	×
Анализ мочи на наркотики		×	×
Налоксоновый тест		× ^c	×
Биохимический и клинический анализ крови и анализ мочи		× ^d	×
Индивидуальное консультирование		×	×
Заполнение шкалы CGI, опросника ИТЗ и опросника для оценки степени риска			×
Заполнение опросника SF-36v2		× ^e	×
Заполнение опросника SF-36v2 (только пункты 5 и 9)		× ^f	
Заполнение опросника EQ-5D		× ^e	×
Заполнение опросника SFHUQ		×	×
Заполнение опросника PA		×	×
Оценка влечения к опиоидам по визуальной аналоговой шкале		×	×
Сбор данных о развитии нежелательных явлений		×	×
Оценка места инъекции		×	×
Введение исследуемого препарата	×	×	

- a. Перечислены только процедуры, проводимые исключительно в рамках части Б.
- b. Только для женщин, способных к деторождению
- c. Налоксоновый тест выполняется при положительном результате анализа на наркотики
- d. Только на визитах 27 и 30
- e. Только на визите 29
- f. На каждом визите, кроме визита 29

2.4.3. Оценка эффективности и безопасности проводимой терапии

Анализ мочи на содержание опиоидов (одноэтапный анализ *in vitro* на основе иммунохроматографии) проводился на каждом еженедельном визите в течение 6-месячной фазы и ежемесячно в открытую фазу длительностью 1 год. В дополнении к этому была использована ретроспективная методика оценки употребления алкоголя и наркотиков (РА, Timeline Follow-back, TLFB) [Sobell L.C., Sobell M.B., 1992] и Индекс Тяжести Зависимости (ИТЗ, Addiction Severity Index, ASI) [McLellan A.T. et al., 1992].

Для оценки эффективности терапии были выбраны показатели опиоид-негативной мочи, удержания больных в исследовании, влечения к употреблению опиоидов, социального функционирования и общего клинического улучшения. Влечение к употреблению опиоидов оценивали еженедельно в течение первых 6 месяцев и ежемесячно в течение дальнейшего года при помощи визуально-аналоговой шкалы (ВАШ: 0–100 баллов) [Krupitsky E.M. et al., 2004]. Состояние здоровья и качество жизни оценивали при помощи опросников SF-36v2 [Ware J.E. et al., 2000] и EQ-5D [Euroqol Group, 1990]. Общее клиническое улучшение оценивали при помощи шкалы Общего клинического впечатления (ОКВ) [Guy W., 1976]. «Больные с ответом на лечение» определялись априорно как пациенты с оценкой ОКВ 1 балл (очень выраженное улучшение) или 2 балла (выраженное улучшение). Опросники SF-36v2, EQ-5D и CGI-I заполняли при включении в исследование и на визитах в 6, 12 и 19 месяцев.

Для оценки безопасности проводили ежемесячный мониторинг возникших 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 общепринятых норм и изменений от исходного уровня. Исследователи определяли тяжесть и клиническую значимость явлений.

2.4.4. Методы статистического анализа данных

При проведении статистической обработки данных пропущенные результаты анализа мочи на содержание наркотиков расценивали как опиоид-положительные; удержание в исследовании цензурировалось на момент выбывания из исследования; при анализе влечения к употреблению наркотиков, шкал SF-36, EQ-5D, ИТЗ и ОКВ пропущенные данные замещали с использованием переноса вперед последнего наблюдения.

Удержание в исследовании оценивали при помощи анализа выживаемости Каплана-Мейера с использованием выборки больных, включенных в открытую фазу терапии [Levene H., 1960]. Результаты оценки безопасности представлены в виде количества и процента больных с любыми нежелательными явлениями или иными проблемами со стороны безопасности. Статистический анализ проводился с использованием программы SAS (версия 9,1).

Дизайн исследований, процедуры набора пациентов (критерии включения, невключения, исключения), процедуры исследования, описание использованных инструментов (шкалы, опросники), характеристики исследованных препаратов, критериев эффективности интервенций, методы статистического анализа результатов опубликованы в следующих работах [Blokhina E. et al., 2015; Krupitsky E. et al., 2012, 2013, 2016; Блохина Е.А. и соавт., 2015, 2017; Крупицкий Е.М. и соавт., 2012а, 2012б, 2014; 2015; Палаткин В.Я. и соавт., 2016, 2017, 2018].

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНАЦИИ НАЛТРЕКСОНА И ГУАНФАЦИНА ДЛЯ СТАБИЛИЗАЦИИ РЕМИССИИ У БОЛЬНЫХ С СЗО

3.1. 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. Характеристики групп по получаемым лекарственным формам препаратов представлены в разделе 2,1.1 главы 2.

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% 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 (таблица 5).

Таблица 5 – Демографические и клинические характеристики участников при включении в исследование, сравнение по группам рандомизации.

Группа	Н+Г	Н+ГП	НП+Г	НП+ГП	Все
Количество пациентов	75	76	75	75	301
Возраст (годы) (M±SE)	28,0±0,52	28,5±0,51	28,2±0,52	28,5±0,53	28,3±0,26
Пол, мужской, n (%)	63 (84)	64 (84,2)	61 (81,3)	60 (80)	248 (82,4)
Длительность опиоидной зависимости (годы) (M±SE)	7,7±0,45	8,4±0,49	8,3±0,58	8,7±0,55	8,3±0,26
Балл по ВАШ влечения к употреблению опиоидов (M±SE)	3,3±0,33	3,4±0,31	3,1±0,31	3,5±0,31	3,3±0,16
Количество предыдущих раз лечения (M±SE)	4,0±0,46	4,4±0,40	3,6±0,41	4,7±0,58	4,2±0,23
Работа, N (%)	31 (41,3)	32 (42,1)	33 (44)	33 (44)	129 (42,9)
ВИЧ-инфекция, N (%)	34 (47,2)	30 (39,5)	43 (57,3)	39 (53,4)	146 (49,3)
Гепатит В, N (%)	14 (19,4)	16 (21,3)	24 (32)	14 (19,2)	68 (23,1)
Гепатит С, N (%)	72 (96)	72 (94,7)	70 (93,3)	71 (95,9)	285 (95)
ТОСР инъекционный путь (балл), M±SE	8,3±0,55	9,1±1,47	7,8±0,60	8,6±0,59	8,5±0,45
ТОСР половой путь (балл), M±SE	4,7±0,30	4,4±0,27	4,2±0,30	5,1±0,55	4,6±0,19
ШООФ (балл), M±SE	61,1±0,86	64,0±0,79	64,4±0,83	61,8±0,85	62,8±0,42
ИТЗ проблемы со здоровьем (балл), M±SE	0,08±0,02	0,14±0,03	0,12±0,02	0,11±0,02	0,11±0,01
ИТЗ проблемы с работой (балл), M±SE	0,76±0,03	0,75±0,03	0,75±0,03	0,75±0,03	0,75±0,02
ИТЗ проблемы с алкоголем (балл), M±SE	0,10±0,01	0,12±0,02	0,11±0,01	0,11±0,01	0,11±0,01
ИТЗ проблемы с наркотиками (балл), M±SE	0,28±0,01	0,37±0,08	0,28±0,01	0,30±0,01	0,31±0,02
ИТЗ проблемы с законом (балл), M±SE	0,09±0,01	0,09±0,02	0,07±0,02	0,09±0,02	0,08±0,01
ИТЗ семейные проблемы (балл), M±SE	0,32±0,03	0,33±0,03	0,44±0,11	0,34±0,03	0,36±0,03
ИТЗ психические проблемы (балл), M±SE	0,21±0,03	0,21±0,03	0,18±0,02	0,27±0,04	0,22±0,02

Примечание: Н+Г – налтрексон и гуанфацин; Н+ГП – налтрексон и плацебо гуанфацина; НП+Г – плацебо налтрексона и гуанфацин; НП+ГП – плацебо налтрексона и плацебо гуанфацина. Статистически значимых различий между группами по демографическим и клиническим показателям обнаружено не было.

3.2. Показатели приверженности приему пероральных препаратов

Исследование мочи на наличие рибофлавинового маркера проводилось при каждом визите в исследовательские центр. Содержание рибофлавинового маркера в пробах мочи, собранных на визитах раз в две недели, определялось в диапазоне от 75-100%. Эти данные совпадали с результатами, полученными при подсчете количества оставшихся капсул и информацией, полученной от родственников больных, что свидетельствует о том, больные, приходившие на назначенные визиты, регулярно принимали налтрексон или плацебо налтрексона.

3.3. Показатели эффективности терапии СЗО

3.3.1. 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).

Кривые выживаемости Каплана-Мейера отражают удержание больных в программе лечения (что соответствовало нахождению в состоянии ремиссии). Лог-Ранг тест выявил значимый эффект проводимой терапии (Лог-Ранг тест =14,1; $df=3$; $p=0,003$). Значимые различия были выявлены между группами Н+Г и НП+Г (Лог-Ранг тест =8,6; $df=1$; $p=0,003$), Н+Г и НП+ГП (Лог-Ранг тест =4,6; $df=1$; $p=0,0032$), Н+ГП и НП+Г (Лог-Ранг тест =8,7; $df=1$; $p=0,003$) и группами Н+ГП и НП+ГП (Лог-Ранг тест =4,7; $df=1$; $p=0,03$). Статистически значимых различий между группами Н+Г и Н+ГП выявлено не было (рисунок 5, 6).

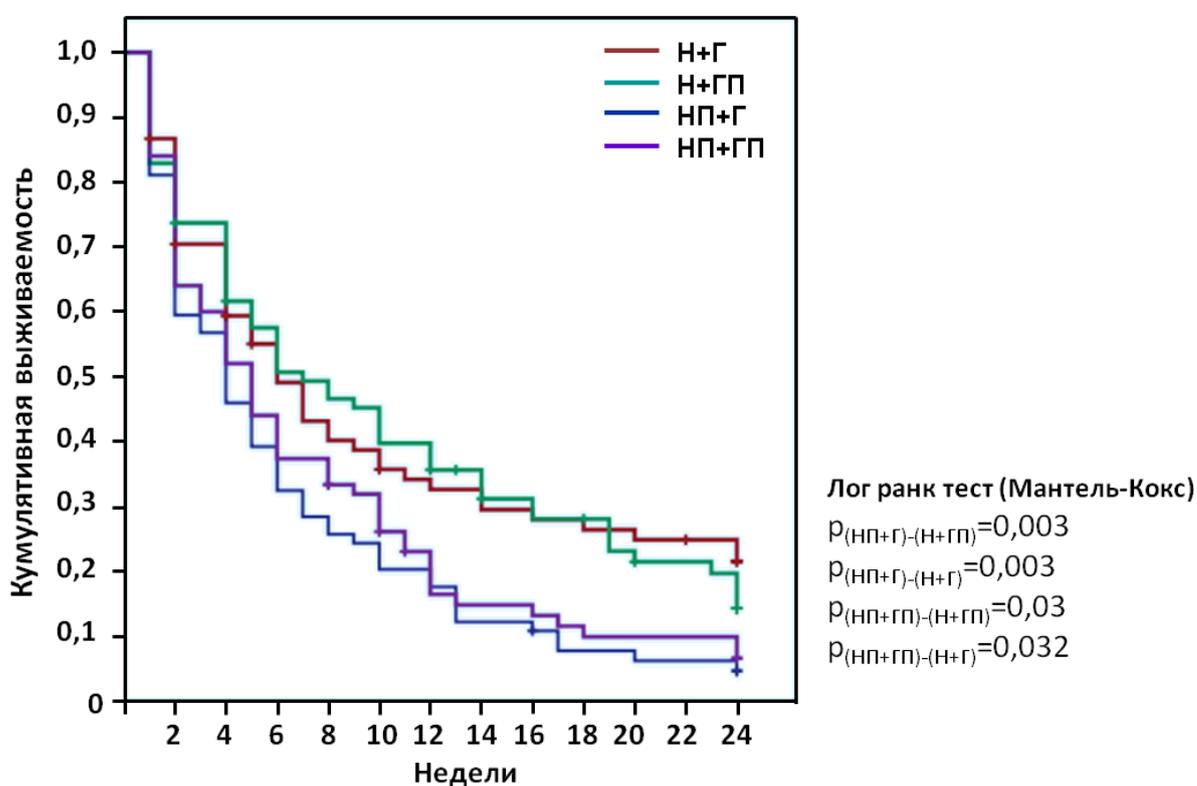


Рисунок 5 – Первичный показатель эффективности комбинированной терапии налтрексоном и гуанфацином: удержание в программе лечения без рецидива. Кривые выживаемости Каплана-Мейера: выбывание из исследования и среднее время удержания в программе.

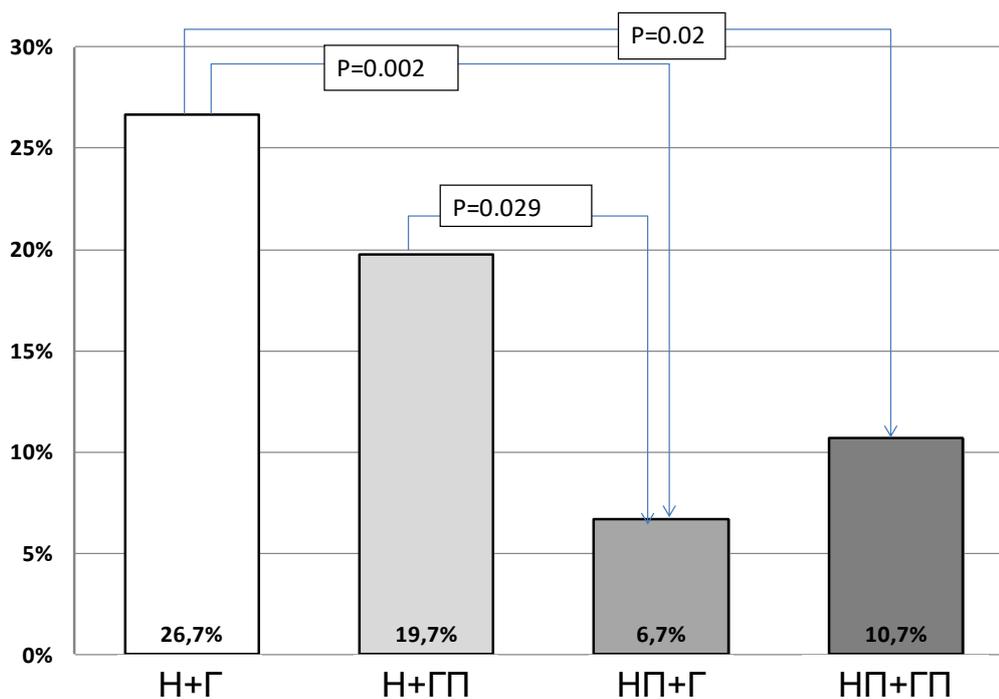


Рисунок 6 – Первичный показатель эффективности комбинированной терапии налтрексоном и гуанфацином: количество больных в процентах, завершивших программу лечения по группам.

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

3.3.2. Вторичные показатели эффективности комбинированной терапии налтрексоном и гуанфацином

3.3.2.1. Результаты теста мочи на содержание опиоидов

При проведении статистического анализа несданные больными пробы мочи (т.е. пропущенные визиты) рассматривались как опиоид-положительные. Кумулятивная пропорция отрицательных анализов мочи на

опиоиды в группе Н+Г составила 367/1064 (35,0%), значимо 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; $p<0,001$). Кумулятивная пропорция опиоид-негативных проб мочи в группе Н+ГП 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.

Для оценки эффективности проводимого лечения был рассчитан балл эффективности терапии (БЭТ), который зависел от количества пропущенных визитов и количества положительных результатов анализа мочи на наличие опиоидов (рисунок 7). Значимых различий между группами выявлено не было.

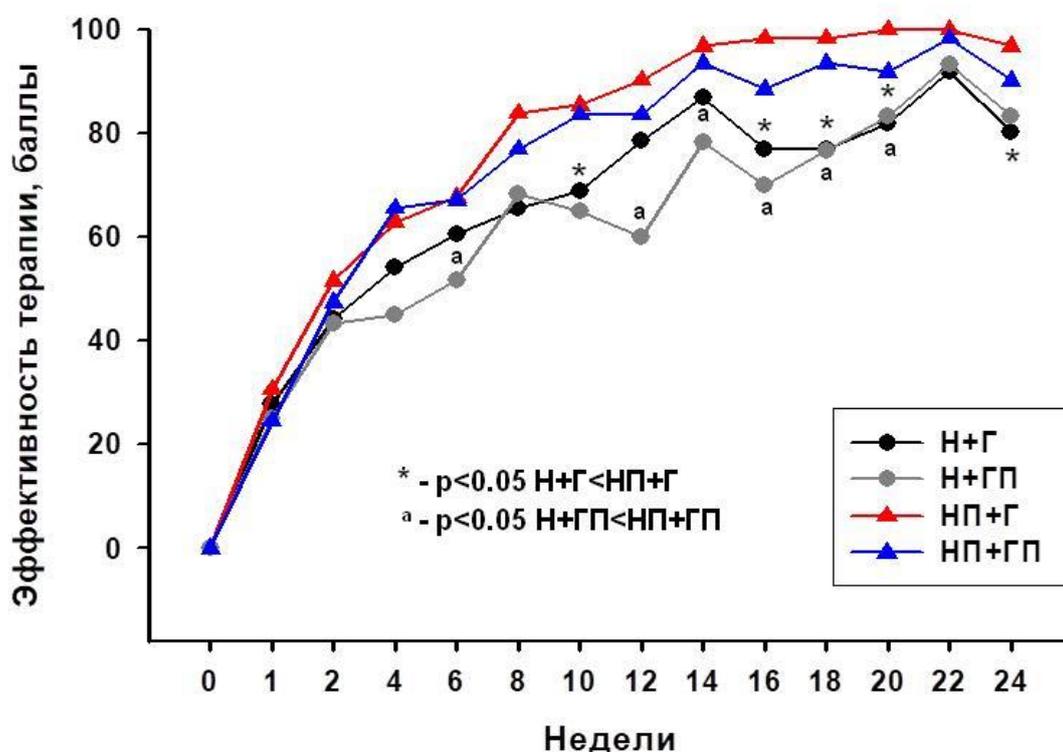


Рисунок 7 – Вторичные показатели эффективности комбинированной терапии налтрексоном и гуанфацином: эффективность терапии (в баллах) по группам рандомизации.

3.3.2.2. *Влияние комбинированной терапии налтрексоном и гуанфацином на частоту ремиссий при СЗО*

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

Через 12 месяцев 85 из 306 участников прошли катамнестическое обследование, 26 из группы Н+Г (3 из 75 находились в ремиссии); 20 из Н+ГП (5 из 76 в ремиссии; $p=0,719$ по сравнению с группой Н+Г); 23 из НП+Г (3 из 75 в ремиссии; $p=1,00$ по сравнению с группой Н+Г) и 16 больных из НП+ГП (2 из 75 в ремиссии; $p=0,683$ по сравнению с группой Н+Г).

3.3.2.3. *Влияние комбинированной терапии налтрексоном и гуанфацином на динамику психометрических показателей*

Шкала восприимчивости к стрессу (ШВС) и влечение к употреблению опиоидов: Шкала восприимчивости к стрессу была использована для того, чтобы изучить индивидуальные особенности больных в отношении реактивности на стрессовые факторы, а также для оценки стресспротективного действия гуанфацина. Мы также оценивали 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 участники всех четырех групп имели сходные показатели по ШВС и визуальной аналоговой шкале влечения к опиоидам (ВАШ). В ходе исследования было отмечено статистически значимое снижение показателей по обеим шкалам. Как следует из таблицы 6, в процессе лечения во всех группах наблюдалось

значимое снижение среднего балла по шкале ШВС ($F_{5,1095}=21,2$; $p<0,0001$; ANOVA для повторных измерений) (рисунок 8).

Таблица 6 – Изменения по Шкале восприимчивости к стрессу (ШВС) и визуальной аналоговой шкале (ВАШ) влечения к употреблению наркотиков в ходе 6 месяцев исследования.

Шкала		ШВС	ШВС	Различия	ВАШ	ВАШ	Различия
Группа		Гуанфацин	Плацебо	Г<ГП	Гуанфацин	Плацебо	Г<ГП
Неделя	0	28 [1]	27 [1]	НД	3,2 [0,3]	3,4 [0,3]	НЗ
	6	19 [1]	21 [1]	НД	1,0 [0,4]	1,3 [0,4]	НЗ
	12	19 [2]	19 [2]	НД	0,9 [0,6]	0,8 [0,6]	НЗ
	18	16 [3]	26 [3]	$p=0,01$	0,3 [0,8]	0,9 [0,8]	$p=0,05$
	24	14 [3]	17 [3]	НД	2,3 [0,9]	3,5 [0,9]	$p=0,05$

Примечание: НЗ - значимых различий между группами не выявлено (ТКФ).

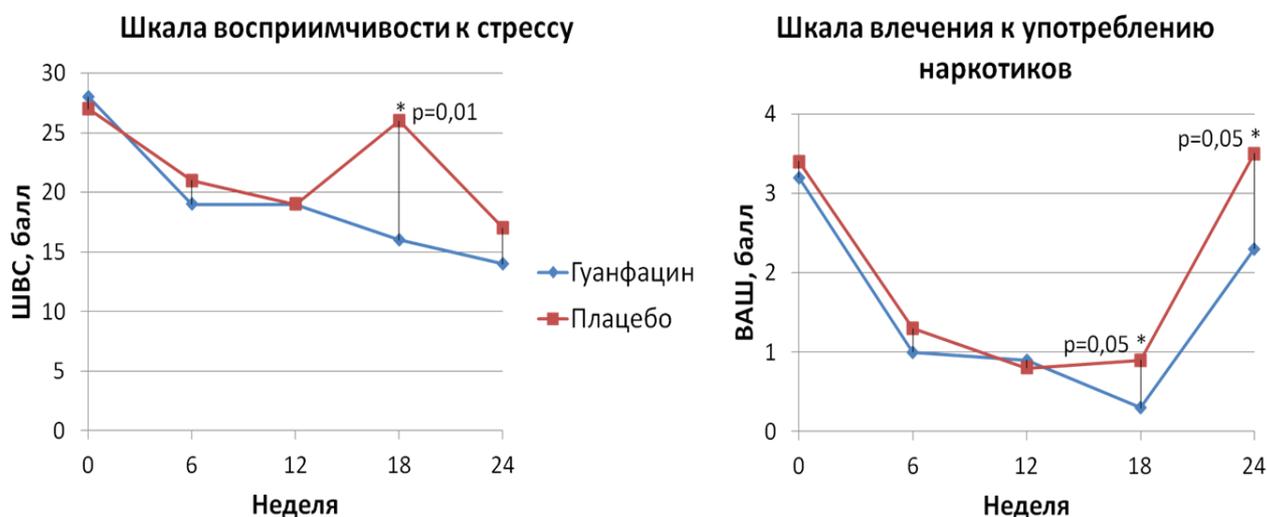


Рисунок 8 – Динамика показателей по Шкале восприимчивости к стрессу (ШВС) и визуальной аналоговой шкале (ВАШ) влечения к употреблению наркотиков в ходе 24 недель исследования в группе гуанфацина (Н+Г и НП+Г) по сравнению с плацебо (Н+П и НП+ГП) (ТКФ).

Динамика балла по ВАШ, отражающая влечение к употреблению опиоидов, несколько отличалась от изменений по ШВС – на 24-й неделе терапии имело место некоторое увеличение данного показателя. Тест Тьюки показал, что в группах гуанфацина (Н+Г и НП+Г) показатель ШВС был значимо ниже, чем в группах плацебо гуанфацина (Н+ГП и НП+ГП) через 18 недель после включения в исследование (16 (SD=5) vs 26 (SD=4); $p=0,01$). Показатель ВАШ влечения к употреблению опиоидов был значимо ниже в группах гуанфацина через 18 (0,3 (SD=0,9) vs 0,9 (SD=0,9); $p<0,05$) и 24 недели (2,3 (SD=0,8) vs 3,5 (SD=0,8), $p<0,05$) после рандомизации.

Депрессия, тревога, общее клиническое впечатление и поведение, связанное с риском ВИЧ-инфицирования. Значимых различий по шкалам ШООФ и ТОСР между группами и по времени выявлено не было. При оценке психиатрических симптомов и общего клинического впечатления в ходе исследования отмечалось улучшение показателей во всех четырех группах. Балл по шкале депрессии Бека снизился с 19 (SD=1) при включении в проект до 6 (SD=2) через 24 недели, балл по ТОСР снизился с 8,1 (SD=0,6) при оценке через 12 недель до 5 (SD=1) при оценке в конце программы. Межгрупповых различий не было выявлено.

При статистической обработке данных была выявлена корреляция между баллом по ШВС и другими психометрическими показателями в ходе всего периода лечения (таблица 7). В целом, балл по шкалам ШДБ, ШТС (личностная тревожность), ШТС (реактивная тревога) был связан с баллом по Шкале восприимчивости к стрессу (более высокий балл по шкалам депрессии и тревоги был связан с более высоким баллом по ШВС). Однако, средний балл по Визуальной аналоговой шкале влечения к употреблению опиоидов коррелировал с баллом по ШВС только в начале исследования (неделя 0, 2, 4 и 6) (таблица 8).

Таблица 7 – Корреляция между баллом по ШВС и психометрическими показателями в ходе 24 недель терапии независимо от группы рандомизации.

Временная точка, число наблюдений	ШВС-ШДБ	ШВС-ШТС ЛТ	ШВС-ШТС РТ	ШВС-ВАШ
Неделя 0, n=301	0,409**	0,405**	0,336**	0,125*
Неделя 2, n=178	0,572**	0,595**	0,546**	0,310**
Неделя 4, n=141	0,529**	0,648**	0,566**	0,318**
Неделя 6, n=118	0,567**	0,716**	0,711**	0,353**
Неделя 8, n=86	0,566**	0,751**	0,766**	НЗ
Неделя 10, n=69	0,623**	0,756**	0,797**	НЗ
Неделя 12, n=64	0,474**	0,588**	0,623**	НЗ
Неделя 24, n=27	0,519**	0,537**	0,665**	НЗ

Примечание: НЗ – статистически не значимо.
* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ (MANOVA)

При анализе данных по группам, получавшим гуанфацин (Н/Г и П/Г) и плацебо гуанфацина (Н/П и П/П) была выявлена корреляция между баллом по ШВС и баллами по шкале тревоги, депрессии и влечения. Примечательно, что статистически значимая корреляция балла по ШВС и влечения к употреблению опиоидов в группе гуанфацина была выявлена на неделе 0 и 6, в группе плацебо корреляция отсутствовала. Реактивная тревожность коррелировала со ШВС на всех временных точках за исключением недели 12 в группе гуанфацина (таблица 9).

Таблица 8 – Корреляция между ШВС и психометрическими переменными в группах гуанфацина (Н/Г и П/Г) по сравнению с плацебо (Н/П и П/П).

Временная точка, группа, число наблюдений		ШВС-ШТС ЛГ	ШВС-ШТС РГ	ШВС-ШДБ	ШВС-ВАШ
2 недели	Н/Г+П/Г, n=85	0,558**	0,445**	0,487**	0,336**
	Н/П+П/П, n=93	0,627**	0,634**	0,641**	0,287**
4 недели	Н/Г+П/Г, n=66	0,650**	0,589**	0,518**	0,323**
	Н/П+П/П, n=75	0,647**	0,560**	0,535**	0,299**
6 недели	Н/Г+П/Г, n=54	0,752**	0,665**	0,622**	НД
	Н/П+П/П, n=64	0,689**	0,743**	0,526**	0,415**
8 недели	Н/Г+П/Г, n=42	0,778**	0,697**	0,455**	НД
	Н/П+П/П, n=44	0,733**	0,812**	0,669**	НД
10 недели	Н/Г+П/Г, n=33	0,748**	0,779**	0,580**	НД
	Н/П+П/П, n=36	0,721**	0,807**	0,626**	НД
12 недели	Н/Г+П/Г, n=29	0,417*	НД	0,313	НД
	Н/П+П/П, n=35	0,698**	0,773**	0,587**	НД
24 недели	Н/Г+П/Г, n=15	0,520*	0,777**	0,620*	НД
	Н/П+П/П, n=12	0,582*	0,631*	0,474	НД

Примечание: НД – статистически не значимо.
* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ (MANOVA)

Проведенный статистический анализ (ANOVA) данных больных досрочно выбывших из исследования и завершивших программу терапии выявил следующие значимые различия:

- По ШВС на неделе 8 между больными, досрочно выбывшими до 10 недели проекта, и завершившими исследование в группах гуанфацина и плацебо ($M \pm SD$, $24,9 \pm 6,5$ vs. $18,3 \pm 6,3$ vs. $19,4 \pm 8,5$ vs. $21,2 \pm 8,2$, $p < 0,05$); между группами гуанфацина и плацебо на неделе 10 ($18,5 \pm 6,9$ vs. $23,3 \pm 7,4$; $p < 0,05$); по ШВС на неделе 14 между больными, досрочно выбывшими до 16 недели проекта, и завершившими исследование в

группах гуанфацина и плацебо ($M \pm SD$, $19,0 \pm 4,1$ vs. $19,0 \pm 4,1$ vs. $21,6 \pm 8,5$ vs. $20,5 \pm 5,8$, $p < 0,001$);

- По ШТС ЛТ и ШТС РТ на неделе 8 между больными, досрочно выбывшими до 10 недели проекта, и завершившими исследование в группах гуанфацина и плацебо (ШТС ЛТ: $45,7 \pm 9,4$ vs. $36,7 \pm 7,4$ vs. $40,82 \pm 9,0$ vs. $41,38 \pm 11,3$; $p = 0,05$ и ШТС РТ: $10,2 \pm 8,6$ vs. $5,7 \pm 8,0$ vs. $6,9 \pm 7,5$ vs. $6,5 \pm 7,8$; $p = 0,05$);
- По ШТС ЛТ между группами гуанфацина и плацебо на неделе 10 ($p < 0,05$) и на неделе 8 между больными, досрочно выбывшими до 10 недели проекта, и завершившими исследование ($p < 0,05$).

Таблица 9 – Сравнение психометрических показателей больных по группам лечения и больных завершивших исследование с досрочно выбывшими.

Временная точка	Группа	ИСХОД						ANOVA	
		выбывшие			завершившие				F
		N	M	SD	N	M	SD		
ШДБ									
неделя 0	Н/Г+П/Г	65	17,3	7,81	85	18,9	8,80	исход	1,50
	Н/П+П/П	57	19,1	9,38	93	20,1	09,0	группа	2,10
								группа X исход	0,10
2 неделя	Н/Г+П/Г	23	12,7	9,27	59	12,3	7,74	исход	0,09
	Н/П+П/П	14	13,1	7,37	72	12,5	8,83	группа	0,04
								группа X исход	0,01
4 неделя	Н/Г+П/Г	10	9,00	6,48	51	8,43	7,82	исход	2,05
	Н/П+П/П	13	14,0	7,83	58	9,50	7,93	группа	2,92
								группа X исход	1,24
6 неделя	Н/Г+П/Г	11	8,27	11,3	37	5,95	5,42	исход	0,01
	Н/П+П/П	12	5,25	5,21	40	7,25	8,49	группа	0,23
								группа X исход	1,45
8 неделя	Н/Г+П/Г	10	10,2	8,57	27	5,70	7,98	исход	1,42
	Н/П+П/П	11	6,91	7,45	24	6,50	7,82	группа	0,37
								группа X исход	0,98
10 неделя	Н/Г+П/Г	6	3,00	2,37	24	6,63	9,60	исход	0,07
	Н/П+П/П	11	10,2	12,3	25	8,04	6,97	группа	2,84
								группа X исход	1,29
ШТС РТ									

неделя 0	Н/Г+П/Г	65	49,3	8,72	85	48,0	8,24	исход	0,15
	Н/П+П/П	58	48,5	11,0	93	49,0	9,88	группа	0,01
								группа X исход	0,62
2 неделя	Н/Г+П/Г	23	45,5	11,4	59	44,3	10,1	исход	0,09
	Н/П+П/П	14	44,5	9,35	72	44,6	10,4	группа	0,03
								группа X исход	0,10
4 неделя	Н/Г+П/Г	10	40,0	6,58	51	38,4	10,2	исход	0,94
	Н/П+П/П	13	45,0	7,94	58	42,0	10,7	группа	3,34
								группа X исход	0,10
6 неделя	Н/Г+П/Г	11	43,2	11,2	37	38,4	10,6	исход	0,26
	Н/П+П/П	12	38,2	8,38	40	40,4	11,7	группа	0,34
								группа X исход	1,81
8 неделя	Н/Г+П/Г	10	10,2	8,57	27	5,70	7,98	исход	5,29*
	Н/П+П/П	11	6,91	7,45	24	6,50	7,82	группа	0,02
								группа X исход	3,98*
10 неделя	Н/Г+П/Г	6	31,6	8,82	24	38,6	10,3	исход	0,38
	Н/П+П/П	11	45,1	16,8	25	42,3	10,4	группа	6,53**
								группа X исход	2,13
ШТС ЛТ									
неделя 0	Н/Г+П/Г	65	48,6	8,65	85	47,0	9,22	исход	0,20
	Н/П+П/П	58	47,9	9,47	93	48,6	9,14	группа	0,14
								группа X исход	1,12
2 неделя	Н/Г+П/Г	23	43,7	10,6	59	43,5	8,47	исход	0,09
	Н/П+П/П	14	43,9	9,01	72	45,1	9,35	группа	0,26
								группа X исход	0,16
4 неделя	Н/Г+П/Г	10	40,2	4,10	51	41,3	7,94	исход	0,31
	Н/П+П/П	13	45,3	8,32	58	41,8	10,2	группа	1,87
								группа X исход	1,24
6 неделя	Н/Г+П/Г	11	44,4	12,8	37	40,0	7,07	исход	1,07
	Н/П+П/П	12	40,9	7,17	40	40,8	10,1	группа	0,41
								группа X исход	0,98
8 неделя	Н/Г+П/Г	10	45,7	9,37	27	36,7	7,39	исход	3,02
	Н/П+П/П	11	40,8	9,00	24	41,3	11,3	группа	0,00
								группа X исход	3,86*
10 неделя	Н/Г+П/Г	6	36,6	6,44	24	40,0	7,18	исход	0,06
	Н/П+П/П	11	43,6	12,5	25	41,5	8,84	группа	2,73
								группа X исход	1,12
ВАШ									
неделя 0	Н/Г+П/Г	65	3,70	2,69	84	2,74	2,74	исход	1,34
	Н/П+П/П	58	3,31	2,76	93	3,53	2,66	группа	0,40
								группа X исход	3,44
2 неделя	Н/Г+П/Г	23	2,46	2,62	59	1,56	2,14	исход	1,23
	Н/П+П/П	14	1,86	2,63	72	1,78	2,27	группа	0,19
								группа X исход	0,86
4 неделя	Н/Г+П/Г	10	1,10	1,52	51	1,08	2,01	исход	3,24
	Н/П+П/П	13	2,73	2,39	58	1,12	1,89	группа	3,38
								группа X исход	3,07
6 неделя	Н/Г+П/Г	11	1,51	2,99	37	0,82	1,86	исход	0,49
	Н/П+П/П	12	1,11	1,87	39	1,10	2,07	группа	0,02

								группа X исход	0,46
8 неделя	Н/Г+П/Г	10	1,45	2,01	27	0,81	2,02	исход	2,56
	Н/П+П/П	11	1,88	2,77	22	0,79	1,71	группа	0,14
								группа X исход	0,18
10 неделя	Н/Г+П/Г	6	0,00	0,00	23	1,11	2,31	исход	0,33
	Н/П+П/П	11	1,45	2,58	25	1,02	1,65	группа	1,34
								группа X исход	1,71
14 неделя	Н/Г+П/Г	17	0,41	0,71	17	0,41	0,71	исход	0,56
	Н/П+П/П	15	0,87	2,17	17	0,76	2,05	группа	0,69
								группа X исход	0,00**
ШВС									
неделя 0	Н/Г+П/Г	65	28,0	5,74	85	27,8	5,97	исход	0,42
	Н/П+П/П	58	27,8	6,80	92	27,0	6,79	группа	0,37
								группа X исход	0,18
2 неделя	Н/Г+П/Г	23	24,0	7,28	59	23,0	7,16	исход	0,81
	Н/П+П/П	14	24,7	6,24	72	23,2	7,55	группа	0,10
								группа X исход	0,02
4 неделя	Н/Г+П/Г	10	21,2	5,03	51	20,0	6,20	исход	1,02
	Н/П+П/П	13	24,6	5,20	58	22,6	7,77	группа	3,71
								группа X исход	0,09
6 неделя	Н/Г+П/Г	11	19,2	9,21	37	19,7	6,39	исход	1,02
	Н/П+П/П	12	21,1	4,57	40	19,5	8,51	группа	3,71
								группа X исход	0,09
8 неделя	Н/Г+П/Г	10	24,9	6,47	27	18,3	6,34	исход	1,56
	Н/П+П/П	11	19,3	8,45	24	21,1	8,18	группа	0,50
								группа X исход	4,81*
10 неделя	Н/Г+П/Г	6	17,6	6,15	24	19,2	7,40	исход	0,71
	Н/П+П/П	11	21,9	8,61	25	23,9	6,90	группа	4,35*
								группа X исход	0,01
14 неделя	Н/Г+П/Г	17	19,0	4,11	17	19,0	4,11	исход	6,90**
	Н/П+П/П	14	21,6	5,12	16	20,5	5,84	группа	2,53
								группа X исход	0,00**

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ (MANOVA)

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

По данным настоящего исследования комбинированная терапия налтрексоном и гуанфацином была безопасна и хорошо переносилась. Нежелательные явления были зарегистрированы только у 4,7% участников. Наиболее частыми нежелательными явлениями были: головная боль, снижение аппетита, бессонница и головокружение, большинство из них были

легкой степени тяжести (таблица 10). Межгрупповых различий по количеству нежелательных явлений не выявлено. Серьезных нежелательных явлений зарегистрировано не было.

Таблица 10 – Перечень зарегистрированных нежелательных явлений по группам терапии.

Нежелательное явление	Н+Г	Н+ГП	НП+Г	НП+ГП	ИТОГО
Тошнота или рвота	0	0	1,6%	0	
Боли/спазмы в животе или колики	0	1,7%	0	0	
Понос	0	3,4%	0	0	
Проблемы со сном (бессонница)	3,3%	5,1%	1,6%	3,3%	
Головокружение	0	0	1,6%	1,7%	
Головная боль	6,6%	1,7%	6,5%	1,7%	
Потеря аппетита	1,7%	1,7%	0	0	
Боли в ногах	1,7%	0	0	0	
ВСЕГО	13,1%	13,6%	9,7%	6,7%	10,7%

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. Данные мониторинга представлены на рисунке 9. Статистически значимых отличий по динамике артериального давления между группами больных, получавших гуанфацин и плацебо не выявлено (рисунок 9).

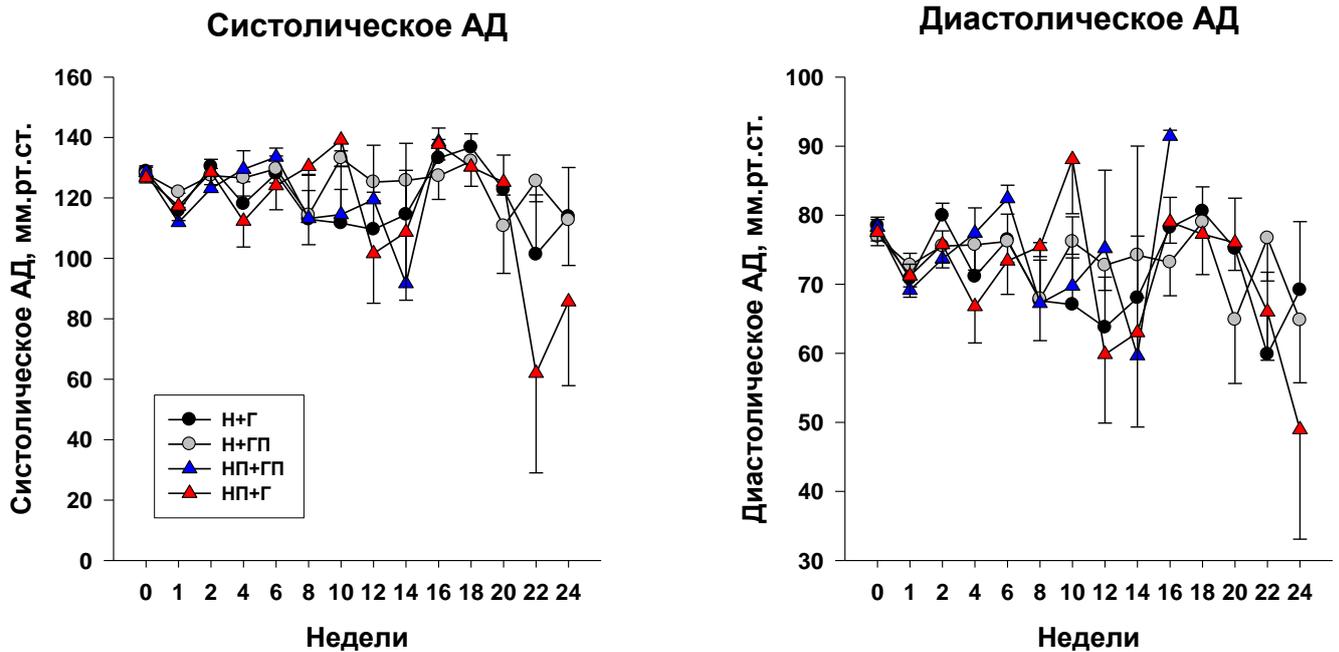


Рисунок 9 – Динамика систолического и диастолического артериального давления по группам терапии. Данные представлены в виде М (SD).

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

3.5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты данного исследования подтвердили ранее сделанные в нашей лаборатории наблюдения о превосходстве налтрексона по эффективности по сравнению с плацебо для стабилизации ремиссии при СЗО [Krupitsky E.M. et al., 2004, 2006]. Так, в одном из проектов к концу шестого месяца терапии 12 из 27 больных, получавших налтрексон (44,4%), воздерживались от систематического употребления опиоидов по сравнению с 4 больными из 25 в группе плацебо (16%) ($p \leq 0,05$) [Krupitsky E.M. et al., 2004; Крупицкий Е.М. и соавт., 2015; Палаткин В.Я., 2017]. В другом исследовании к концу шестого месяца 43% участников из группы налтрексон + флуоксетин продолжали лечение и оставались в ремиссии, по сравнению с 36% в группе

налтрексона, 21% в группе флуоксетина и 10% в группе плацебо. Однако, процент удержания больных в программе лечения в течение 6 месяцев в настоящем исследовании был ниже, чем в более ранних работах, в группе налтрексон + гуанфацин он составил 26,7%, а в группе налтрексон + плацебо всего 19,7%. Полученные результаты совпали с данными, опубликованными в Кохрейновском обзоре целью которого была оценка эффективности применения перорального налтрексона для стабилизации ремиссии при СЗО [Minozzi S. et al., 2011]. В анализ были включены 13 рандомизированных клинических исследований. Подсчитав средний процент удержания больных в ремиссии, который составил 28%, авторы обзора пришли к выводу, что пероральный налтрексон является недостаточно эффективным средством для профилактики рецидива СЗО. Возможная причина меньшей эффективности пероральной формы налтрексона в данном исследовании – большой возраст участников и, как следствие, меньшее влияние со стороны родственников, которые могут контролировать прием перорального налтрексона. Эти данные соотносятся с результатами исследований, в которых была показана важность контроля со стороны членов семьи при лечении налтрексоном [Carroll K.M. et al., 2001; Fals-Stewart W., O'Farrell T., 2003; Paterson C. et al., 2014]. Применение пролонгированных форм налтрексона (инъекционных и имплантируемых) на настоящий момент позволяет в некоторой степени решить проблему комплаенса и повысить эффективность данного препарата в терапии опиоидной зависимости (главы 4 и 5 настоящей работы).

Аналогично результатам R. Sinha и соавторов [2007], в данном исследовании гуанфацин снижал восприимчивость к стрессу через 18 недель терапии, однако это не способствовало более длительному удержанию больных в программе лечения налтрексоном (хотя удержание в группе Н+Г и было несколько лучше, чем в группе Н+ГП, но эти различия не достигали уровня статистической значимости). Тем не менее, умеренный стресспротективный эффект гуанфацина может быть использован при

лечении опиоидной зависимости для снижения восприимчивости пациентов к стрессорным факторам [Hunt R.D., Arnsten A.F., Asbell M.D., 1995], а также для уменьшения влечения к употреблению опиоидов, что и было показано в настоящей работе (средний балл по ШВС и ВАШ влечения к употреблению опиоидов был значимо ниже в группах гуанфацина по сравнению с группами плацебо на 18 и 24 неделях проекта). Пик восприимчивости к стрессу, отмечавшийся на 18 неделе, соотносится с теорией «инкубации», разработанной на основе исследований на животных, в которых под воздействием стрессовых факторов наблюдалось восстановление угашенного потребления опиоидов [Shalev U. et al., 2001].

Мы провели дополнительный анализ, объединив данные по группам, получавшим фармакотерапию гуанфацином (Н/Г и П/Г) и плацебо (Н/П и П/П). Полученные результаты подтвердили гипотезу о том, что такие симптомы постабстинентного синдрома как тревога, депрессия и влечение к употреблению наркотика влияют на удержание больных в исследовании независимо от проводимого лечения. Было показано негативное влияние личностной тревожности и реактивной тревоги, а также восприимчивости к стрессу на удержание больных в проекте через 8 и 14 недель после включения. При этом в группах гуанфацина (Н/Г и П/Г) был получен умеренный положительный эффект в отношении восприимчивости к стрессу на 10 неделе проекта.

Полученные результаты подтверждают предположение о том, что восприимчивость к стрессу коррелирует с наличием симптомов тревоги и депрессии [Fox H.C. et al., 2012]. Однако с третьего по шестой месяц терапии выраженность корреляции между ШВС и ШТС ЛТ существенно снижалась как в группах гуанфацина, так и в группах плацебо гуанфацина. Мы не обнаружили статистически значимой корреляции ШВС с ВАШ влечения к употреблению опиоидов, начиная со второго месяца проекта. Возможным объяснением данного феномена может быть большой процент участников

досрочно выбывших из исследования из-за выраженности патологического влечения [Палаткин В.Я., 2017].

Следует отметить, что риск возврата к употреблению наркотиков, обусловленный стрессорными факторами, выше спустя несколько месяцев, чем спустя несколько недель после последнего употребления [Kreek M.J. et al., 2005; Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2013]. Увеличение влечения к употреблению наркотиков к 24 неделе проекта, а также различия с группами плацебо на 18 неделе, возможно, отражают стресс индуцированный эффект, который был успешно блокирован гуанфацином. Таким образом, в данном клиническом исследовании были получены некоторые данные, поддерживающие теорию «инкубации», и свидетельствующие об эффективности антагонистов альфа₂ адренорецепторов для купирования проявлений данного феномена.

В целях безопасности и оптимизации переносимости в данном исследовании нами была использована сравнительно небольшая доза гуанфацина 1 мг/день, хотя в дальнейшем целесообразно изучение эффективности гуанфацина в большей дозе (до 4-7 мг/день), а также изучение эффективности других препаратов из группы альфа₂ адреномиметиков, в частности, лофексидина, отличающегося менее выраженным гипотензивным действием.

Сильной стороной данного исследования является рандомизированный плацебо-контролируемый дизайн, включающий несколько личных визитов больных в клинику, а также использование международных валидизированных шкал для оценки эффективности терапии. Несмотря на преимущества дизайна, число больных, досрочно выбывших из проекта, было достаточно высоким. Ограниченное количество участников в группе стало основным препятствием для определения возможных корреляций. При проведении дальнейших исследований в этой области, необходимо

предпринимать дополнительные усилия, направленные на удержание больных в исследовании, особенно на ранних этапах лечения.

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

Результаты исследования, изложенные в главе 3, опубликованы и доступны по ссылкам: Кибитов А.О. и соавт., 2016; Крупицкий Е.М. и соавт., 2015; Палаткин В.Я. и соавт., 2016, 2017; Krupitsky E. et al., 2013.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НАЛТРЕКСОНА В ПЕРОРАЛЬНОЙ И ИМПЛАНТИРУЕМОЙ ФОРМАХ ДЛЯ СТАБИЛИЗАЦИИ РЕМИССИИ У БОЛЬНЫХ С СЗО

4.1. Клинико-демографические характеристики исследуемой когорты

Все больные, включённые в исследование, страдали СЗО. Средний возраст участников составил 28(4) лет M(SD), большинство были мужчины (N=222; 73%), средняя продолжительность зависимости 8,0 (4) лет, количество 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%) употребляли марихуану; 26 (12%) амфетамины; 34 (11%) седативные средства, преимущественно бензодиазепины; ни один из больных не сообщил об употреблении кокаина. Среднее количество потребленного алкоголя составило $9,6 \pm 0,96$ (SE) г/день. Значимых различий между группами по демографическим и клиническим показателям обнаружено не было (таблица 11).

Таблица 11 – Демографические характеристики участников при включении в проект.

Группа		НИ+ОП	ПИ+ОН	ПИ+ОП	Общее число
Количество участников		102	102	102	306
Возраст (лет), M±SE		28,0 ±0,40	27,9±0,39	28,7±0,45	28,2±0,24
Пол	Мужской, N (%)	74 (72,5)	74 (72,5)	74 (72,5)	222 (72,5)
	Женский, N (%)	28 (27,5)	28 (27,5)	28 (27,5)	84 (27,5)
Длительность зависимости (лет), M±SE		7,8±0,38	7,9±0,41	8,3±0,39	8,0±0,23
Средняя доза героина (г/день), M±SE		1,1±0,07	0,9±0,08	0,9±0,07	1,0±0,04
Употребление амфетаминов, N (%)		12 (11,8)	6 (5,9)	18 (17,6)	26 (12)
Употребление кокаина, N (%)		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Употребление марихуаны, N (%)		35 (34,3)	22 (21,6)	25 (24,5)	82 (27)
Употребление бензодиазепинов, N (%)		15 (14,7)	10 (9,8)	9 (8,8)	34 (11)
Употребление алкоголя (г этанола/день), M±SE		10,2±1,69	9,0±1,72	9,6±1,58	9,6±0,96
Количество раз лечения, M±SE		4,9±0,41	4,3±0,37	3,8±0,31	4,3±0,21
Работа, N (%)		47 (46,1)	42 (41,2)	51 (50,0)	140 (46)
ВИЧ, N (%)		44 (43,0)	53 (52,0)	47 (46,5)	144 (47)
Гепатит В, N (%)		18 (17,8)	16 (16,0)	13 (13,0)	47 (15)
Гепатит С, N (%)		98 (96,1)	98 (96,0)	96 (95,1)	293 (96)
ТОСР инъекционный риск (балл), M±SE		8,0±0,47	8,1±0,44	8,7±0,49	8,2±0,27
ШООФ (балл), M±SE		64,7±0,81	62,8±0,72	62,5±0,90	63,3±0,47
ИТЗ медицинские проблемы (балл), M±SE		0,13±0,023	0,07±0,011	0,09±0,014	0,10±0,012
ИТЗ работа (балл), M±SE		0,68±0,028	0,72±0,026	0,76±0,026	0,73±0,020
ИТЗ проблемы с алкоголем (балл), M±SE		0,11±0,012	0,08±0,009	0,10±0,009	0,10±0,006
ИТЗ проблемы с наркотиками (балл), M±SE		0,29±0,006	0,29±0,006	0,29±0,009	0,29±0,004
ИТЗ проблемы с законом (балл), M±SE		0,11±0,021	0,07±0,011	0,10±0,015	0,09±0,009
ИТЗ семейные проблемы (балл), M±SE		0,34±0,030	0,31±0,019	0,30±0,019	0,32±0,013
ИТЗ психиатрические проблемы (балл), M±SE		0,15±0,018	0,19±0,020	0,18±0,021	0,17±0,011

Примечание: НИ+ОП – налтрексон-имплантат и плацебо преорально; ПИ+ОН – плацебо-имплантат и налтрексон преорально; ПИ+ОП – плацебо-имплантат и плацебо преорально. Статистически значимых различий между группами по демографическим и клиническим показателям обнаружено не было.

4.2. Показатели приверженности приему пероральных препаратов

Процент содержания рибофлавинового маркера в пробах мочи, собранных на визитах раз в две недели, находился в диапазоне от 70-100%. Эти данные совпадали с результатами, полученными при подсчете количества оставшихся капсул и информацией, полученной от родственников больных, что свидетельствует о том, пациенты, приходившие на назначенные визиты, регулярно принимали пероральную форму препарата.

4.3. 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 9 представлены кривые выживаемости Каплана-Мейера по данному показателю. Лог-Ранг тест выявил значимый эффект проводимой терапии (Лог-Ранг тест =62,16; $df=2$, $p<0,001$). Значимые различия были выявлены между группами НИ+ОП и ПИ+ОП (Log Rank Stat =68,4; $df=1$, $p<0,001$), и НИ+ОП и ПИ+ОН (Лог-Ранг 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-Ранг тест =3,44; $df=1$, $p=0,069$) (рисунок 10).

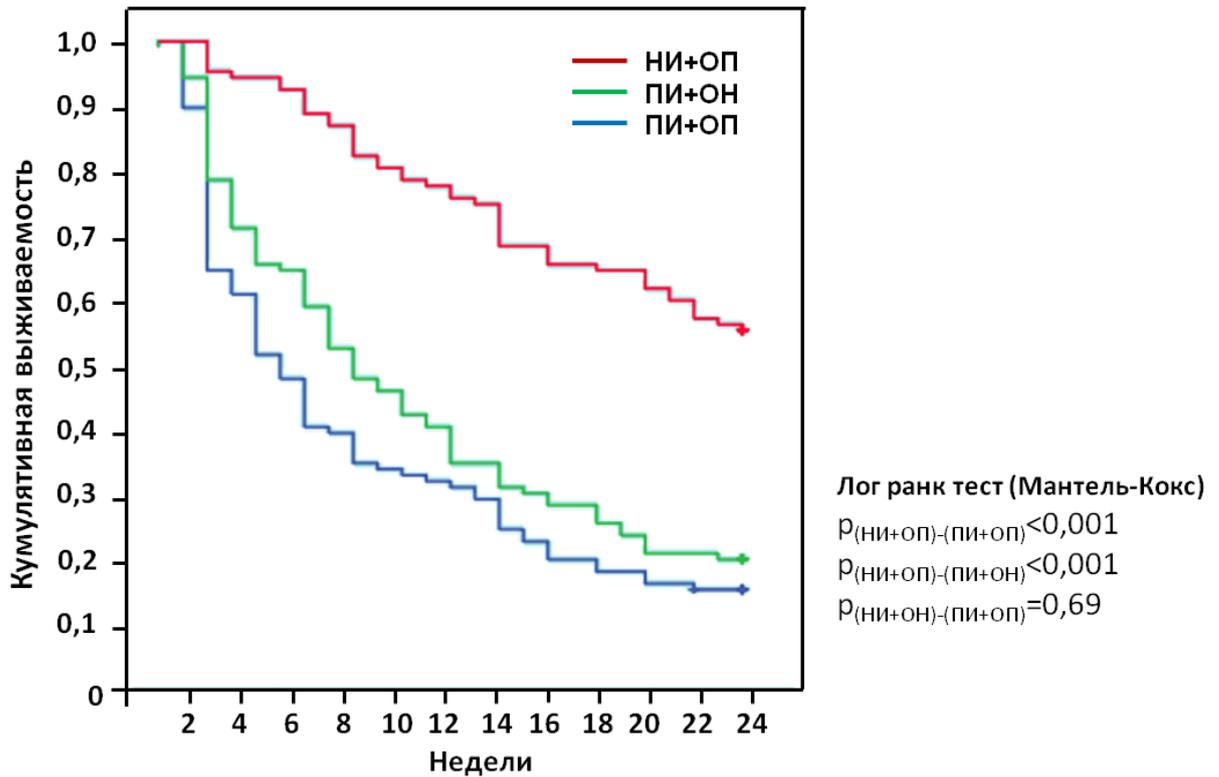


Рисунок 10 – Первичный показатель эффективности терапии налтрексоном в пероральной и имплантируемой лекарственных формах: удержание в программе лечения без рецидива. Кривые выживаемости Каплана-Мейера: выбывание из исследования и среднее время удержания в программе.

На рисунке 11 изображены кривые выживаемости Каплана-Мейера для случаев верифицированного рецидива зависимости. Данные результаты соотносятся с результатами, представленными на рисунке 10, однако при проведении статистического анализа были выявлены значимые различия между группами ПИ+ОН и ПИ+ОП (Лог-Ранг тест =5,08, $df=1$, $p=0,024$).

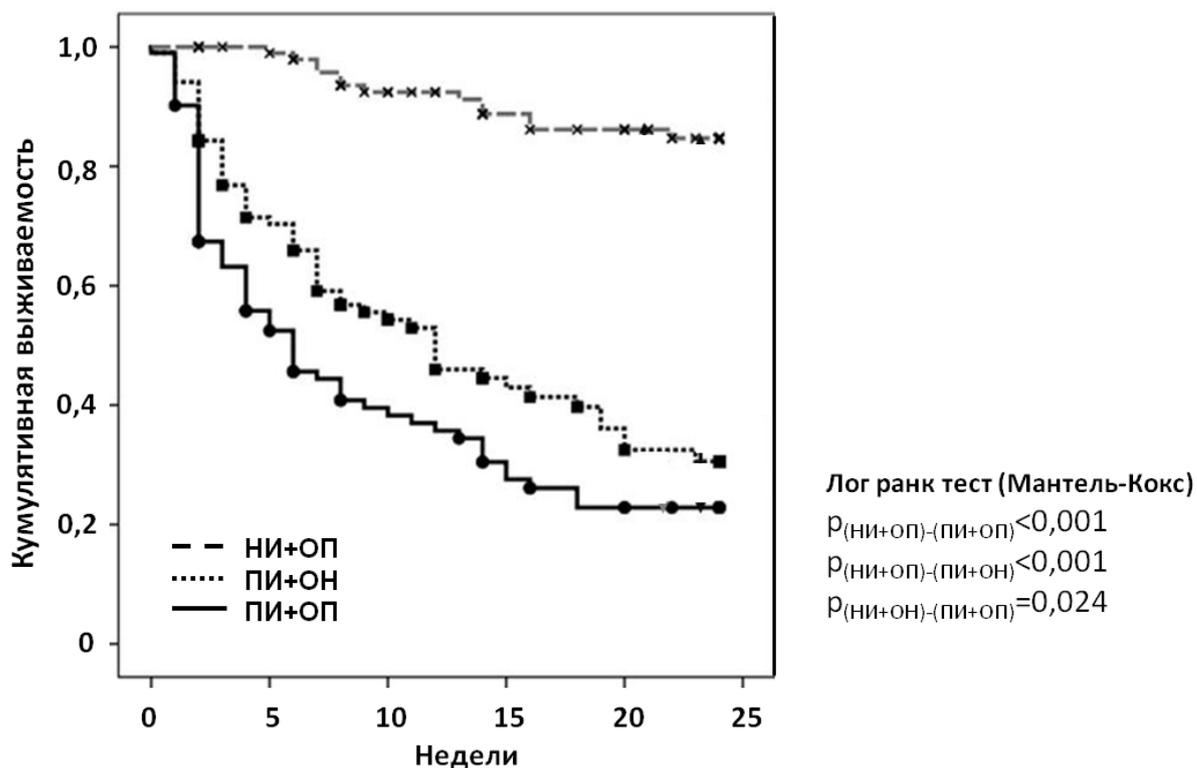


Рисунок 11 – Первичный показатель эффективности терапии налтрексоном в пероральной и имплантируемой лекарственных формах: верифицированные рецидивы зависимости. Кривые выживаемости Каплана-Мейера.

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

4.4.1. Результаты анализа мочи на содержание опиоидов

Не сданные больными пробы мочи (т.е. пропущенные визиты) рассматривались при проведении анализа как положительные. Кумулятивная пропорция отрицательных анализов мочи на опиоиды в группе НИ+ОП составила 908/1428 (63.6%), значительно превышала данный показатель 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 опиоид-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 соответствовали результатам анализа мочи.

4.4.2. Влияние терапии налтрексоном в пероральной и имплантируемой лекарственных формах на ремиссии при отдаленной катamnестической оценке

35 из 306 участников прошли катamnестическое обследование через 9 месяцев после рандомизации. Из них 20 больных из группы НИ+ОП (12/102 были в ремиссии), 7 из группы ПИ+ОН (4/102 в ремиссии; $p=0,138$), и 8 больных из ПИ+ОП (5/102 в ремиссии; $p=0,065$). Через 12 месяцев только 28 из 306 участников прошли катamnестическое обследование, 16 из группы НИ+ОП (7/102 находились в ремиссии); 6 из ПИ+ОН (2/102 в ремиссии; $p=0,170$); и 6 из ПИ+ОП (3/102 в ремиссии; $p=0,331$, рисунок 12).

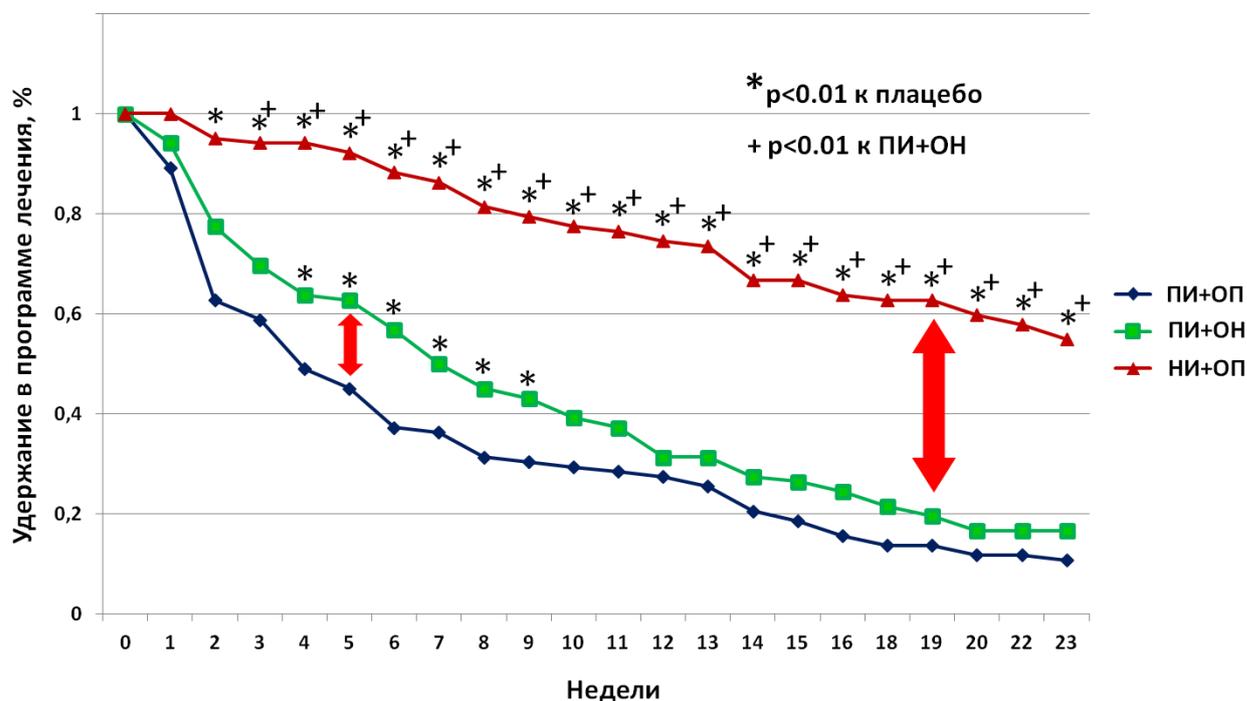
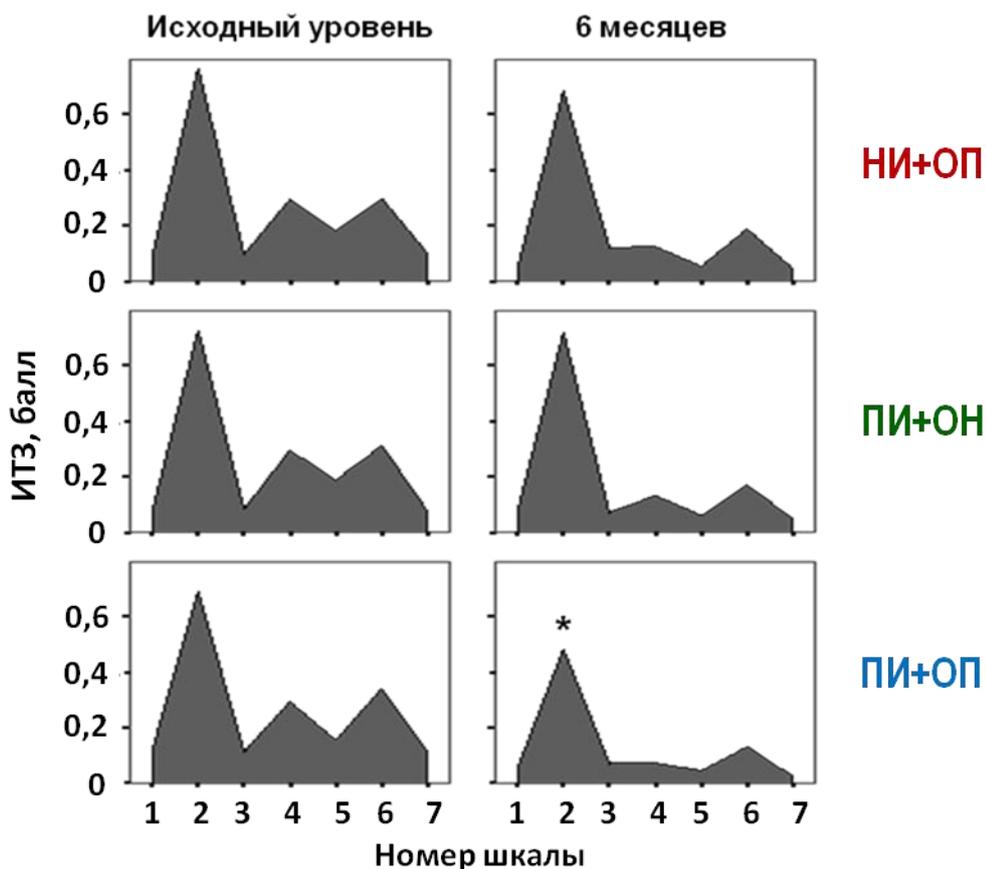


Рисунок 12 – Влияние терапии налтрексоном в пероральной и имплантируемой лекарственных формах на ремиссии: удержание больных в программе лечения (в %) по группам рандомизации.

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

Употребление наркотиков и алкоголя: на основании самоотчета больных за 90 дней до включения в исследование 82 (26,8%) человека употребляли марихуану; 36 (11,8%) амфетамины; 34 (11,1%) седативные средства, преимущественно бензодиазепины. Среднее количество (SD) потребляемого алкоголя составило 9,6 (1,0) г/день. Статистически значимых различий между группами по данным показателям выявлено не было. Данные об употреблении наркотиков, полученные в ходе исследования с помощью ретроспективного анализа и результаты теста мочи были схожи. По данным ретроспективного анализа чаще всего употребляли марихуану 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 наркотиков не выявлено. Употребление алкоголя (РА) среди больных приверженных программе лечения колебалось в пределах 5-25 г/день этанола и не отличалось между группами.

Индекс тяжести зависимости (ИТЗ): При включении в исследование пациенты всех трех групп имели сходный профиль по всем шкалам ИТЗ. У участников, приверженных программе лечения (т.е. находящихся в ремиссии), наблюдалось значимое улучшение балла по всем шкалам ИТЗ по окончании 6 месяцев без значимых различий между группами. Исключение составил раздел “Работа”, средний балл, по которому был значимо выше в группе НИ+ОП ($0,41 \pm 0,035$) (рисунок 13) по сравнению с группой ПИ+ОН ($0,71 \pm 0,048$; $p = 0,014$, ANOVA с поправкой Бонферрони) и ПИ+ОП $0,68 \pm 0,068$ ($p = 0,01$).



Примечание: I) Шкалы ИТЗ: 1. Медицинский статус; 2. Работа/ материальная поддержка; 3. Проблемы с алкоголем; 4. Проблемы с наркотиками; 5. Проблемы с законом; 6. Семья и социальный статус; 7. Психиатрический статус.

II) Статистическая значимость различий (ANOVA с поправкой Бонферрони):* - $p < 0,05$ по отношению к двум другим группам.

Рисунок 13 – Влияние терапии налтрексоном в пероральной и имплантируемой лекарственных формах на динамику балла по шкале Индекс тяжести зависимости. Сравнение показателей при включении в исследование и через 6 месяцев терапии.

Рискованное поведение в отношении ВИЧ-инфицирования (Тест оценки степени риска, ТОСР): Показатель рискованного инъекционного поведения по опроснику ТОСР среди приверженных терапии пациентов был значимо ниже спустя 3 и 6 месяцев ($p < 0,001$) по сравнению с первичной оценкой (ANOVA для повторных измерений, эффект времени $F_{2,176}=18,1$; $p < 0,001$): 8,0–8,6 при первичной оценке и $4,0 \pm 0,71$ в группе НИ+ОП, $2,7 \pm 0,64$ в группе ПИ+ОН и $1,1 \pm 0,46$ в группе ПИ+ОП по окончании лечения (ANOVA для

повторных измерений, эффект время/группа терапии $F_{4,176}=1,163$; $p=0,329$); значимых отличий между группами обнаружено не было. Показатель рискованного полового поведения при включении в проект в среднем по группам составил 4,5 балла, а к концу 6 месяца незначительно снизился - 3,5–4,2 балла. Значимых различий по группам или по времени данного показателя выявлено не было.

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

Влечение к употреблению опиоидов, депрессия, тревога, ангедония: 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 нормальному, в течение первых 1-2 месяцев терапии среди больных, приверженных лечению. Различий в динамике этих показателей, а также влечения к опиоидам, между группами выявлено не было (таблица 12, рисунок 14, 15, 16, 17).

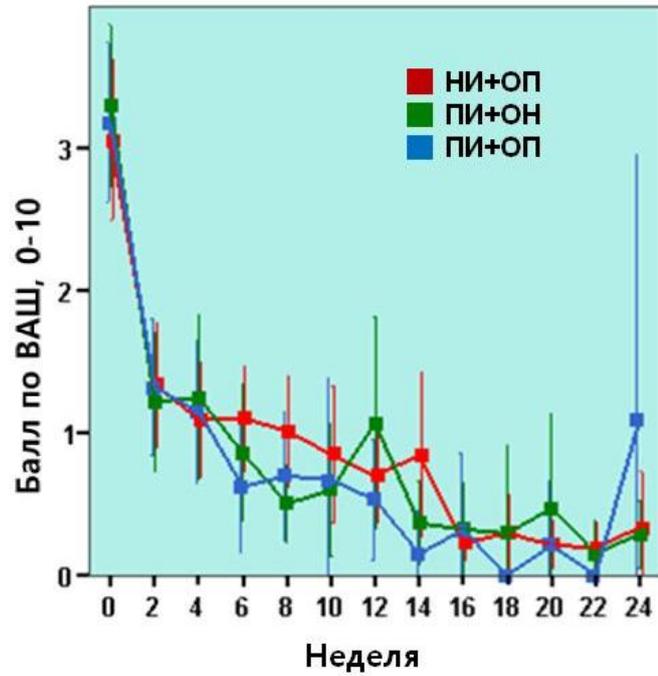


Рисунок 14 – Динамика балла по Визуальной аналоговой шкале влечения к употреблению опиоидов. Сравнение по группам рандомизации.

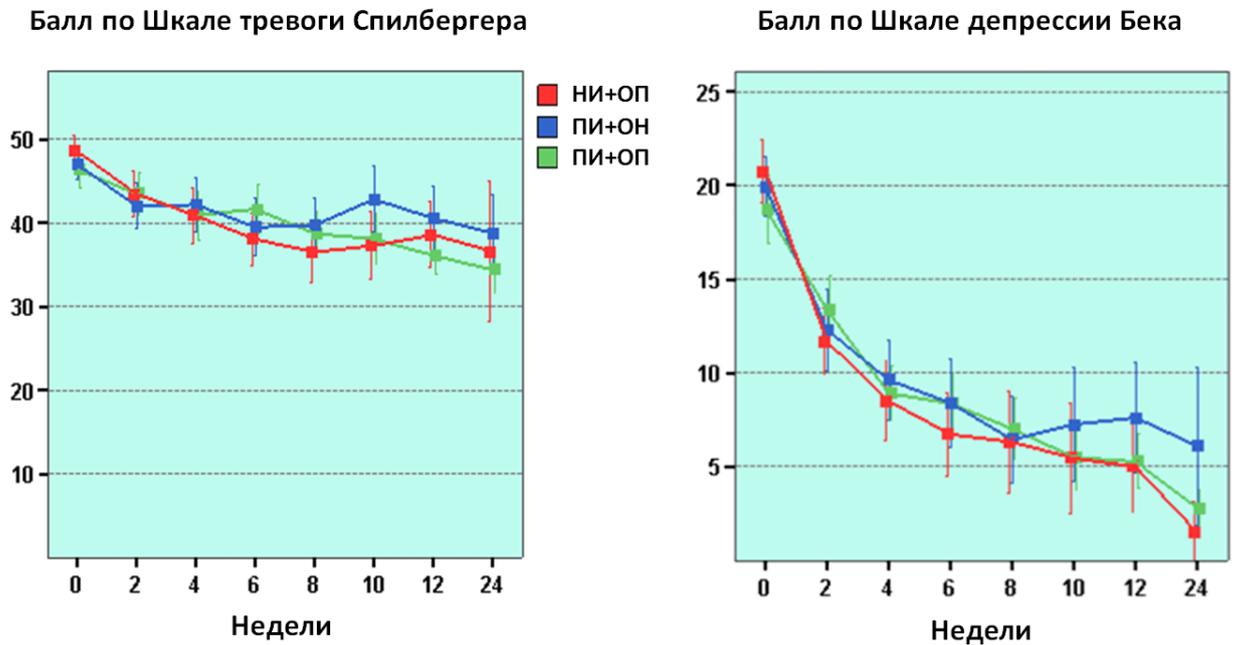


Рисунок 15 – Динамика показателей по Шкале тревоги Спилбергера и Шкале депрессии Бека. Сравнение по группам рандомизации.

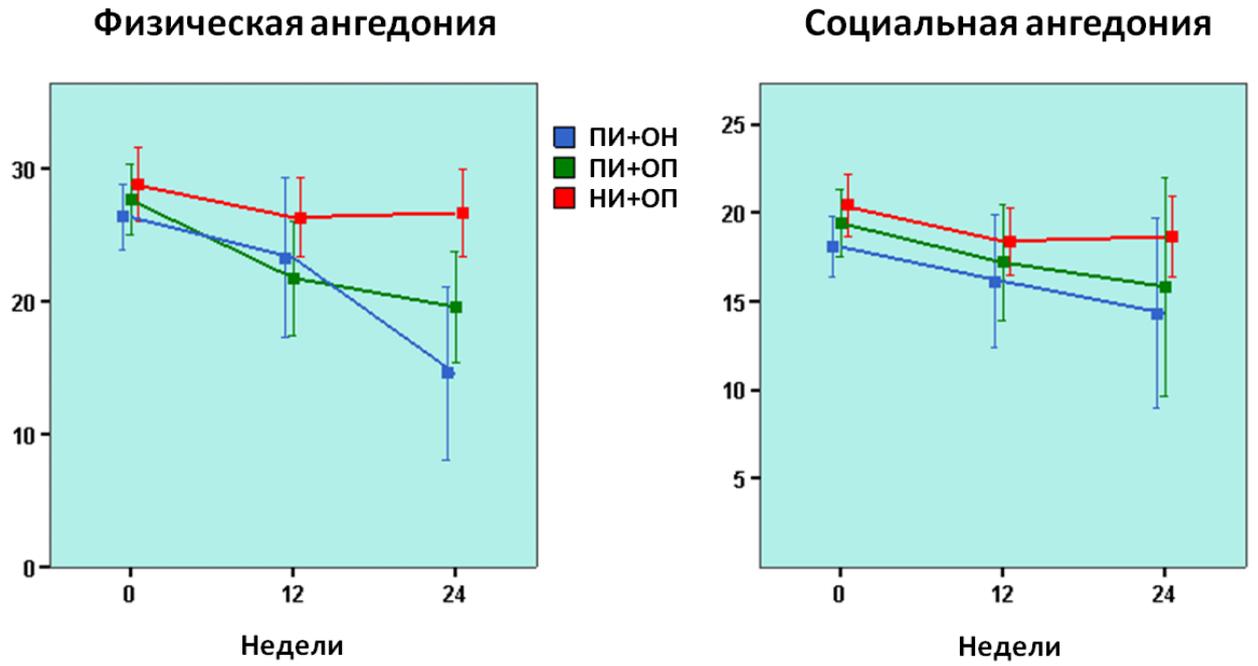


Рисунок 16 – Динамика балла по Шкале ангедонии Чапмена (физическая и социальная ангедония). Сравнение по группам рандомизации.

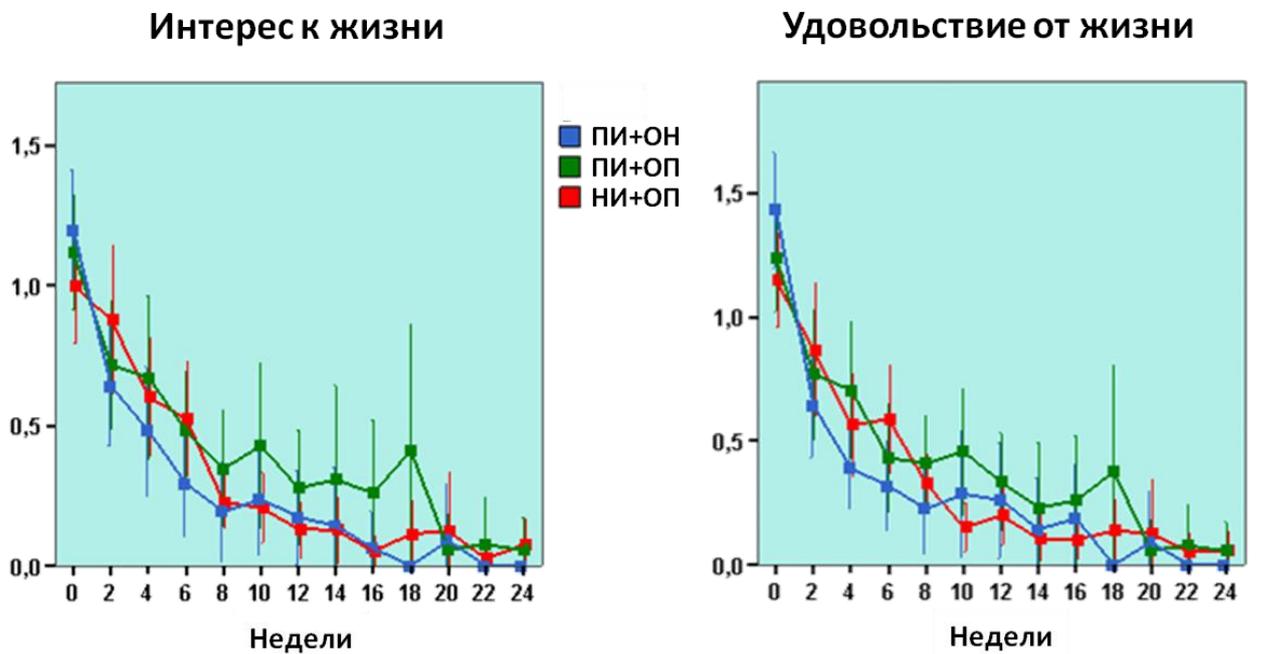


Рисунок 17 – Динамика балла по Шкале ангедонии Фергюсона (интерес к жизни, удовольствие от жизни). Сравнение по группам рандомизации.

Для оценки возможного негативного влияния налтрексона на ангедонию, депрессию, тревогу и влечение к опиоидам, мы сравнили эти показатели в подгруппе больных, досрочно прекративших лечение на визите, предшествующем выбыванию, с аналогичными показателями больных на том же сроке, продолживших дальнейшее участие в программе. Единственное значимое различие между выбывшими и удерживающимися больными было обнаружено по шкале тревоги через 2 недели терапии (46,2 vs 49,8; 47,3 vs 51,3), однако различие было статистически незначимым. Повышенный уровень тревоги по шкале Спилбергера перед рецидивом зависимости был обнаружен только на двухнедельной временной точке, причем выявленные различия не зависели от группы терапии (таблица 12, 13, рисунок 18).

Таблица 12 – Динамика влечения к употреблению опиоидов, симптомов депрессии, тревоги и ангедонии.

Шкалы	Группа	Психометрические данные (недели исследования)					Эффект
		0	4	8	12	24	
Число пациентов	НИ+ОП	102	96	83	76	54	
	ПИ+ОН	102	65	46	32	16	
	ПИ+ОП	102	50	32	28	11	
Влечение к употреблению опиоидов, M±SE	НИ+ОП	3,05±0,28	1,09±0,20*	1,01±0,19*	0,70±0,17*	0,33±0,19*	Эффект фактора времени (MANOVA): F _{4,750} =44,71; P=<0,01
	ПИ+ОН	3,30±0,28	1,25±0,28*	0,50±0,13*	1,07±0,37*	0,29±0,11*	
	ПИ+ОП	3,18±0,28	1,15±0,25*	0,70±0,21*	0,53±0,20*	1,09±0,84*	
Шкала депрессии Бека, M±SE	НИ+ОП	18,76±0,91	8,91±0,72*	7,03±0,80*	5,28±0,73*	2,80±0,49*	Эффект фактора времени (MANOVA): F _{4,750} =161,80; P=<0,01
	ПИ+ОН	19,92±0,80	9,62±1,06*	6,45±1,16*	7,62±1,45*	6,11±2,03*	
	ПИ+ОП	20,76±0,83	8,50±1,05*	6,32±1,33*	5,00±1,17*	1,50±0,73*	
Шкала тревоги Спилбергера, состояние, M±SE	НИ+ОП	46,4±1,06	40,9±1,45*	38,7±1,32*	36,1±1,17*	34,4±1,34*	Эффект фактора времени (MANOVA): F _{4,750} =30,82; P=<0,01
	ПИ+ОН	47,0±0,90	42,2±1,61*	39,7±1,64*	40,6±1,87*	38,8±2,14*	
	ПИ+ОП	48,6±1,00	40,9±1,64*	36,5±1,74*	38,6±1,91*	36,6±3,82*	
Шкала тревоги Спилбергера, личностная тревожность, M±SE	НИ+ОП	48,0±0,99	43,1±1,03*	40,1±0,94*	39,4±0,89*	37,7±0,93*	Эффект фактора времени (MANOVA): F _{4,750} =31,88; P=<0,01
	ПИ+ОН	48,2±0,91	44,3±1,46*	38,6±1,30*	41,4±1,52*	40,3±1,47*	
	ПИ+ОП	48,5±0,87	41,5±1,27*	41,3±1,79*	39,0±1,73*	39,2±2,27*	

Шкалы	Группа	Психометрические данные (недели исследования)					Эффект
		0	4	8	12	24	
Отсутствие удовольствия от жизни (шкала ангедонии Фергюсона), M±SE Me (min-max)	НИ+ОП	1,00±0,10 1 (0-4)	0,60±0,10 0 (0-3) +	0,23±0,47 0 (0-1) +	0,13±0,05 0 (0-2) +	0,07±0,45 0 (0-2) +	Тест Фридмана P=<0,01
	ПИ+ОН	1,12±0,10 1 (0-4)	0,67±0,14 0 (0-3) +	0,35±0,10 0 (0-2) +	0,28±0,10 0 (0-2) +	0,06±0,56 0 (0-2) +	Тест Фридмана P=<0,01
	ПИ+ОП	1,20±0,10 1 (0-4)	0,48±0,11 0 (0-4) +	0,19±0,86 0 (0-2) +	0,17±0,08 0 (0-1) +	0 0 (0-0) +	Тест Фридмана P=<0,01
Отсутствие интереса к жизни (шкала ангедонии Фергюсона), M±SE, Me (min-max)	НИ+ОП	1,15±0,96 1 (0-4)	0,56±0,10 0 (0-3) +	0,33±0,59 0 (0-2) +	0,20±0,59 0 (0-2) +	0,06±0,41 0 (0-2) +	Тест Фридмана P=0,06
	ПИ+ОН	1,24±0,10 1 (0-4)	0,70±0,13 0 (0-4) +	0,41±0,96 0 (0-3) +	0,33±0,98 0 (0-2) +	0,06±0,56 0 (0-1) +	Тест Фридмана P=0,04
	ПИ+ОП	1,43±0,117 1 (0-4)	0,39±0,081 0 (0-3) +	0,23±0,089 0 (0-2) +	0,26±0,113 0 (0-2) +	0 0 (0-0) +	Тест Фридмана P=<0,0001
Физическая ангедония (Шкала ангедонии Чапмена), M±SE	НИ+ОП	28,9±1,39	-	-	26,3±1,51*	26,7±1,66*	Эффект фактора времени (MANOVA): F _{2,210} =30,13; P=<0,01
	ПИ+ОН	27,7±1,34	-	-	21,8±2,13*	19,6±1,96*	
	ПИ+ОП	26,4±1,26	-	-	23,3±2,92*	14,6±2,96*	
Социальная ангедония (Шкала ангедонии Чапмена), M±SEM	НИ+ОП	20,4±0,90	-	-	18,4±0,96*	18,6±1,15*	Эффект фактора времени (MANOVA): F _{2,210} =14,03; P=<0,01
	ПИ+ОН	19,4±0,95	-	-	17,2±1,63*	15,8±2,93*	
	ПИ+ОП	18,1±0,86	-	-	16,1±1,79*	14,3±2,44*	

Примечание:

1. Выявлены значимые различия по данным психометрических шкал между начальной точкой (месяц 0) и дальнейшими временными точками (MANOVA для оценки эффекта фактора времени; тест Тьюки для парных сравнений): * - $p < 0,01$. Влияние фактора группы и взаимодействие фактора группы и времени не значимо для всех переменных.
2. Выявлены значимые различия по данным психометрических шкал между начальной точкой (месяц 0) и дальнейшими временными точками (тест Фридмана и непараметрический критерий парных сравнений Вилкоксона): + - $p < 0,05$. Межгрупповые различия на всех временных точках не значимы (тест Манна-Уитни для парных сравнений).
3. Средние представляют собой средние значения для всех пациентов, прошедших оценку на данной временной точке.

Таблица 13 – Сравнение больных, досрочно прекративших лечение (выбывшие) на визите, предшествующем выбыванию, с аналогичными показателями больных на том же сроке, продолживших участие в исследовании (приверженные).

Группа	Приверженные		Выбывшие		ANOVA	
	N	Среднее ± SE	N	Среднее ± SE		
Влечение к употреблению опиоидов						
2 недели	ПИ+ОП	64	3,2±0,36	38	3,1±0,46	Эффект группы F2, 300=1,374; P=0,255 Эффект исхода лечения F1, 300=0,144; P=0,704 Взаимодействие группа*исход F2, 300=2,305; P=0,102
	ПИ+ОН	79	2,9±0,32	23	4,5±0,60	
	НИ+ОП	97	3,1±0,29	5	2,2±1,28	
4 недели	ПИ+ОП	50	1,4±0,31	14	1,9±0,63	Эффект группы F2, 234=0,483; P=0,617 Эффект исхода лечения F1, 234=0,016; P=0,899 Взаимодействие группа*исход F2, 234=0,385; P=0,680
	ПИ+ОН	65	1,0±0,27	14	1,6±0,70	
	НИ+ОП	96	1,4±0,22	1	0,0±2,10	
8 недель	ПИ+ОП	30	0,5±0,26	2	0,3±0,63	Эффект группы F2, 155=3,014; P=0,052 Эффект исхода лечения F1, 155=0,109; P=0,741 Взаимодействие группа*исход F2, 155=0,944; P=0,391
	ПИ+ОН	40	0,7±0,22	6	0,1±0,45	
	НИ+ОП	79	1,1±0,17	4	1,5±0,58	
12 недель	ПИ+ОП	28	0,7±0,32	2	0,0±1,49	Эффект группы F2, 143 =0,013; P=0,987 Эффект исхода лечения F1, 143 =1,032; P=0,312 Взаимодействие группа*исход F2, 143 =0,009; P=0,990
	ПИ+ОН	32	0,7±0,30	8	0,2±0,61	
	НИ+ОП	76	0,7±0,21	3	0,0±1,05	

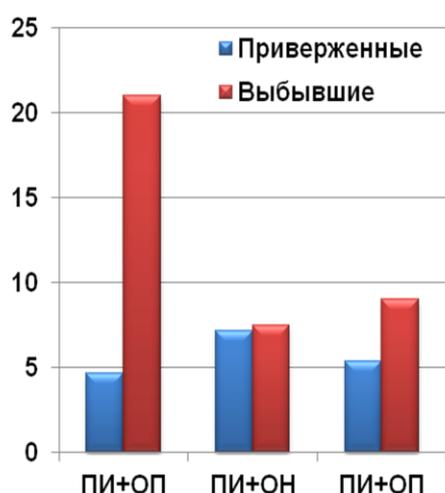
Шкала депрессии Бека						
2 недели	ПИ+ОП	64	19,5±1,07	38	23,0±1,39	Эффект группы F2, 300=0,199; P=0,819 Эффект исхода лечения F1, 300=3,464; P=0,064 Взаимодействие группа*исход F2, 300=0,066; P=0,07
	ПИ+ОН	79	19,3±0,96	23	21,9±1,79	
	НИ+ОП	97	18,6±0,87	5	21,4±3,83	
4 недели	ПИ+ОП	50	10,5±1,27	14	14,3±2,60	Эффект группы F2, 234=0,353; P=0,703 Эффект исхода лечения F1, 234=0,152; P=0,697 Взаимодействие группа*исход F2, 234=1,523; P=0,220
	ПИ+ОН	65	12,2±1,10	14	9,0±2,87	
	НИ+ОП	96	13,3±0,92	1	9,0±8,62	
8 недель	ПИ+ОП	30	7,3±1,45	2	6,0±3,48	Эффект группы F2, 155=0,801; P=0,450 Эффект исхода лечения F1, 155=0,059; P=0,809 Взаимодействие группа*исход F2, 155=0,762; P=0,469
	ПИ+ОН	40	8,7±1,22	6	6,0±2,46	
	НИ+ОП	79	8,3±0,91	4	10,8±3,18	
12 недель	ПИ+ОП	28	4,7±1,55	2	21,0±7,10	Эффект группы F2, 143=1,028; P=0,361 Эффект исхода лечения F1, 143=4,577; P=0,035 Взаимодействие группа*исход F2, 143=2,014; P=0,139
	ПИ+ОН	32	7,2±1,42	8	7,5±2,90	
	НИ+ОП	76	5,4±1,00	3	9,0±5,02	
Шкала тревоги Спилбергера, состояние						
2 недели	ПИ+ОП	64	47,6±1,24	38	50,2±1,61	Эффект группы F2, 300=0,264; P=0,768 Эффект исхода лечения F1, 300=5,906; P=0,016 Взаимодействие группа*исход F2, 300=0,433; P=0,649
	ПИ+ОН	79	46,2±1,12	23	49,8±2,07	
	НИ+ОП	97	46,0±1,01	5	53,2±4,44	

4 недели	ПИ+ОП	50	41,2±1,73	14	45,6±3,54	Эффект группы F2, 234=2,182; P=0,115 Эффект исхода лечения F1, 234=2,699; P=0,102 Взаимодействие группа*исход F2, 234=2,390; P=0,094
	ПИ+ОН	65	42,6±1,51	14	38,9±3,92	
	НИ+ОП	96	43,1±1,25	1	64,0±11,76	
8 недель	ПИ+ОП	30	38,7±2,32	2	38,2±5,58	Эффект группы F2, 155=1,070; P=0,345 Эффект исхода лечения F1, 155=0,004; P=0,951 Взаимодействие группа*исход F2, 155=0,378; P=0,686
	ПИ+ОН	40	39,8±1,95	6	36,8±3,94	
	НИ+ОП	79	41,5±1,46	4	44,5±5,09	
12 недель	ПИ+ОП	28	37,0±2,39	2	42,0±10,96	Эффект группы F2, 143=0,057; P=0,945 Эффект исхода лечения F1, 143=0,292; P=0,590 Взаимодействие группа*исход F2, 143=0,586; P=0,559
	ПИ+ОН	32	43,1±2,24	8	40,0±4,47	
	НИ+ОП	76	37,9±1,55	3	44,0±7,75	
Шкала тревоги Спилбергера, личностная тревожность						
2 недели	ПИ+ОП	64	47,3±1,16	38	50,5±1,51	Эффект группы F2, 300=0,092; P=0,912 Эффект исхода лечения F1, 300=4,694; P=0,031 Взаимодействие группа*исход F2, 300=0,037; P=0,963
	ПИ+ОН	79	47,3±1,04	23	51,3±1,94	
	НИ+ОП	97	47,8±0,94	5	51,8±4,15	
4 недели	ПИ+ОП	50	42,9±1,49	14	44,2±3,04	Эффект группы F2, 234=0,189; P=0,828 Эффект исхода лечения F1, 234=0,340; P=0,560 Взаимодействие группа*исход F2, 234=0,424; P=0,655
	ПИ+ОН	65	43,0±1,29	14	43,7±3,36	
	НИ+ОП	96	44,5±1,08	1	36,0±10,08	
8 недель	ПИ+ОП	30	40,4±1,90	2	41,6±4,57	Эффект группы F2, 155=1,548; P=0,216

	ПИ+ОН	40	41,5±1,60	6	36,5±3,23	Эффект исхода лечения F1, 155=0,003; P=0,960 Взаимодействие группа*исход F2, 155=1,228; P=0,296
	НИ+ОП	79	42,2±1,20	4	45,7±4,17	
12 недель	ПИ+ОП	28	39,9±2,22	2	59,0±10,16	Эффект группы F2, 143=1,508; P=0,226 Эффект исхода лечения F1, 143=1,498; P=0,224 Взаимодействие группа*исход F2, 143=1,825; P=0,167
	ПИ+ОН	32	41,3±2,07	8	38,7±4,15	
	НИ+ОП	76	39,4±1,44	3	39,5±7,18	
Отсутствие удовольствия от жизни (шкала ангедонии Фергюсона)						
2 недели	ПИ+ОП	64	1,4±0,14	38	1,4±0,18	Эффект группы F2, 300=1,262; P=0,284 Эффект группы F1, 300=0,005; P=0,944 Взаимодействие группа*исход F2, 300=0,555; P=0,575 Эффект исхода лечения (тест Манна-Уитни) P=0,931
	ПИ+ОН	79	1,3±0,12	23	1,0±0,23	
	НИ+ОП	97	1,1±0,11	5	1,4±0,48	
4 недели	ПИ+ОП	50	0,5±0,17	14	0,9±0,34	Эффект группы F2, 234=0,204; P=0,816 Эффект исхода лечения F1, 234=0,548; P=0,460 Взаимодействие группа*исход F2, 234=1,429; P=0,242 Эффект исхода лечения (тест Манна-Уитни) P=0,858
	ПИ+ОН	65	0,8±0,15	14	0,3±0,38	
	НИ+ОП	96	0,9±0,12	1	0,0±1,14	
8 недель	ПИ+ОП	30	0,3±0,16	2	0,6±0,38	Эффект группы F2, 155=2,292; P=0,104 Эффект исхода лечения F1, 155=0,931; P=0,336 Взаимодействие группа*исход F2, 155=2,207; P=0,113 Эффект исхода лечения (тест Манна-Уитни) P=0,812
	ПИ+ОН	40	0,5±0,13	6	0,2±0,27	
	НИ+ОП	79	0,5±0,10	4	1,2±0,35	
12 недель	ПИ+ОП	28	0,3±0,12	2	1,0±0,54	Эффект группы F2, 143=2,270; P=0,109 Эффект исхода лечения F1, 143=1,457; P=0,230 Взаимодействие группа*исход F2, 143=0,887; P=0,415
	ПИ+ОН	32	0,4±0,11	8	0,7±0,22	

	НИ+ОП	76	0,1±0,08	3	0,0±0,39	<i>Эффект исхода лечения (тест Манна-Уитни) P=0,070</i>
Отсутствие интереса к жизни (шкала ангедонии Фергюсона)						
2 недели	ПИ+ОП	64	1,2±0,13	38	1,2±0,17	Эффект группы F2, 300=0,237; P=0,789
	ПИ+ОН	79	1,1±0,12	23	1,0±0,22	Эффект исхода лечения F1, 300=0,055; P=0,944
	НИ+ОП	97	1,0±0,11	5	1,2±0,47	Взаимодействие группа*исход F2, 300=0,173; P=0,842 <i>Эффект исхода лечения (тест Манна-Уитни) P=0,792</i>
4 недели	ПИ+ОП	50	0,6±0,16	14	0,8±0,32	Эффект группы F2, 234=0,286; P=0,752
	ПИ+ОН	65	0,8±0,14	14	0,2±0,36	Эффект исхода лечения F1, 234=0,969; P=0,326
	НИ+ОП	96	0,9±0,11	1	0,0±1,07	Взаимодействие группа*исход F2, 234=1,468; P=0,233 <i>Эффект исхода лечения (тест Манна-Уитни) P=0,272</i>
8 недели	ПИ+ОП	30	0,2±0,15	2	0,6±0,37	Эффект группы F2, 155=1,504; P=0,225
	ПИ+ОН	40	0,6±0,13	6	0,4±0,26	Эффект исхода лечения F1, 155=2,123; P=0,147
	НИ+ОП	79	0,5±0,10	4	1,2±0,34	Взаимодействие группа*исход F2, 155=1,797; P=0,169 <i>Эффект исхода лечения (тест Манна-Уитни) P=0,502</i>
12 недель	ПИ+ОП	28	0,2±0,14	2	1,0±0,60	Эффект группы F2, 143=1,954; P=0,147
	ПИ+ОН	32	0,4±0,12	8	0,8±0,25	Эффект исхода лечения F1, 143=1,775; P=0,186
	НИ+ОП	76	0,2±0,09	3	0,0±0,43	Взаимодействие группа*исход F2, 143=1,161; P=0,317 <i>Эффект исхода лечения (тест Манна-Уитни) P=0,070</i>

Шкала депрессии Бека, 12 недель



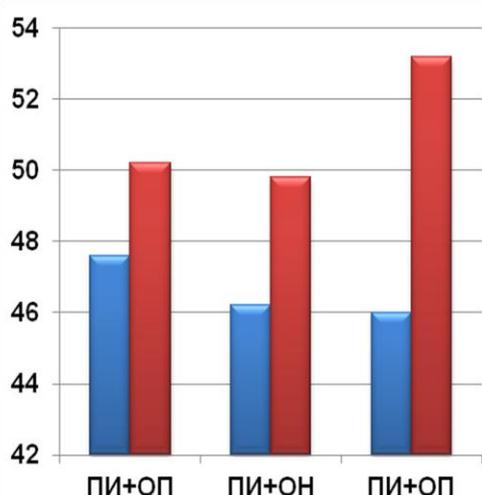
Эффект группы $P=0.36$

Эффект исхода лечения

$F_{1,143}=4.577$; $P=0.035$

Взаимодействие группа*исход $P=0.14$

Шкала тревоги Спилбергера, состояние, 2 недели



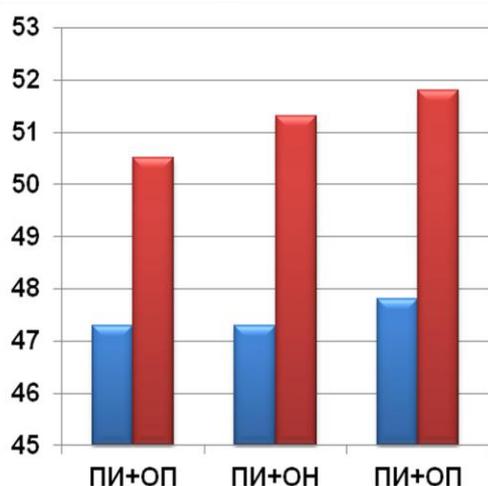
Эффект группы $P=0.79$

Эффект исхода лечения

$F_{1,300}=5.906$; $P=0.016$

Взаимодействие группа*исход $P=0.65$

Шкала тревоги Спилбергера, личностная тревожность, 2 недели



Эффект группы $P=0.91$

Эффект исхода лечения

$F_{1,300}=4.694$; $P=0.031$

Взаимодействие группа*исход $P=0.96$

Рисунок 18 – Динамика психометрических показателей у больных, досрочно прекративших лечение (выбывшие) по сравнению с больными завершившими программу лечения (приверженные).

4.5. 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 имплантаций (1%) ($p=0,02$, точный тест Фишера), а в группе ПИ+ОП одна на 148 имплантаций (1%) ($p=0,015$, точный тест Фишера). Все случаи раневой инфекции были успешно купированы антибиотикотерапией 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), 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.

Катамнестических данные о выживаемости спустя 18 месяцев после включения в исследование были собраны на 261 больных (85,3%). Оказалось, что у 5 участников исследования в катамнестическом периоде имела место летальная передозировка: 4 из них были из группы ПИ+ОП и 1 из группы ПИ+ОН. Таким образом, данных, свидетельствующих об увеличении риска развития передозировок при лечении пероральным налтрексоном или его имплантатом, в данном исследовании получено не было.

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

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

По результатам определения генетического профиля больных были получены абсолютные и относительные частоты встречаемости аллелей и

генотипов по всем изученным полиморфным локусам. Отклонений от равновесия Харди-Вайнберга не выявлено (таблица 14).

Таблица 14 – Относительные и абсолютные частоты встречаемости аллелей генов по группам терапии.

	Генетический маркер	Относительные и (абсолютные) частоты встречаемости		
		ПИ+ОН	НИ+ОП	ПИ+ОП
1	<i>DRD4</i> 48bp	n=94	n=97	n=94
	LL	0,745 (70)	0,773(75)	0,787(74)
	SL+SS	0,255 (24)	0,227(22)	0,213(20)
2	<i>DRD4</i> rs4646984	n=94	n=96	n=94
	LL	0,67(63)	0,76(73)	0,734(69)
	SL+SS	0,33(31)	0,24(23)	0,266(25)
3	<i>DRD4</i> rs1800955	n=84	n=69	n=83
	TT	0,25(21)	0,261(18)	0,193(16)
	CT+CC	0,75(63)	0,739(51)	0,807(67)
4	<i>DRD2</i> rs6275	n=91	n=89	n=90
	GG	0,648(59)	0,539(48)	0,533(48)
	GA+AA	0,352(32)	0,461(41)	0,467(42)
5	<i>DRD2</i> rs6277	n=92	n=96	n=92
	CC	0,25(23)	0,177(17)	0,25(23)
	CT+TT	0,75(69)	0,823(79)	0,75(69)
6	<i>DRD2</i> rs1799732,	n=94	n=94	n=93
	CC	0,851(80)	0,734(69)	0,785(73)
	C.Del+Del.Del	0,149(14)	0,266(25)	0,215(20)
7	<i>DBH</i> rs1611115	n=92	n=96	n=92
	CC	0,565(52)	0,531(51)	0,598(55)
	CT+TT	0,435(40)	0,469(45)	0,402(37)
8	<i>DAT</i> rs2702	n=90	n=87	n=90
	CC	0,589(53)	0,609(53)	0,678(61)
	CT+TT	0,411(37)	0,391(34)	0,322(29)
9	<i>OPRM1</i> rs1074287	n=90	n=94	n=91
	AA	0,611(55)	0,447(42)	0,495(45)

	AG+GG	0,389(35)	0,553(52)	0,505(46)
10	<i>OPRM1</i> rs1799971	n=89	n=93	n=91
	AA	0,82(73)	0,785(73)	0,703(64)
	AG+GG	0,18(16)	0,215(20)	0,297(27)
11	<i>COMT</i>	n=90	n=90	n=93
	GG	0,211(19)	0,189(17)	0,237(22)
	GA+AA	0,789(71)	0,811(73)	0,763(71)

Далее было проведено сравнение групп больных в зависимости от исхода лечения и вида терапии по частотам встречаемости аллелей и генотипов. Гетерозиготные генотипы объединяли с одним из гомозиготных генотипов для получения максимально больших групп.

Носительство некоторых из полиморфизмов *OPRM1* rs1799971 гена мю-опиоидного рецептора, *DAT* rs2703 гена переносчика дофамина, *DRD2* rs1799732 гена дофаминового рецептора типа 2, *DRD4* VNTR и *DRD4* rs1800955 гена дофаминового рецептора типа 4 не оказало влияния на эффективность терапии налтрексоном.

Носительство ряда полиморфных аллелей, генотипов и сочетаний полиморфных генотипов по нескольким генам влияло на эффективность терапии налтрексоном в целом, а некоторое из них связано с эффективностью разных лекарственных форм налтрексона. Статистически значимые результаты представлены в таблицах 15 и 16.

4.6.1. Эффекты, не зависящие от вида терапии.

4.6.1.1. Полиморфизмы отдельных генов.

Ген дофаминового рецептора DRD4. Выявлен эффект аллели L (2 повтора по 120 bp) локуса *DRD4* 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 15).

Ген дофаминового рецептора DRD2. Выявлен эффект аллели С локуса *DRD2 rs6275*: носители аллели С (генотипы СС и СТ) имели больший риск рецидива зависимости по сравнению с остальными (генотип ТТ) ($p=0,051$ ТКФ; $OR(95\% CI) = 2,86 (1,09 - 7,52)$) (таблица 15).

Таблица 15 – Частоты аллелей и генотипов в группах больных в зависимости от исхода лечения.

Ген, полиморфизм	Генотип	Рецидив		Завершили лечение		Точный тест Фишера
		N	%	N	%	
Дофаминовый рецептор тип 4, <i>DRD4 rs4646984</i>	SS	6	46,2%	7	53,8%	P=0,05
	LL+ SL	200	73,8%	71	26,2%	
Дофаминовый рецептор тип 2, <i>DRD2 rs6275</i>	ТТ	9	50,0%	9	50,0%	P=0,051
	СС+СТ	187	74,2%	65	25,8%	
Переносчик дофамина, <i>DAT VNTR</i>	9,9	11	100,0%	0	0,0%	P=0,038
	9,10+10,10	194	71,3%	78	28,7%	

Ген белка-переносчика дофамина DAT. Выявлен эффект генотипа 9\9 локуса *DAT 4VNTR*: 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 15). Анализ выживаемости Каплана-Мейера подтвердил негативную роль генотипа 9\9 и продемонстрировал близкие к статистической значимости аналогичные результаты ($p=0,09$; Лог-ранк критерий) (рисунок 19).

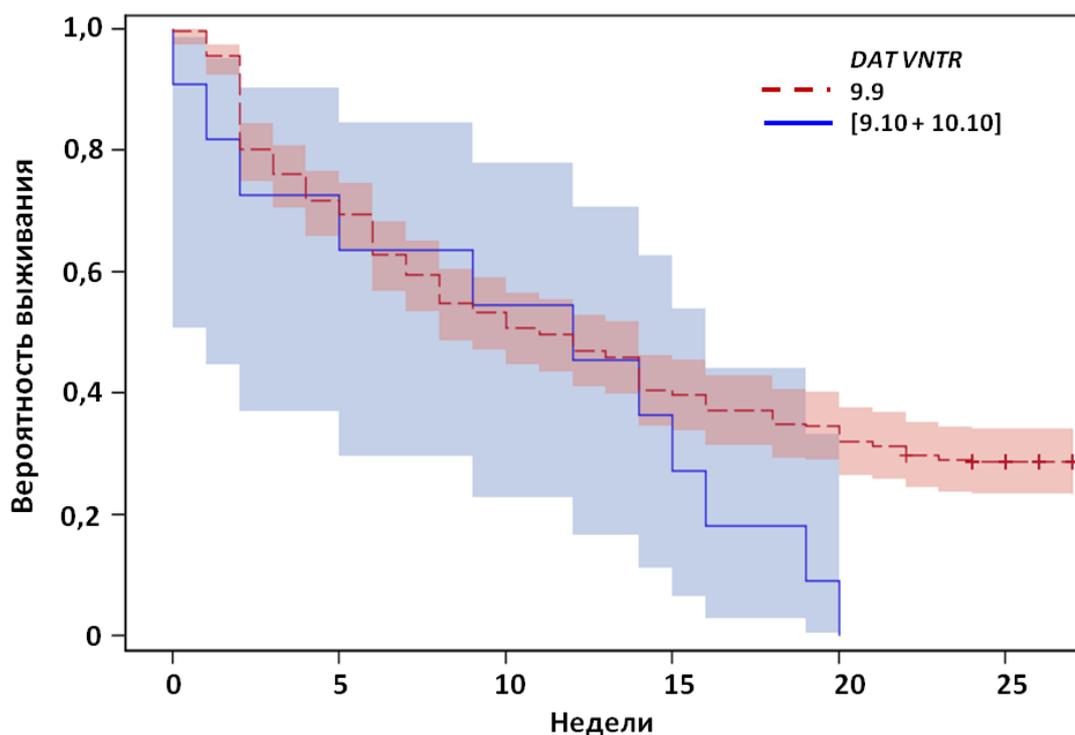


Рисунок 19 – Вероятность рецидива зависимости в общей группе больных для генотипов полиморфизма *DAT VNTR* ($n=266$), анализ выживаемости Каплана-Мейера (Лог-ранк тест = 2,83, $df = 1$, $p=0,09$).

4.6.1.2. Сочетания полиморфизмов двух генов.

Проводили анализ влияния сочетания генотипов по нескольким локусам как внутри одного гена (гаплотипы), так и нескольких генов (2, 3 и т.д.). Эффекта гаплотипов по генам дофаминового рецептора типов 2 (*DRD2*) и 4 (*DRD4*), белка – переносчика дофамина (*DAT*), опиоидного рецептора типа мю (*OPRM1*) не выявлено. Эффектов сочетаний полиморфных генотипов по 3-м и более генам не обнаружено, возможно, из-за небольшого объема выборки.

Гены kappa-опиоидного рецептора (*OPRK1*) и дофаминового рецептора типа 2 (*DRD2 rs6275*). Выявлен эффект сочетаний полиморфизмов по двум генам: среди носителей аллели С (генотипы СС и СТ) по локусу *OPRK1*, гомозиготы ТТ по локусу *DRD2 rs6274* 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 15). Эти данные были подтверждены анализом выживаемости Каплана-Мейера ($p=0,016$; Лог-ранк критерий, рисунок 20).

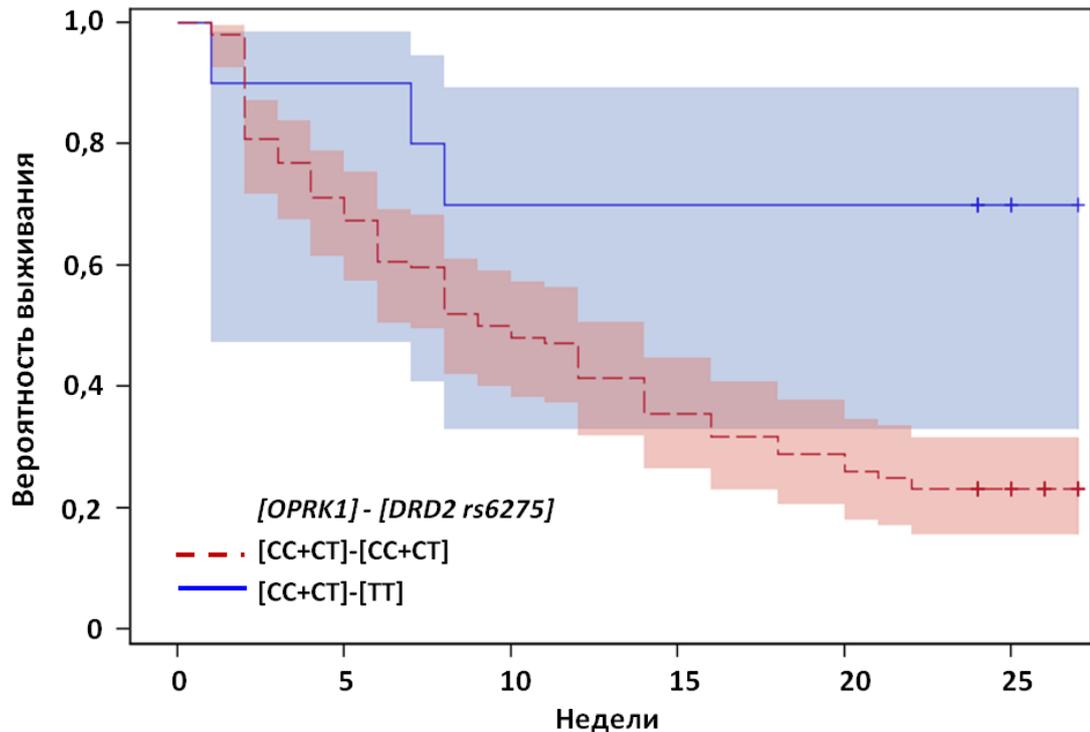


Рисунок 20 – Вероятность рецидива зависимости в общей группе больных для сочетаний генотипов по двум полиморфизмам *OPRK1* и *DRD2 rs6275* ($n=114$), анализ выживаемости Каплана-Мейера (Лог-ранк тест = 5,82, $df=1$, $p=0,016$).

Данные представлены в виде $OR (95\%CI)$.

Носительство ряда других сочетаний полиморфизмов двух генов также продемонстрировало эффект на вероятность завершения программы лечения, но существенно более слабый (таблица 16). После применения поправки Бонферрони для множественных сравнений все различия оказались не значимы.

Таблица 16 – Эффекты сочетаний полиморфизмов двух генов на вероятность завершения программы лечения независимо от группы рандомизации.

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

4.6.2. Эффекты, зависящие от вида терапии.

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

4.6.2.1. Сочетания полиморфизмов двух генов

Гены kappa-опиоидного рецептора (*OPRK1*) и дофаминового рецептора типа 2 (*DRD2 rs6275*). Вновь выявлен эффект сочетаний вариантов полиморфизма по двум генам: 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 21).

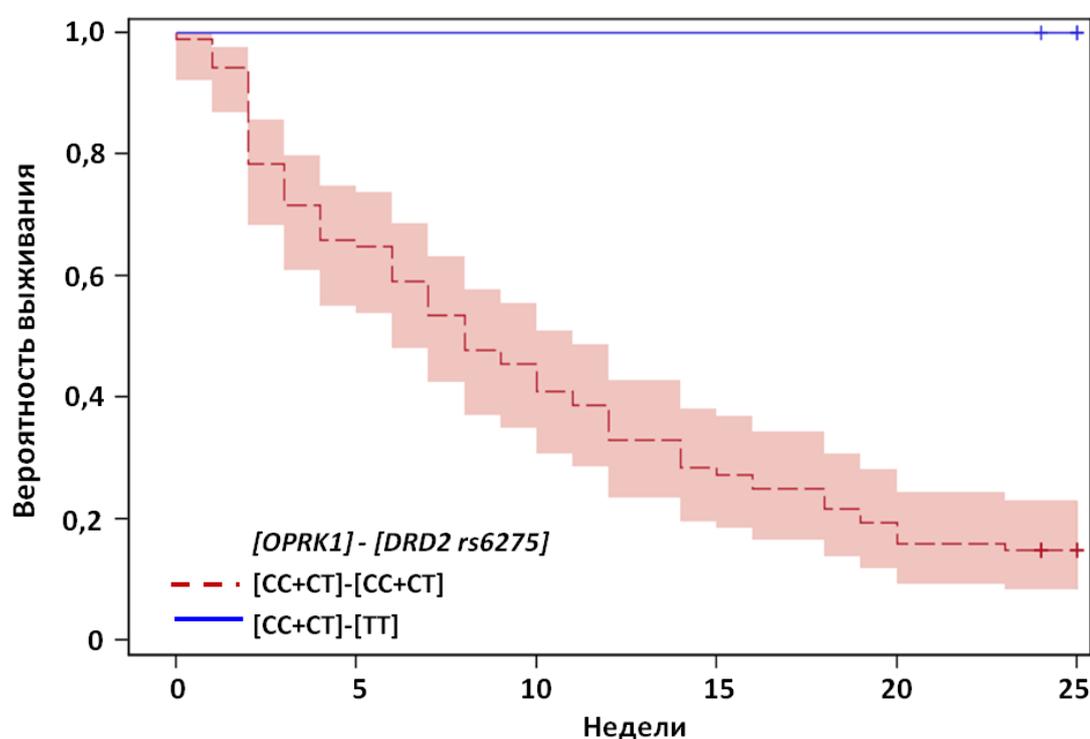


Рисунок 21 – Вероятность рецидива зависимости в группе перорального налтрексона (ПИ+ОН) для сочетаний генотипов по двум полиморфизмам *OPRK1* и *DRD2 rs6275* ($n=39$), анализ выживаемости Каплана-Мейера (Лог-ранк тест = 5,84, $df = 1$, $p=0,02$). Данные представлены в виде OR (95%CI).

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) (рисунок 22) и не

проявлялся вообще в группе с имплантатом налтрексона (НИ+ОП) ($p=0,33$; анализ выживаемости Каплана-Мейера, критерий Вилкоксона).

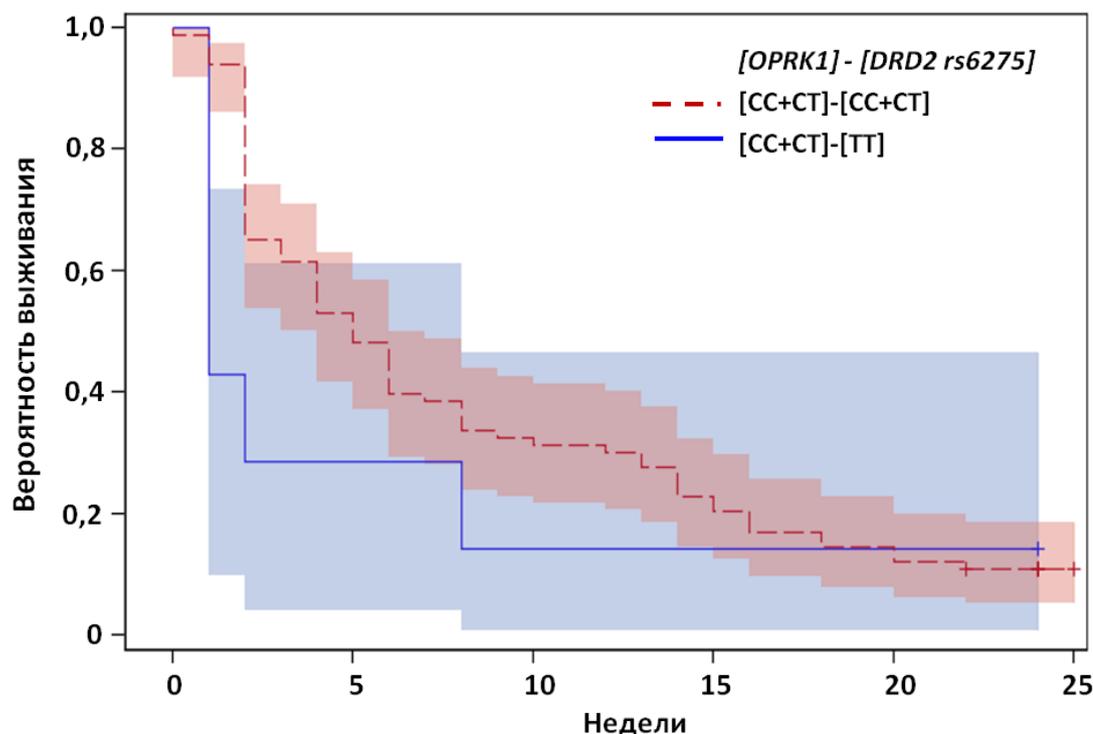


Рисунок 22 – Вероятность рецидива зависимости в группе двойного плацебо (ПИ+ОП) для сочетаний генотипов по двум полиморфизмам *OPRK1* и *DRD2 rs6275* ($n=38$), анализ выживаемости Каплана-Мейера (Критерий Вилкоксона =5,956, $df=1$, $p=0,015$). Данные представлены в виде OR (95%CI).

4.7. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящее время в России существует широкая сеть медицинских учреждений наркологического профиля, позволяющая эффективно проводить детоксикацию больных с СЗО. Однако эффективность последующей стабилизации ремиссий и профилактики рецидивов у таких больных остается недостаточной. Проведенное нами исследование показало, что использование имплантируемой формы налтрексона позволяет достичь как минимум шести месячной ремиссии у более, чем у 50% больных. Кроме того, следует отметить,

что эффективность пероральной формы налтрексона превосходила эффективность плацебо, в частности, по количеству положительных результатов анализа мочи на содержание опиоидов. В дополнение к этому, при анализе первичных показателей эффективности терапии – удержания больных в ремиссии – также была выявлена близкая к статистически значимой ($p < 0,069$) тенденция большей эффективности перорального налтрексона по сравнению с плацебо, а отсутствие статистической значимости различий может быть связано с ограниченным размером выборки. При анализе выживаемости по количеству верифицированных случаев рецидива значимые различия между этими двумя группами были выявлены ($p < 0,024$). Представленные в данном исследовании результаты несколько отличаются от полученных в предыдущих исследованиях перорального налтрексона, где последний был значимо более эффективен, чем плацебо, начиная с первого месяца терапии на протяжении всех 6 месяцев [Крупницкий Е.М. и соавт., 2012; Krupitsky E.M. et al., 2004, 2006]. Возможная причина меньшей эффективности применения пероральной формы в настоящем исследовании по сравнению с более ранними исследованиями налтрексона – различия в возрасте участников, который составил в среднем 28 лет в данном исследовании, в отличие от предыдущих, где средний возраст больных был 21-23 года [Крупницкий Е.М. и соавт., 2012; Krupitsky E.M. et al., 2004, 2006]. Больные старшего возраста менее подвержены влиянию со стороны родственников, которые могут контролировать прием перорального налтрексона [Крупницкий Е.М. и соавт., 2012; Тюрина А.А., 2013].

Результаты, полученные в данном исследовании, хорошо соотносятся с результатами недавнего исследования инъекционной формы налтрексона при опиоидной наркомании [Крупницкий Е.М. и соавт., 2012; Krupitsky E.M. et al., 2011], в которой также 53% больных, получавших инъекции налтрексона, завершили шестимесячную программу лечения [Kunoe N. et al., 2014; Larney S. et al., 2014]. Частота положительных результатов анализа мочи на опиоиды среди больных,

получавших инъекционный пролонг налтрексона, тоже была значимо ниже, чем в группе плацебо [Крупницкий Е.М. и соавт., 2012; Krupitsky E.M. et al., 2011].

Отдаленные результаты данного исследования свидетельствуют о том, что большая часть больных возвращается к употреблению опиоидов после окончания программы лечения. Очевидно, для достижения долгосрочной устойчивой ремиссии необходима более длительная фармакотерапия. Настоящее исследование показало также, что терапия налтрексоном не увеличивает риск передозировок опиоидами, что соотносится с данными о трудности преодоления блокады опиоидных рецепторов, обусловленной имплантатом налтрексона.

Следует отметить, что 12 больных из группы налтрексона-депо (11,7%) вернулись к регулярному употреблению героина через 6-8 недель проекта, т.е. в период, когда этот препарат должен был блокировать действие опиоидов. Существует несколько возможных причин этого: 1) развитие тканевого фиброза в месте имплантации может снижать всасывание налтрексона у некоторых больных; 2) повышенная скорость метаболизма; 3) у больного был доступ к большому количеству героина, и он преодолел блокаду опиоидных рецепторов в период, когда действие имплантата подходило к концу; 4) подкожно-жировая клетчатка передней брюшной стенки имела недостаточное кровоснабжение, чтобы налтрексон всосался в кровь и вызвал блокаду опиоидных рецепторов.

В ходе исследования существовала определенная вероятность “разослепления” больных в случае употребления героина. Однако это представляло определенную сложность в силу ряда обстоятельств. Во-первых, при длительном стаже зависимости, больные зачастую испытывают ощущения, сходные с эффектом приема героина, при любой внутривенной манипуляции. Во-вторых, эффект одной инъекции может быть незначительным из-за относительно низкого качества героина в России. И, кроме того, капсулы плацебо и плацебо-имплантаты визуально не отличались от аналогичных препаратов, содержащих налтрексон.

Как и в предыдущих исследованиях пероральной формы налтрексона [Krupitsky E.M. et al., 2004, 2006, 2010], в настоящем проекте показатели по шкале влечения к опиоидам постепенно снижались во всех трёх группах терапии без существенных различий между ними [Блохина Е.А. и соавт., 2017]. Следует отметить, что в исследовании инъекционной формы налтрексона наблюдалась значимая положительная динамика уровня влечения к опиоидам по сравнению с группой плацебо [Krupitsky E.M. et al., 2010; Fareed A. et al., 2010]. Возможное объяснение данных различий может быть связано с тем, что в этих двух исследованиях были использованы несколько разные методы оценки влечения к опиоидам: в настоящем исследовании интенсивность влечения оценивалась «здесь и сейчас», в то время как в исследовании НИН больного просили ретроспективно оценить уровень и частоту влечения к опиоидам за последнюю неделю [Блохина Е.А. и соавт., 2017]. Кроме того, нельзя исключить влияние различий в фармакокинетике между инъекционной, имплантируемой и пероральной формами, а также того, что в проекте с НИН процент пациентов, прошедших отдаленную оценку в группе плацебо, был существенно выше [Krupitsky E.M. et al., 2010].

Важно отметить, что в настоящем исследовании мы не нашли значимых различий между группами в динамике каких-либо психометрических показателей [Блохина Е.А. и соавт., 2017], а значит и данных, подтверждающих предположение о том, что пероральная или имплантируемая формы налтрексона могут вызывать или усиливать ангедонию, депрессию, тревогу и влечение к опиоидам среди больных [Trigo J.M. et al., 2010; Makris N. et al., 2008], удерживающихся в программе лечения. Более того, при сравнении данных пациентов на визите в клинику, предшествовавшем их выбыванию из исследования, с данными в аналогичных временных точках тех больных, которые продолжили терапию, мы также не нашли каких бы то ни было различий, а значит – и подтверждения данной гипотезы. Таким образом, результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что налтрексон не снижает реакцию на

нормальные жизненные стимулы, вызывающие удовольствие, и не оказывает негативного влияния на ангедонию, депрессию и тревогу [Блохина Е.А. и соавт., 2017]. Относительно большой размер выборки и плацебо-контроль подтверждают значимость полученных результатов. Представленные нами данные совпадают с результатами исследования О'Вриен и соавторов [2010], где было показано, что у больных с алкогольной зависимостью налтрексон в инъекционной форме не влияет на реакцию на нормальные гедонические стимулы [Greeley J.D., Swift W., Heather N., 1992; Grusser S.M., Heinz A., Flor H., 2000; Grusser S.M. et al., 2004].

Таким образом, в проведенном исследовании не было получено данных о негативном влиянии налтрексона на психометрические показатели пациентов с синдромом зависимости от опиоидов. Более того, был показан противоположный эффект – постепенное улучшение психометрических показателей (ангедонии, депрессии, тревоги и влечения к опиоидам), который, однако, не зависел от фармакологических свойств налтрексона, так как имел место также в группе двойного плацебо (перорального и имплантата). Важно также отметить, что для пациентов с опиоидной зависимостью в целом характерен повышенный уровень ангедонии, депрессии, тревоги и влечения к опиоидам в раннем периоде ремиссии [Natzigiakoumis D.S. et al., 2011], и эти проблемы требуют отдельного внимания и лечения не зависимо от реакции таких больных на терапию налтрексоном.

Налтрексон в имплантируемой форме характеризовался хорошей переносимостью. Ни один из рандомизированных больных не отозвал согласия на участие в исследовании по причине развития нежелательного явления. В ходе исследования серьезных нежелательных явлений, связанных с исследуемым препаратом, зарегистрировано не было. Однако в группе больных, получавших имплантируемую форму налтрексона, было отмечено большее количество местных нежелательных явлений по сравнению с другими группами. Это может быть связано с местным раздражающим действием налтрексона или с попытками больных самостоятельно извлечь имплантат [Крупницкий Е.М. и соавт., 2012; Тюрина А.А., 2013]. Количество нежелательных явлений, не связанных с

процедурой имплантации, значимо не отличалось между группами, и было сопоставимо с данными, полученными в ходе изучения австралийского имплантата [Тюрина А.А., 2013; Hulse G.K. et al., 2009, 2010; Kunoe N. et al., 2010] и предыдущими исследованиями перорального налтрексона [Krupitsky E.M. et al., 2004, 2006].

Данное исследование, как и проведенные ранее [Тюрина А.А., 2013; Krupitsky E.M. et al., 2004, 2006; Metzger D. et al., 1998], продемонстрировало, что эффективная терапия СЗО позволяет снизить рискованное поведение, связанное с распространением ВИЧ-инфекции. Это особенно важно для России, так как в нашей стране ВИЧ-инфекция распространяется преимущественно инъекционным путем среди потребителей наркотиков, что соотносится с данными настоящего исследования о том, что около 50% больных имели ВИЧ-положительный статус, а также с литературными данными [Kruse G.R. et al., 2009]. Учитывая все вышесказанное, использование налтрексона пролонгированного действия может играть существенную роль в профилактике распространения ВИЧ-инфекции.

Первая группа результатов генетического анализа выявила эффект отдельных аллелей (аллель L по локусу *DRD4* rs4646984 гена дофаминового рецептора типа 4 и аллель C по локусу *DRD2* rs6275 гена дофаминового рецептора типа 2), а также гомозиготного генотипа 9\9 по локусу VNTR 40bp гена *DAT*, носительство которых увеличивает риск рецидива независимо от вида терапии [Крупицкий Е.М. и соавт., 2018].

Локус *DRD4* rs4646984 гена дофаминового рецептора типа 4 связывают с симптомокомплексом поиска новизны [Rogers G. et al., 2004; Vereczeki A. et al., 2013], что может быть одной из важных причин срывов [Крупицкий Е.М. и соавт., 2018]. Имеются важные данные о функциональности полиморфизма *DRD4* rs4646984, расположенного близко к промоторной области гена и, как показали [Paredes U.M. et al., 2013] существенно влияющего на специфичную экспрессию гена *DRD4* [Крупицкий Е.М. и соавт., 2018]. Возможно, имеет значение и сниженная транскрипционная активность L-аллели [D'Souza U.M. et al., 2004], что

может нарушать функционирование систем долговременной регуляции рецепторной активности и, как результат, изменять постсинаптический ответ на дофамин. Пресинаптическая регуляция дофаминовой нейромедиации также может быть изменена влиянием T аллели по локусу rs6275 гена дофаминового рецептора типа 2, который, возможно, имеет влияние на регуляцию экспрессии гена [Крупницкий Е.М. и соавт., 2018].

Полученные данные подтверждают сообщение [Moeller F.G. et al., 2013], о том, что носительство A аллели по локусу VNTR 40bp гена *DAT* может предрасполагать к срыву, особенно в ранней абстиненции, после детоксикации, в самый тяжелый период ремиссии. Возможно, носители аллели A генетически отличаются от прочих в функционировании дофаминовой системы в процессе предвкушения и получения вознаграждения. Согласно данным [Dreher J.C. et al., 2009], полученным при использовании функционального магнитно-резонансного исследования, носители аллели A обнаружили наивысшую активность транспортера дофамина в хвостатом ядре и вентральном стриатуме в течение предвкушения вознаграждения ($P < 0,001$) и латеральной префронтальной коре и среднем мозге во время получения вознаграждения [Крупницкий Е.М. и соавт., 2018].

В ходе исследования удалось выявить эффект отдельных полиморфных аллелей, что говорит о существенном влиянии полиморфизма генов дофаминовых рецепторов типов 2 и 4 на эффективность терапии опишной наркомании налтрексоном [Крупницкий Е.М. и соавт., 2018]. Важно, что все гены, обнаружившие эффект, кодируют ключевые элементы дофаминергической системы (рецепторы и белок-переносчик), что заставляет предполагать мощное влияние патологии дофаминовой системы и, как следствие, сильного влечения к наркотику у этих больных на низкую эффективность терапии как налтрексоном, так и плацебо. Этот факт вновь подтверждает, уже на генетическом уровне, ведущую роль ДА мезолимбической системы в патогенезе опиоидной зависимости и дает возможность выделения носителей этих генетических

вариантов в отдельную группу высокорезистентных к терапии пациентов [Крупицкий Е.М. и соавт., 2018].

Значительное влияние сочетаний полиморфных генотипов по двум генам на эффективность лечения, независимо от вида терапии, представляет серьезный интерес. Прежде всего, обращает на себя внимание вариант генотип *CC* по локусу *DRD2 rs6277*: при его одновременном наличии вместе с разными полиморфизмами генов опиоидных рецепторов (*OPRK1* (*CC + CT*), *OPRM1_1* (*CC*), *OPRM1_3* (*AA*)) и *COMT* (*GG+GA*), пациент имеет более высокий шанс завершить программу лечения, не зависимо от группы рандомизации [Крупицкий Е.М. и соавт., 2018]. Интересно, что ряд работ [Walter N.T. et al., 2011] связывают локус *DRD2 rs6277* с проявлением черты личности «кооперативность», что, в контексте дизайна нашего исследования, может быть ключевым фактором удержания в программе [Крупицкий Е.М. и соавт., 2018]. Одновременно, гомозиготы *CC* по этому локусу испытывают трудности с обучением и формированием навыков [Huertas et al., 2010], что может парадоксально также увеличить их шансы удержания в программе [Крупицкий Е.М. и соавт., 2018].

Сочетание полиморфизмов генов дофаминового рецептора типа 2 *DRD2* *TaqI* (*TT*) с полиморфизмами генов опиоидного рецептора типа мю *OPRM1_3* (*AA*) с функциональным полиморфизмом гена фермента дофамин-бета-гидроксилазы (*DBH* (*CT+TT*)) повышает вероятность завершения программы лечения [Крупицкий Е.М. и соавт., 2018]. Интересно, что *T* аллель локуса *DRD2* *TaqI* – наиболее вероятный и обсуждаемый полиморфизм, влияющий на генетический контроль развития аддиктивных состояний. Предполагают, что он связан с замедлением дофаминэргической нейротрансмиссии и обуславливает высокий риск формирования синдрома зависимости, в том числе и опиоидной [Montag C. et al., 2010]. Возможно, снова проявляется модулирующее влияние каппа-рецепторов на дофаминергическую нейромедиаторную систему. Сообщают [Xie X. et al., 2013] о роли генотипа *-1021TT* в утяжелении течения зависимости от опиоидов, если она уже началась. Возможно, в данном случае, бóльшая тяжесть

течения заболевания как раз способствует удержанию больного в программе [Крупицкий Е.М. и соавт., 2018].

Наиболее важный позитивный результат нашего исследования - выявление различных и хорошо различимых фармакогенетических эффектов сочетания полиморфизмов двух систем - дофаминовой и опиоидной, что можно считать одним из прямых доказательств их совместного влияния на эффективность терапии налтрексоном [Крупицкий Е.М. и соавт., 2018].

Больные – носители аллели С по локусу rs6473797 каппа-опиоидного рецептора (генотипы СС и СТ) и, одновременно, гомозиготные по аллели Т локуса *DRD2* rs6275 (генотип ТТ) имели более высокую вероятность завершения программы лечения по сравнению с носителями аллели С (генотипы СС и СТ) вне зависимости от вида терапии [Крупицкий Е.М. и соавт., 2018]. Возможно, это можно объяснить ролью каппа-рецепторов в опосредовании негативных эффектов опиоидов [Nestby P. et al., 1999] и модулирующим эффектом каппа-рецепторов на дофаминовую нейромедиацию и, в частности, на функционирование дофаминовых рецепторов.

Это же сочетание полиморфизмов оказалось единственным, обнаружившим влияние на эффективность разных видов терапии. В группе пациентов, получавших пероральный налтрексон, носители этого генетического варианта имеют значимо более высокую вероятность удержания в программе лечения, в группе плацебо выявлен обратный эффект, а в группе пациентов с имплантатом налтрексона эффекта нет, имплантат как бы «нивелирует» эффект генов [Крупицкий Е.М. и соавт., 2018]. Возможно, этот факт является прямым доказательством фармакогенетического влияния на реакцию пациента на препарат.

Не исключено, что в основе такого фармакогенетического эффекта на уровне фармакодинамических процессов могут лежать глубинные механизмы генетического контроля, прежде всего генами дофаминовой системы, черт

личности, темперамента и характера [Conner K.R. et al., 2010]. При этом наибольшее значение имеют черты личности, обеспечивающие высокую или низкую приверженность терапии [Крупницкий Е.М. и соавт., 2018]. С учетом специфики контингента больных СЗО, низкий комплаенс полностью нивелирует терапевтические усилия и даже эффективный препарат может не оказывать действия.

Возможно, обнаруженное нами сочетание полиморфизмов генов *OPRK1* и *DRD2* способствует высокому комплаенсу больных, что проявляется при назначении перорального налтрексона: пациенты принимают препарат по назначению врача и успешно удерживаются в ремиссии. Эффект в группе перорального налтрексона достаточно сильный, чтобы проявиться в общей группе больных, остающихся в ремиссии, вне зависимости от вида терапии [Крупницкий Е.М. и соавт., 2018].

При наличии имплантата налтрексона, когда проблема комплаенса решена и препарат поступает в организм вне зависимости от воли пациента, эффект «гены-комплаенс» исчезает и эти пациенты ничем не отличаются от прочих. Если больные получают плацебо, то, вероятно, уже после первых приемов препарата, не обнаруживая никакого эффекта, эти пациенты резко меняют свое отношение к терапии и быстро выбывают из программы, возвращаясь к употреблению наркотика. Очевидно, что такие больные, также как и высокорезистентные к терапии, требуют специфического подхода [Крупницкий Е.М. и соавт., 2018].

Наиболее важный негативный результат нашего исследования состоит в том, что мы не выявили эффекта известного и хорошо изученного локуса rs1799971 (A118G, AsnAsp) гена мю-опиоидного рецептора на эффективность как перорального, так и пролонгированного налтрексона, и даже на плацебо-эффект [Крупницкий Е.М. и соавт., 2018]. Это не подтверждает данных [Drakenberg K. et al., 2006] о том, что локус A118G ОНП гена мю-опиоидного рецептора (*OPRM1*) ассоциирован с героиновой наркоманией, но хорошо согласуется с другими результатами по этнически близкой популяции [Nikolov M.A. et al., 2011], не

выявившими влияния этого локуса у больных СЗО, в отличие от многочисленных позитивных находок для алкогольной зависимости. Однако, возможно, что в некоторых популяциях, например в азиатских, связь имеется [Haerian B.S., Haerian M.S., 2013], что еще раз подчеркивает необходимость строгого контроля этнической однородности изучаемых когорт больных [Крупницкий Е.М. и соавт., 2018].

Мы не обнаружили связи локуса 40bp VNTR гена трансмембранного переносчика дофамина *DAT*, локуса 141InsDel гена дофаминового рецептора типа 2 *DRD2D* и локусов rs800955 и VNTR 48bp гена дофаминового рецептора типа 4 *DRD4* с эффективностью терапии налтрексоном [Крупницкий Е.М. и соавт., 2018], хотя возможно, различия могли бы быть между нашими больными и здоровыми, что подтвердило бы данные Шмид [Schmid B. et al., 2009; Chen L.S. et al., 2011]. Связь последнего локуса с чертой личности «поиск новизны», возможно, не проявилась в нашем исследовании и не оказала влияния на эффективность терапии.

Таким образом, показано совместное влияние генов дофаминовой и опиоидной систем на эффективность стабилизации ремиссии у больных СЗО имплантатом налтрексона, что не только подчеркивает их взаимную зависимость, но и заставляет сфокусироваться на их одновременном изучении в аспекте эффективной терапии аддиктивных состояний [Блохина Е.А. и соавт., 2015, 2017, 2019; Крупницкий Е.М. и соавт., 2018]. Полиморфные варианты генов ДА системы определяют эффективность терапии СЗО налтрексоном не зависимо от лекарственной формы препарата. Носительство сочетания полиморфизмов генов ДА системы и опиоидных рецепторов определяет эффективность терапии как не зависимо от формы препарата, так и специфично для пероральной формы и имплантата налтрексона. Применение имплантата налтрексона позволяет устранить генетическое влияние на удержание в программе терапии. По результатам генотипирования возможно выявление высокорезистентных к терапии

пациентов, а предварительное проведение генотипирования перед назначением препарата может повысить эффективность лечения.

У имплантируемой формы налтрексона существует ряд ограничений: имплантация – это хирургическая процедура, связанная с риском развития раневой инфекции; после имплантации остается косметический дефект (шрам); при необходимости применения опиоидов по медицинским показаниям (с целью обезболивания) требуется существенное увеличение дозы; имплантат может быть удален больным самостоятельно в течение первых двух недель после имплантации. Ограничениями данного исследования были недостаточная информация об участниках, не приверженных программе лечения и выбывших из исследования, что обусловило относительно небольшое количество больных, прошедших отдаленную оценку в 9 и 12 месяцев. Сильными сторонами данного исследования можно считать строгий доказательный дизайн, а также то, что все показатели оценки были основаны на объективных верифицированных количественных данных.

Результаты изложенных в главе 4 исследований опубликованы и доступны по ссылкам: Блохина Е.А. и др., 2015, 2017а, 2017б, 2019; Кибитов А.О. и др., 2016, 2017; Крупицкий Е.М. и др., 2012, 2014, 2017, 2018; Крупицкий Е.М., Блохина Е.А., 2010; Крупицкий Е.М., Звартау Э.Э., Блохина Е.А., 2011; Палаткин В.Я. и др., 2016, 2017, 2018, 2019; Ярославцева Т.С. и др., 2018; Blokhina E. et al., 2015a, 2015b, 2019; Fedorenko O.Y. et al., 2019; Gnatienco N. et al., 2016; Goodness T.M. et al., 2014; Krupitsky E.M., Blokhina E.A., 2011; Krupitsky E. et al., 2012, 2016, 2017, 2019.

ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НАЛТРЕКСОНА ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ В ИНЪЕКЦИОННОЙ ФОРМЕ ДЛЯ СТАБИЛИЗАЦИИ РЕМИССИИ У БОЛЬНЫХ С СЗО

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

5.1.1. Клинико-демографические характеристики исследуемой когорты

Большинство участников были молодые мужчины европеоидной расы (таблица 17) с 10-летним стажем зависимости от опиоидов. Среди включенных в исследование, были отмечена высокая частота инфицирования ВИЧ и гепатитом С (таблица 17).

Таблица 17 – Демографические и исходные клинические характеристики больных по группам рандомизации.

	НИН (n=126)	Плацебо (n=124)
Возраст (годы), М (SD)	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), М (SD)	9,1 (4,5)	10,0 (3,9)
Продолжительность детоксикации в стационаре до исследования (дни), М (SD)	18 (9)	18 (7)
Тяга к опиоидам по шкале, балл по ВАШ, М (SD)	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 (%).

НИН — налтрексон пролонгированного действия в инъекционной форме.

Из 250 участников перед включением в исследование 221 (88%) употребляли героин, 29 (12%) метадон, остальные 33 (13%) участника употребляли другие опиоиды. Значимых различий между группами по демографическим и исходным клиническим характеристикам выявлено не было (таблица 16).

5.1.2. Первичные показатели эффективности терапии налтрексоном в инъекционной форме

5.1.2.1. Результаты анализа мочи на содержание опиоидов

Из 4285 анализов мочи на содержание опиоидов и полученных ответов по шкале РА результаты совпали 4178 (97,5%) 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 НИН. 2096 из 2098 образцов не было собрано из-за досрочного завершения участия в испытании. 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 ($M=8$; $SD=1-13$).

5.1.2.2. Влияние терапии инъекционным нелтрексоном на ремиссии при СЗО

Процентное количество недель без употребления опиоидов было статистически значимо выше в группе, получавшей лечение НИН, чем в группе плацебо ($p=0,0002$), с значимыми различиями между группами во всех временных точках (рисунок 23). Средняя доля пациентов с подтвержденным воздержанием от употребления опиоидов была выше в группе НИН, чем в контрольной группе ($p=0,0002$; таблица 18). 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 18). 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.

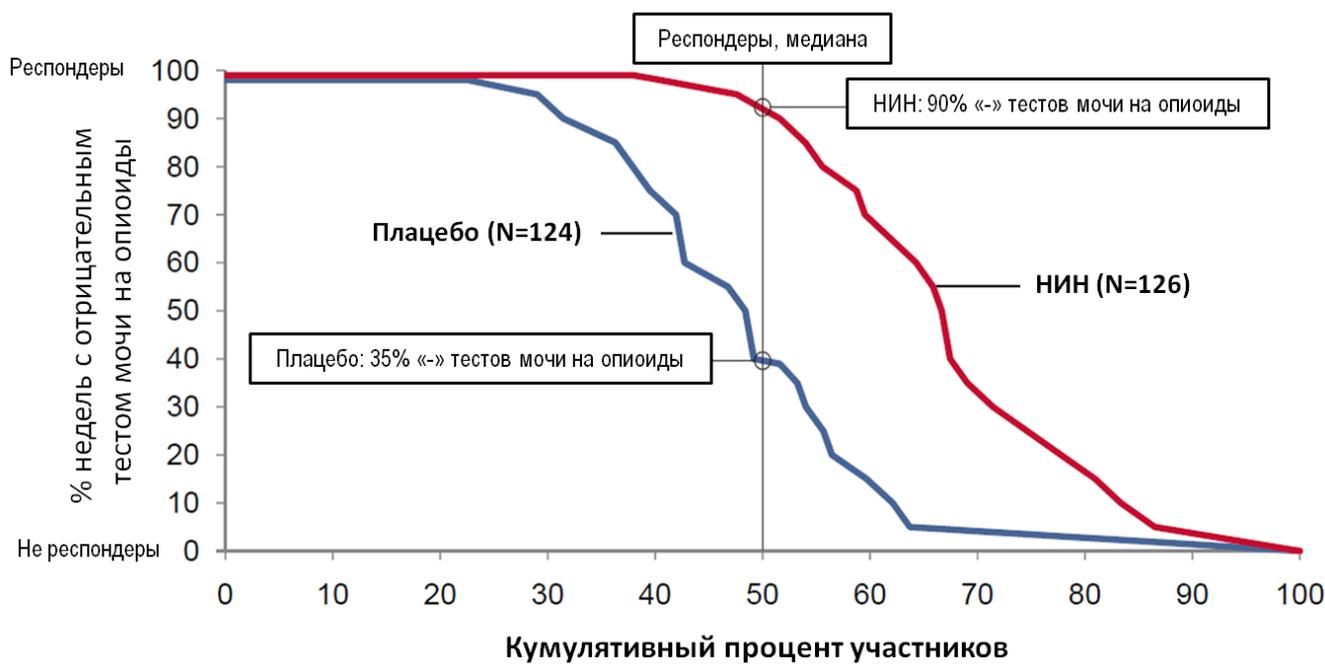


Рисунок 23 – Количество недель (%) без употребления опиоидов (кумулятивный показатель) среди участников, получавших лечение НИИ, по сравнению с участниками, получавшими плацебо ($p=0,0002$, тест Ван дер Вардена).

Таблица 18 – Первичный и вторичные показатели эффективности терапии НИН по сравнению с плацебо.

	НИН (n=126)	Плацебо (n=124)	Лечебный эффект*	Р
Первичный показатель эффективности терапии				
% недель значимого 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 значимым 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
ТОСР, балл: 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
Среднее изменение от исходного шкале EQ-5D	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. НИН — налтрексон пролонгированного действия. ВАШ — визуальная аналоговая шкала. EQ-5D — опросник EuroQol-5 dimensions. ОКВ — общее клиническое состояние 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-Холма²⁹ введена для сохранения ошибки 1-го рода равной 0,05. ‡95%CI не может быть рассчитан, поскольку среднее значение превышает продолжительность исследования.

5.1.3. Вторичные показатели эффективности терапии инъекционным налтрексоном

При анализе четырех вторичных показателей оценки были выявлены значимые различия между исследуемыми группами (таблица 18). Среднее число дней воздержания от употребления наркотиков составило 168 дней (т.е., участники воздерживались от употребления опиоидов до конца исследования) в группе НИН, по сравнению с 96 днями в группе, получавшей плацебо ($p=0,0042$, таблица 18; рисунок 24).

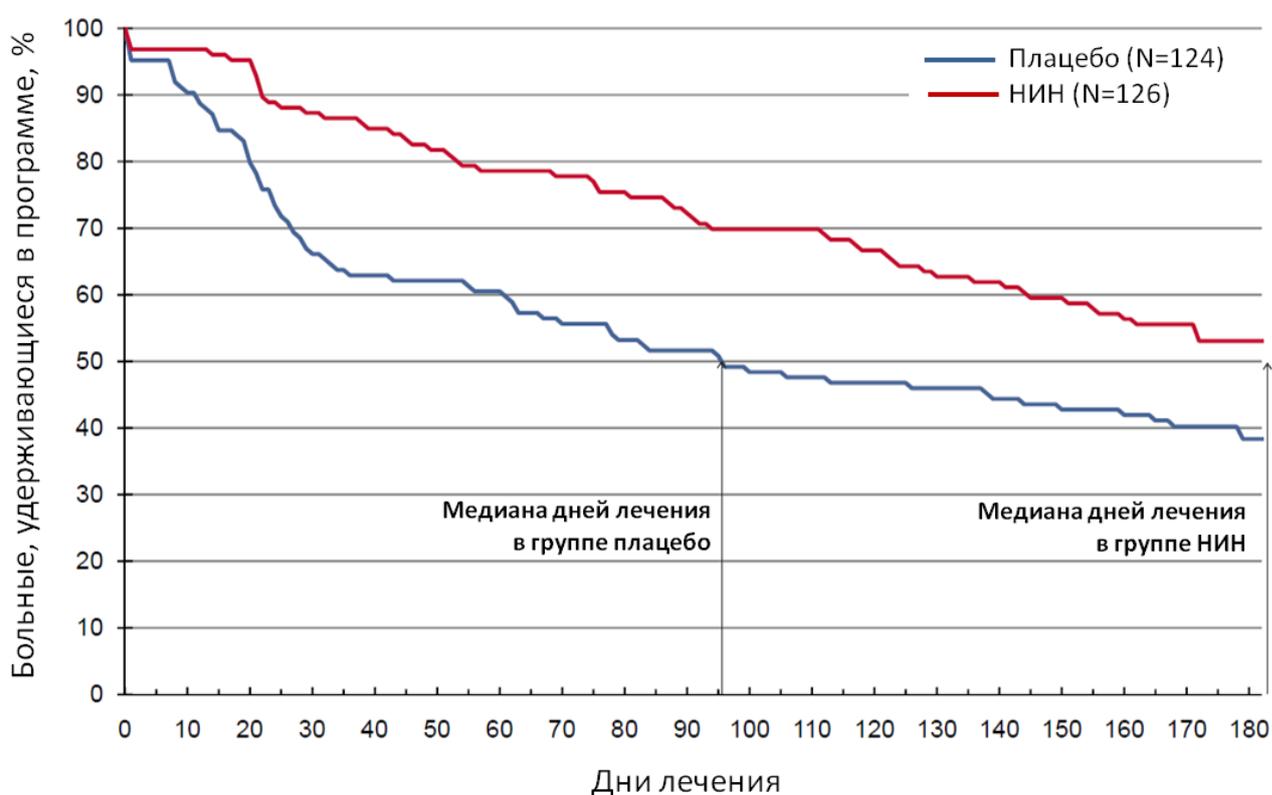


Рисунок 24 – Количество дней удерживания в программе лечения среди больных, получавших лечение НИН, по сравнению с участниками, получавшими плацебо ($p=0,0042$, Лог-ранк тест).

Средний показатель дней без употребления опиоидов, по сообщениям самими участниками, за 24 недели составил 99% в группе НИН, по сравнению с 60% в группе плацебо ($p=0,0004$; таблица 18; рисунок 25). У пациентов, получавших лечение НИН, к 8-ой неделе было отмечено статистически значимое и клинически более значимое снижение влечения к употреблению опиоидов по

сравнению с группой больных, получавших плацебо ($p=0,0048$). Эта тенденция сохранялась до 24-ой недели (18,2–8,8 в группе НИИ, по сравнению с 21,8–22,5 в группе плацебо; таблица 16, рисунок 25).

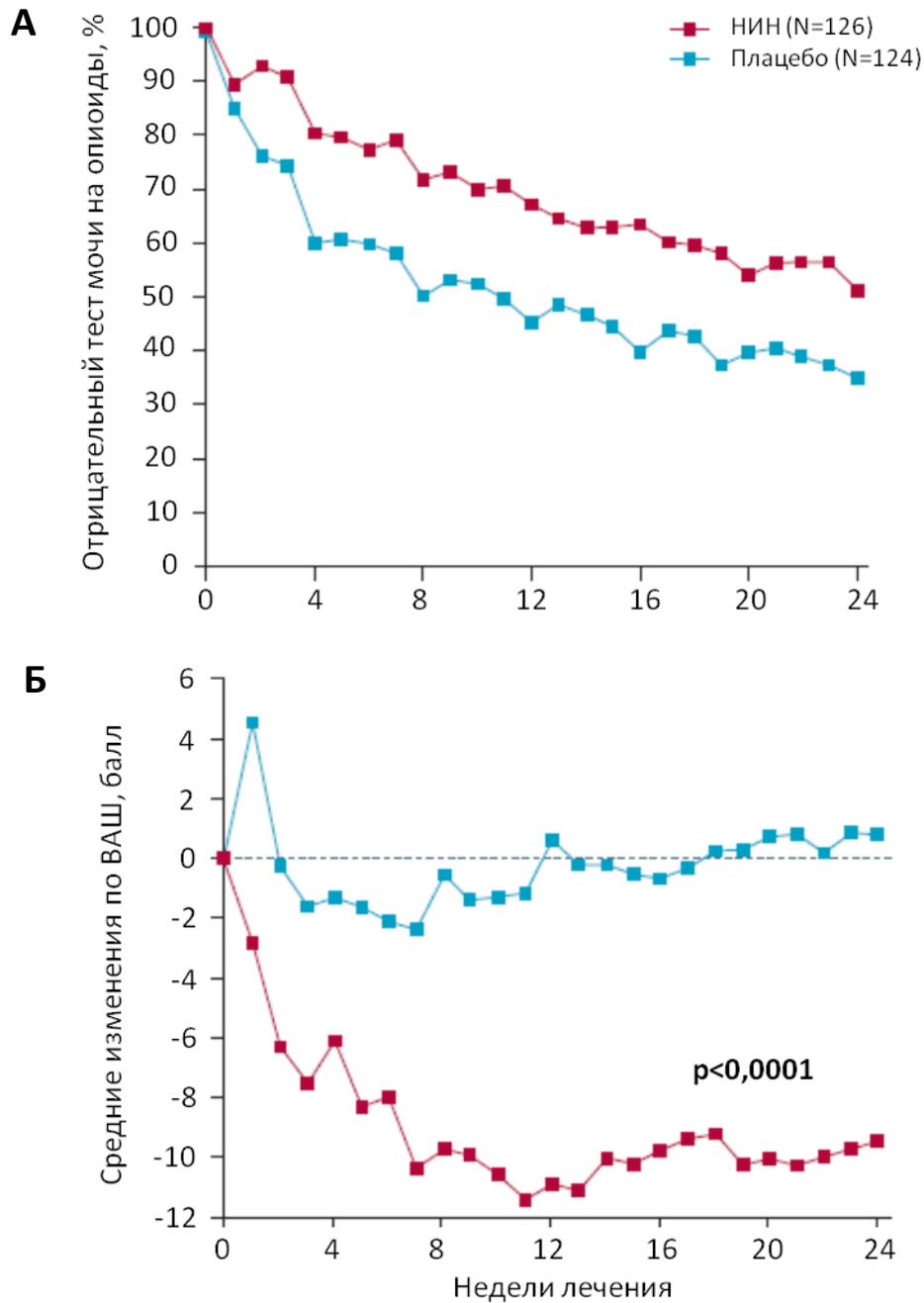


Рисунок 25 – Динамика вторичных показателей эффективности терапии: отрицательных результатов теста мочи на наличие опиоидов (А); влечения к употреблению опиоидов по ВАШ и удержание в исследовании (Б) среди больных, получавших лечение НИИ, по сравнению с участниками, получавшими плацебо.

Все шесть инъекций НИН получили 73 (57,9%) участника, инъекции плацебо получили 52 (41,9%) больных (OR НИН: плацебо 1,37, 95%CI 1,06–1,78; $p=0,0171$). Рецидив физической зависимости от опиоидов был выявлен у одного больного (который пропустил две предыдущие инъекции) в группе НИН, и у 17-ти пациентов контрольной группы ($p<0,0001$; таблица 18).

Показатели состояния здоровья перед лечением были одинаковы в двух группах. Однако, у больных в получавших НИН, были обнаружены более значимые улучшения таких показателей, как риск заражения ВИЧ-инфекцией (рисунок 27), общее состояние здоровья и общее клиническое состояние, по сравнению с исходным уровнем, чем в группе плацебо. Показатели индексов физического здоровья до лечения и после, оцененные с помощью шкалы SF-36, соответствовали норме в обеих группах (рисунок 26).

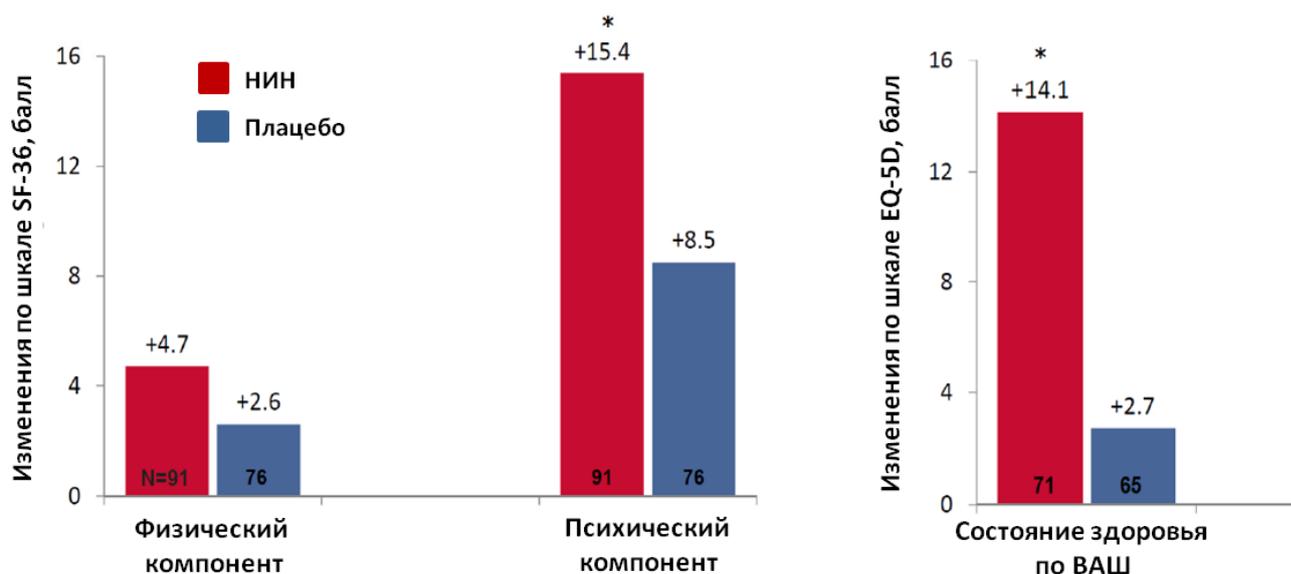


Рисунок 26 – Динамика показателей индексов физического здоровья до лечения и после, оцененная с помощью шкалы SF-36 (физический компонент и психический компонент) и шкалы EQ-5D (* $p<0,05$, ТКФ) среди больных, получавших лечение НИН, по сравнению с участниками, получавшими плацебо.

Показатель индекса психического здоровья при включении в проект был ниже нормы в обеих группах. Однако к концу исследования в группе НИН этот

показатель нормализовался, в отличие от группы плацебо, на 0,5 SD ($M= 50,37$ [SD 9,18] по сравнению с $45,28$ [10,47]; SD 5,09, 95% CI 2,09–8,09; $p=0,0043$). Аналогичные результаты были получены по всем четырем дополнительным шкалам SF-36, включая и жизненную активность ($58,13$ [8,43]), причем все они совпадали с нормативными российскими показателями [Amirdjanova V.N. et al., 2008].

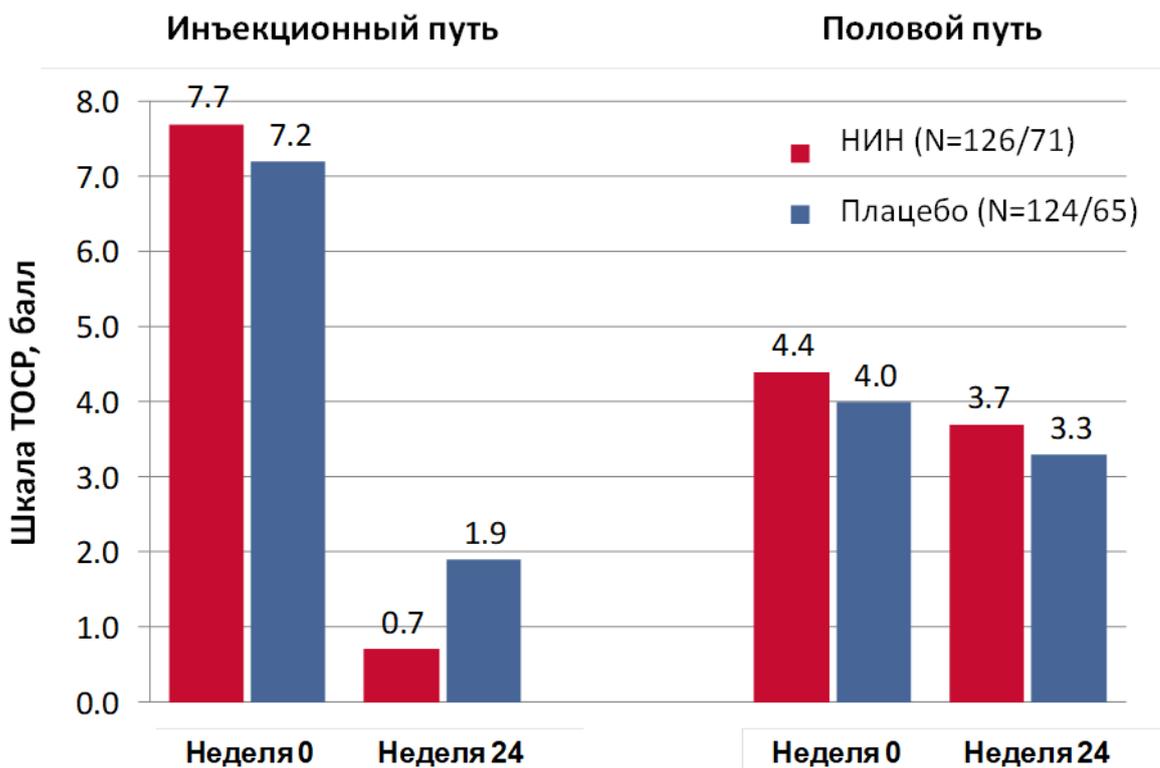


Рисунок 27 – Динамика показателей по шкале ТОСР, оценивающей степень риска передачи ВИЧ половым и ињекционным путем среди больных, получавших лечение НИИ, по сравнению с участниками, получавшими плацебо.

5.1.4. Результаты исследования безопасности и переносимости НИИ при лечении СЗО

Налтрексон в ињекционной форме хорошо переносился больными. Только двое больных в каждой группе прервали лечение из-за развития нежелательных явлений (таблица 18). У 103 (41%) из 250 пациентов было отмечено развитие по

крайней мере одного нежелательного явления. 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. Серьезные нежелательные явления развивались редко (таблица 19). Случаев передозировки, попыток самоубийства или смертельных исходов зарегистрировано не было.

Таблица 19 – Нежелательные явления среди больных, получавших лечение НИН, по сравнению с участниками, получавшими плацебо

	НИН (n=126)	Плацебо (n=124)	Величина p
Ринофарингит	9 (7%)	3 (2%)	0,14
Бессонница	8 (6%)	1 (1%)	0,036
Гипертензия	6 (5%)	4 (3%)	0,75
Грипп	6 (5%)	5 (4%)	>0,99
Боль в месте инъекции	6 (5%)	1 (1%)	0,12
Зубная боль	5 (4%)	2 (2%)	0,45
Головная боль	4 (3%)	3 (2%)	>0,99
≥1 нежелательное явление	63 (50%)	40 (32%)	0,005
≥1 нежелательное явление, связанное с приемом препарата	33 (26%)	12 (10%)	0,001
≥1 серьезное нежелательное явление*	3 (2%)	4 (3%)	0,72
Выбывание из исследования из-за нежелательных явлений	2 (2%)	2 (2%)	

Данные приведены в абсолютных значениях (%). НИН — налтрексон пролонгированного действия. *У трех пациентов в группе, принимавшей НИН, было отмечено четыре серьезных нежелательных явления (случаи развития инфекций, например, СПИДа или ВИЧ-инфекции). У четырех пациентов в группе, получавшей плацебо, было отмечено пять серьезных нежелательных явлений (случаи развития инфекции, психического расстройства и один случай язвы желудка и двенадцатиперстной кишки).

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.

5.2. Открытое исследование эффективности и безопасности налтрексона в инъекционной форме при длительном курсовом лечении СЗО (часть Б)

5.2.1. 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 НИН 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 участников, перешедших в открытую фазу, были схожи с характеристиками участников двойной слепой фазы исследования (таблица 20). Выборка представляла собой преимущественно мужчин молодого возраста европеоидной расы с героиновой зависимостью длительностью около 10 лет и высокой частотой инфицирования ВИЧ и вирусом гепатита С. При первичной оценке (перед включением в двойную слепую фазу) 89,5% (102/114) участников употребляли героин, 8,8% (10/113) – метадон и 9,8% (11/112) – другие опиоиды / анальгетики.

Таблица 20 – Среднее значение ($M \pm SD$) количества дней употребления алкоголя и наркотиков за последние 30 дней в ходе двойной слепой и открытой фаз по шкале индекс тяжести зависимости

Характеристика	Двойная слепая фаза (6 мес)		Открытая фаза (12 мес)	
	НИН (n=126)	Плацебо (n=124)	НИН → НИН (n=67)	Плацебо → НИН (n=47)
Возраст, годы, M (SD)	29,4 (\pm 4,8)	29,7 (\pm 3,6)	29,5 (\pm 5,0)	29,4 (\pm 3,8)
Пол, мужчины, n (%)	113 (89,7)	107 (86,3)	62 (92,5)	40 (85,1)
Длительность опиоидной зависимости (годы), M (SD)	9,1 (\pm 4,5)	10,0 (\pm 3,9)	9,0 (\pm 4,2)	9,4 (\pm 4,0)
Количество дней детоксикации в условиях стационара до начала участия в исследовании, M (SD)	18 (\pm 9)	18 (\pm 7)	15,9 (\pm 8,2)	15,5 (\pm 6,8)
Шкала влечения к опиоидам, M (SD)	18 (\pm 23)	22 (\pm 24)	20,7 (\pm 22,5)	18,6 (\pm 23,5)
Серологический анализ на ВИЧ, положительный результат, n (%)	51 (40,5)	52 (41,9)	31 (46,3)	15 (31,9)
Вирусный гепатит С, положительный результат, n (%)	111 (88,1)	117 (94,4)	58 (86,6)	42 (89,3)

5.2.2. 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 28).

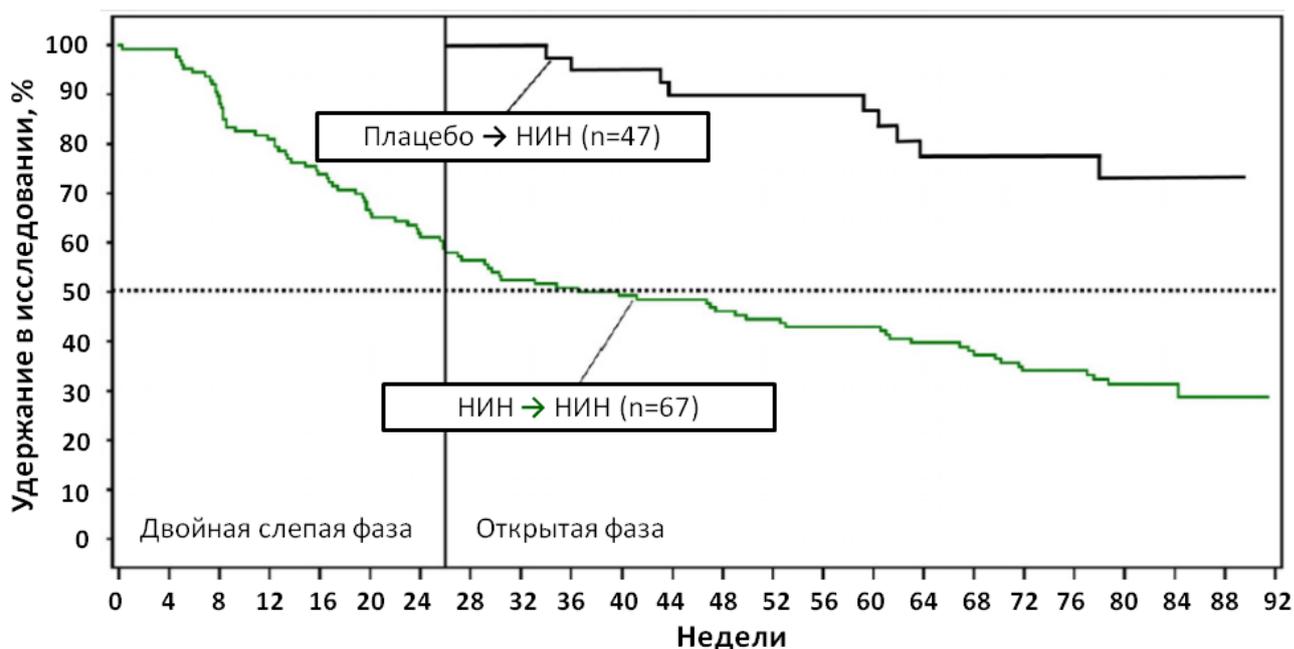
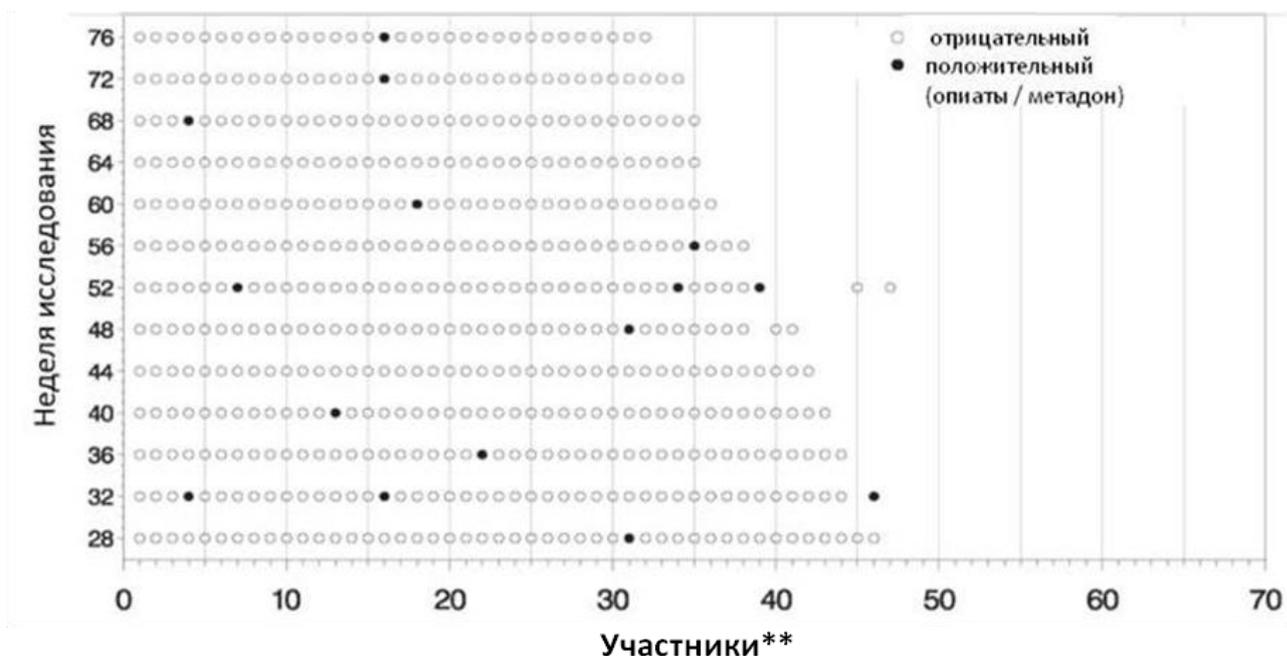


Рисунок 28 – Удержание в исследовании в двух группах пациентов (получающие лечение НИИ в обе фазы исследования и перешедшие с плацебо на НИИ) на протяжении двойной слепой и открытой фаз исследования.

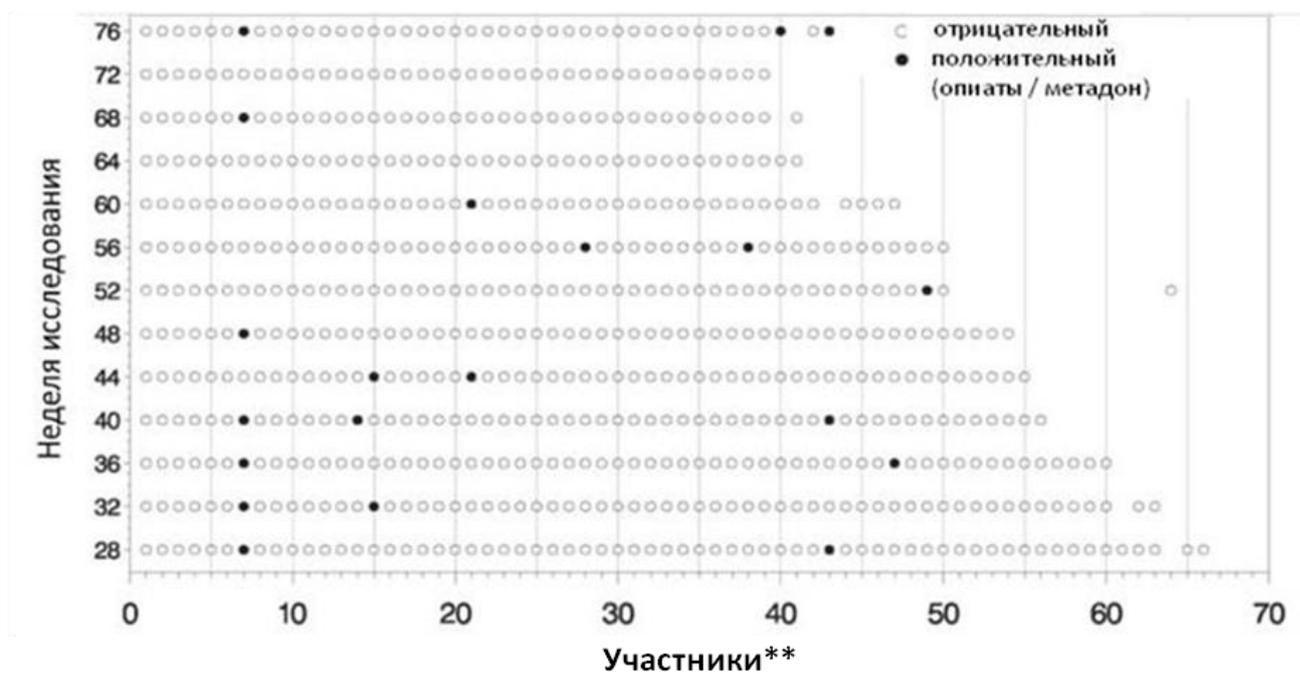
Из исходной выборки, рандомизированной для терапии НИИ в двойном слепом периоде исследования, 31% (39/126; 95%CI: 23,0%–39,8%) участников продолжали лечение на протяжении 18 месяцев.

В открытую фазу 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 НИИ и 53,2% в группе, перешедшей на терапию НИИ с плацебо. Из 13 ежемесячных анализов мочи на содержание наркотиков в среднем 76,7% (SD=31,5) тестов были отрицательными (рисунок 29).

ГРУППА ПЛАЦЕБО → НИИ



ГРУППА НИИ → НИИ



** Участники распределены по количеству представленных образцов мочи

Рисунок 29 – Результаты исследования проб мочи на содержание опиоидов по группам плацебо → НИИ и НИИ → НИИ: кумулятивные данные отдельных участников за месяц.

Среди участников открытой фазы, которые получали НИИ 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 НИИ или плацебо в двойную слепую фазу, среднее количество дней без употребления опиоидов было равно 80,6% (SD =29,7) и 87,4% (SD=23,8) соответственно.

В таблице 21 представлены данные об употреблении опиоидов, других наркотиков и алкоголя, полученные на основе информации от пациентов.

Таблица 21 – Среднее значение (\pm SD) количества дней употребления алкоголя и наркотиков за последние 30 дней в ходе двойной слепой и открытой фаз по шкале индекс тяжести зависимости.

	Первичная оценка		Начало открытой фазы (6 месяцев)		Окончание открытой фазы (18 месяцев)	
	Плацебо → НИИ	НИИ→ НИИ	Плацебо → НИИ	НИИ→ НИИ	Плацебо → НИИ	НИИ→ НИИ
Опиоиды						
Героин	18,4(11,8)	20,9(10,1)	0,3 (1,5)	0,0 (0,2)	0,1 (0,5)	0,8 (3,8)
Метадон	1,2 (4,5)	0,2 (0,9)	0,0 (0,2)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
Прочие опиоиды	0,7(3,0)	0,5 (1,4)	0,1 (0,7)	0,0 (0,3)	0,1 (0,4)	0,0 (0,0)
Алкоголь	6,4 (8,1)	4,3 (5,9)	7,1 (7,1)	5,9 (6,5)	6,5 (7,9)	5,5 (6,6)
Кокаин	0,3 (1,9)	0,0 (0,0)	0,0 (0,3)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
Каннабиноиды	0,7(2,4)	1,5 (4,7)	0,6 (1,4)	0,5 (1,7)	0,6 (2,6)	0,3 (1,0)
Гипнотики / транквилизаторы	1,3 (3,2)	1,6 (4,7)	0,2 (0,8)	0,1 (0,5)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)

Плацебо → НИИ - подгруппа больных, рандомизированных в группу плацебо в двойную слепую фазу (первые 6 месяцев) с последующим переходом на НИИ в открытую фазу;
НИИ → НИИ - подгруппа больных, рандомизированных в группу НИИ в двойную слепую фазу (первые 6 месяцев) с последующим переходом на НИИ в открытую фазу;

Для всех наркотиков среднее количество раз употребления в течение последних 30 дней в конце открытой фазы исследования оставалось на относительно низком уровне, что наблюдалось также и в конце двойной слепой фазы. Как уже отмечалось ранее, в фазу двойной слепой терапии у пациентов из группы НИН наблюдалось значимое снижение влечения к употреблению опиоидов по сравнению с аналогичным показателем в группе плацебо [Krupitsky E.M. et al., 2010]. При переходе больных из группы плацебо на НИН влечение к употреблению опиоидов также снижалось с течением времени (рисунок 30).

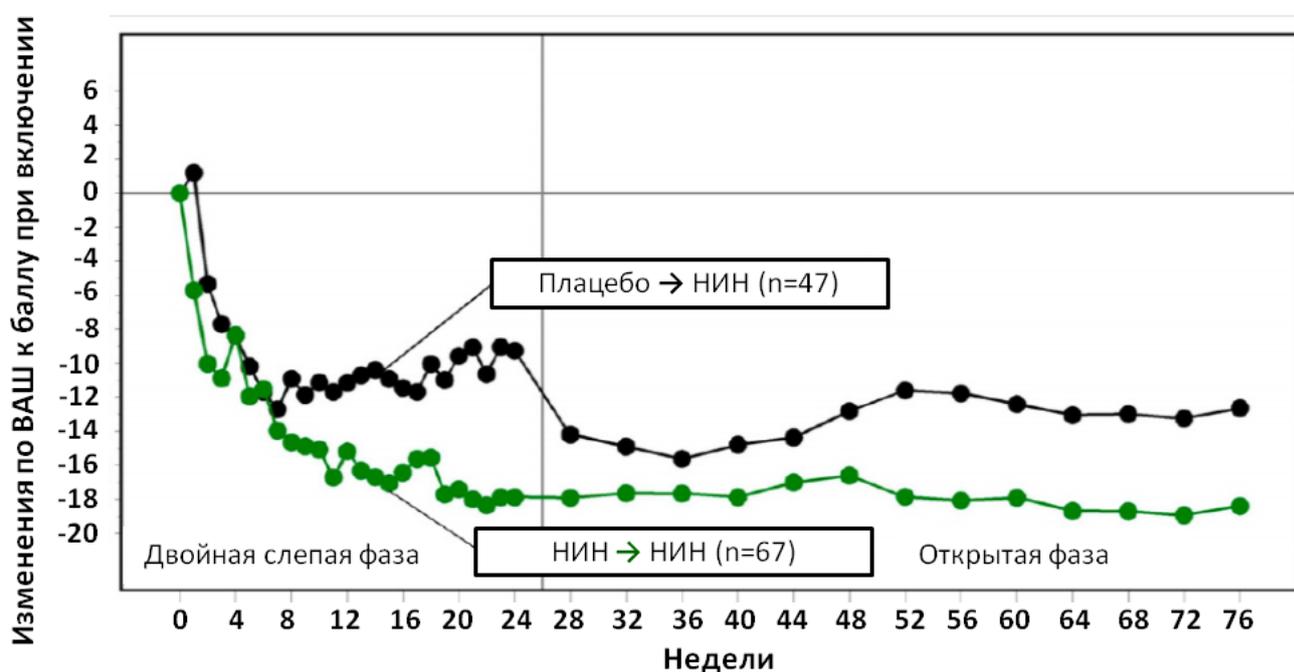


Рисунок 30 – Изменения по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) влечения к употреблению опиоидов на протяжении двойной слепой и открытой фаз исследования.

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.

5.2.3. Влияние терапии инъекционным налтрексоном на динамику по шкалам ОКВ, SF-36 и EQ-5D

К концу двойной слепой фазы средние показатели по шкалам ОКВ, SF-36 и EQ-5D были значимо лучше в группе НИН по сравнению с группой плацебо. Так по данным шкалы ОКВ в группе НИН 91,0% участников, завершивших двойную слепую фазу (n=67) и перешедших в открытую фазу лечения, расценивались как положительно ответившие на терапию. К концу открытой фазы у пациентов из группы «плацебо → НИН» наблюдался сходный процент положительных ответов на лечение, 89,4% (n=47), в то время как в группе «НИН → НИН» частота ответов оставалась на прежнем уровне (97,0%, n=67). Изменения по шкале SF-36 на протяжении 1 года открытой фазы свидетельствовали о том, что у больных, продолжающих лечение НИН, положительный эффект в отношении общего состояния здоровья, отмечавшийся по окончании фазы двойной слепой терапии, сохранялся на всем протяжении фазы открытого лечения. Средние значения (\pm SD) оценки физического и психического компонента по шкале SF-36 в группе НИН (n=67) составляли соответственно $55,3 \pm 3,8$ и $50,6 \pm 9,2$ к концу двойной слепой фазы, и $56,3 \pm 4,2$ и $50,2 \pm 8,9$ в конце открытой фазы (n=62). В группе плацебо показатели психического и физического здоровья по шкале SF-36 носили стабильный характер и составляли $49,4 \pm 8,7$ и $54,4 \pm 6,2$ баллов соответственно (окончание двойной слепой фазы терапии) (n=47), и $50,1 \pm 7,3$ и $56,6 \pm 4,0$ после перехода на НИН (конец открытой фазы) (n=46). По шкале EQ-5D в ходе открытой фазы исследования в обеих группах наблюдалось стабильное улучшение показателей (НИН → НИН с $81,6 \pm 12,4$ (n=67) до $83,8 \pm 12,7$ (n=67); плацебо → НИН с $77,9 \pm 18,1$ (n=47) до $82,7 \pm 15,1$ (n=47)).

5.2.4. Результаты исследования безопасности и переносимости инъекционного налтрексона 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 (таблица 22).

Таблица 22 – Нежелательные явления на протяжении открытой фазы.

Явления	Всего n=114	НИН ^a → НИН n=67	Плацебо ^b → НИН n=47
Любое нежелательное явление	48 (42,1%)	29 (43,3%)	19 (40,4%)
Прекращение терапии вследствие нежелательных явлений не являющихся серьезными	1	0	1 (2,1%)
Зубная боль	7 (6,1%)	3 (4,5%)	4 (8,5%)
Грипп	6 (5,3%)	4 (6,0%)	2 (4,3%)
Бактериурия	3 (2,6%)	2 (3,0%)	1 (2,1%)
Боль в месте инъекции	3 (2,6%)	1 (1,5)	2 (4,3)
Смерть	0	0	0
Серьезное нежелательное явление	3 (2,6%)	3 (4,5%)	0
Связанные с исследуемым препаратом нежелательные явления ^c	24 (21,1%)	14 (20,9%)	10 (21,3)

- a Подгруппа больных, рандомизированных в группу плацебо в двойную слепую фазу (первые 6 месяцев) и перешедшая на НИН в открытую фазу.
- b Подгруппа больных, рандомизированных в группу плацебо в двойную слепую фазу (первые 6 месяцев) и перешедшая на НИН в открытую фазу.
- c Включены только нежелательные явления, расцененные как 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 НИН 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 лабораторные отклонения были легкой или средней степени тяжести.

5.3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

У больных с СЗО, получавших лечение инъекционной формой налтрексона пролонгированного действия, был отмечен более длительный отказ от употребления опиоидов по сравнению с больными, получавшими плацебо. Эффективность лечения не зависела от возраста, пола или длительности зависимости. В группе больных, получавших НИН, отмечалось снижение влечения к употреблению опиоидов в период с 8–24 недели исследования, снижение количества рецидивов зависимости, подтвержденных с помощью налоксоновой пробы (на 94%), а также почти вдвое большая средняя продолжительность удержания в программе лечения по сравнению с контрольной группой больных. Эффект от терапии развивался быстро: значительное снижение влечения к опиоидам наблюдалось уже на первой неделе, увеличение количества дней отказа от употребления наркотиков произошло в течение 2-х недель, а удержание в программе лечения — в течение первого месяца.

В задачу настоящего исследования не входило сравнение данной терапии с терапией пероральной формой налтрексона [Higgins J.P. et al., 2011]. Мета-анализ десяти плацебо контролируемых исследований пероральной формы налтрексона, проводившихся во множестве стран с общим числом испытуемых 696 в течение

6-ти месяцев, не выявил преимуществ данного вида лечения по удержанию в программе и предотвращению рецидивов по сравнению с плацебо [Minozzi S. et al., 2006; Syed Y.Y., Keating G.M., 2013]. В упомянутых выше исследованиях также не было выявлено снижения влечения к употреблению опиоидов [Dijkstra V.A. et al., 2007]. Следует отметить, что в проведенном исследовании лечение НИН привело к быстрому снижению влечения до 50% от исходного уровня по сравнению с отсутствием изменений данного показателя в группе, получавшей плацебо. Эти различия могли быть обусловлены тем фактом, что пероральную форму налтрексона больные принимали ежедневно самостоятельно. К тому же НИН обладает другой кинетикой высвобождения, которая, по сравнению с пероральной формой, позволяет достичь в четыре раза большей концентрации налтрексона в плазме (AUC) и замедляет высвобождение 6 β -налтрексона [Verheul R., Van den Brink W., Geerlings P., 1999; Dunbar J.L. et al., 2006]. Сравнивать результаты данного исследования с результатами исследования инъекционной формы налтрексона довольно трудно, так как предыдущее исследование было проведено в США и продолжалось всего 8 недель [Comer S.D. et al., 2006; McDonald R. et al., 2016]. Тем не менее, в обоих исследованиях оценка отрицательных результатов анализа мочи на содержание опиоидов позволила сделать вывод, о том, что использование инъекционной формы налтрексона пролонгированного действия является более эффективным средством лечения опиоидной зависимости по сравнению с плацебо [Lee J.D. et al., 2018, 2015; Tanum L. et al., 2017; Lincoln T. et al., 2018; Crits-Christoph P. et al., 2015, 2016; Friedmann P.D. et al., 2018].

НИН, в основном, хорошо переносился больными, и в исследовании не было выявлено новых данных, касающихся безопасности его применения. Нежелательные реакции были отмечены примерно у половины больных в группе, получавшей НИН, по сравнению с третью больных в группе, получавшей плацебо. Однако частота прекращения участия в исследовании из-за нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений была одинакова в

обеих группах. Высокая встречаемость заболеваний, связанных с опиоидной наркоманией, включая гепатит С и ВИЧ-инфекцию, могла оказать влияние на изменение показателей печеночных ферментов. Аномальные функциональные пробы печени наблюдались только у больных с подтвержденным гепатитом С. Управление по контролю за обращением пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA, США) в своем предупреждении ранее обращало внимание медицинских работников на возможность развития нежелательных реакций в месте инъекции и важность использования предписанного метода инъекции [Springer S.A., Brown S., Di Paola A., 2015; Bisaga A. et al., 2014, 2015; DeFulio A. et al., 2012; Mannelli P. et al., 2014; Wang A. et al., 2015; Korthuis P.T. et al., 2017]. Боль в месте инъекции чаще отмечалась в группе больных, получавших НИН, по сравнению с контрольной группой, хотя серьезных локальных нежелательных явлений отмечено не было. В предыдущих исследованиях была показана возможность преодоления конкурентной блокады налтрексона. Так у крыс, получавших НИН, а затем гидрокодон или фентанил в дозе в 10–20 раз выше обычной, достигался обезболивающий эффект при отсутствии значительной дыхательной недостаточности [Dean R.L. et al., 2008]. Несмотря на это, передозировок в настоящем исследовании зарегистрировано не было.

Данные, полученные в ходе этого исследования, имеют большое значение для России, так как в нашей стране отмечается тревожный рост доступности героина и высокий темп роста инфицирования ВИЧ [The Paris Pact Initiative, 2010]. Заключение об эффективности метода лечения НИН больных с СЗО является важным как для России, так и для остального мира [Sullivan M.A. et al., 2017; Jarvis B.P. et al., 2018; Silverman K., Holtyn A.F., Morrison R., 2016; Leslie D.L. et al., 2015; Mogali S. et al., 2015]. Больные, включенные в данное исследование, во многом сходны с больными, страдающими опиоидной зависимостью в других странах: для них характерен относительно молодой возраст, преимущественно мужской пол и высокая частота инфицирования ВИЧ и гепатитом С [Gordon M.S. et al., 2015; Earley P.H. et al., 2017; Baser O. et al., 2011;

Sajid A. et al., 2016; Stein M.D. et al., 2016; Cousins S.J. et al., 2016; Vo H.T. et al., 2016]. Другим преимуществом данного исследования был строгий (двойной) критерий значимого воздержания от употребления опиоидов, который включал структурированный опрос пациента и анализ мочи на содержание опиоидов. Кроме того, предположение о том, что лечение участников, которые были потеряны для наблюдения, было клинически неэффективным, согласуется с важностью удержания больных в программе лечения и отказа от приема наркотиков.

У данного исследования существует несколько ограничений. Во-первых, это наличие клинического эффекта от терапии у больных, получавших плацебо (что, возможно, было обусловлено психотерапевтической компонентой программы лечения). Однако, при сравнении эффективности терапии, в группе, получавшей лечение инъекционным налтрексоном, была показана значимо более значимая эффективность лечения по сравнению с группой, получавшей плацебо. Вторым ограничением является использование самоотчета участников об употреблении опиоидов. Однако, вывод об эффективности терапии был сделан не только на основе сообщений пациентов, но и с учетом еженедельных результатов анализа мочи на содержание опиоидов. Следует отметить, что при сопоставлении упомянутых выше данных была выявлена высокая степень совпадения. На хорошие показатели удержания в программе лечения могли оказать влияние критерии включения и некоторые особенности дизайна исследования: наличие ближайших родственников для контроля участия пациента в испытании, посещение сеансов индивидуальной психотерапии, а также гарантия лечения инъекционной формой налтрексона всех участников, закончивших шестимесячную рандомизированную плацебо-контролируемую фазу.

Дополнительное исследование практических аспектов лечения опиоидными антагонистами может способствовать дальнейшему улучшению результатов лечения больных опиоидной наркоманией [Lobmaier P. et al., 2010]. Перед назначением опиоидных антагонистов пациенты должны пройти полную

детоксикацию для того, чтобы избежать развития синдрома отмены [Williams A.R. et al., 2017; Herbeck D.M. et al., 2016; Nunes E.V. et al., 2015, 2018; Friedmann P.D. et al., 2018; Alanis-Hirsch K. et al., 2016]. Кроме того, следует оценивать необходимую продолжительность лечения, долгосрочные преимущества и безопасность, а также учитывать экономические и политические аспекты здравоохранения.

Результаты данного исследования предполагают, что лечение НИН может являться новым эффективным подходом, способствующим воздержанию от употребления опиоидов и профилактике рецидивов опиоидной наркомании.

Продолжение исследования среди больных, получавших НИН в открытом режиме на протяжении 1 года после 6-месячной двойной слепой фазы терапии НИН или плацебо, показало, что данный препарат эффективен в отношении воздержания от употребления опиоидов, влечения к их употреблению и общего состояния здоровья пациентов [Крупницкий и соавт., 2014]. Особого внимания заслуживает группа участников, перешедшая в открытую фазу исследования с терапии плацебо. В этой подгруппе наблюдался положительный эффект НИН в отношении влечения к употреблению опиоидов. Примерно половина из числа больных, перешедших в открытую фазу, полностью воздерживались от употребления опиоидов на протяжении дополнительного года лечения. Употребление опиоидов в открытую фазу встречалось редко, а эпизоды употребления наркотиков, которые могли представлять собой попытки проверки эффекта препарата, не приводили к рецидиву зависимости и выбыванию участников из исследования. Вследствие клинической значимости таких показателей, как удержание в исследовании и воздержание от употребления наркотиков, был проведен анализ отрицательных результатов тестов мочи на опиоиды с использованием замещения отсутствующих результатов на опиоид-положительные. Было показано, что в ходе двойной слепой и открытой фаз исследования снижение употребления опиоидов не приводит к увеличению потребления других наркотиков и алкоголя.

При применении НИИ в открытую фазу исследования проблем со стороны безопасности не выявлено. При длительной терапии НИИ серьезных нежелательных явлений зарегистрировано не было, общая частота нежелательных явлений была низкой. У 2,6% участников развилась боль вместе инъекции, которая прошла без дополнительного лечения. В открытую фазу ни один из пациентов не прекратил лечение вследствие серьезных нежелательных явлений. У 88% участников при включении в проект был диагностирован хронический вирусный гепатит С. В связи с этим повышение биохимических показателей функции печени, зафиксированное примерно у 10% пациентов, расценивалось как клинически незначимое. Эти результаты дополняют данные анализа биохимических показателей функции печени, которые были получены в ходе 6-месячной двойной слепой фазы, а также результаты 6-месячного исследования безопасности НИИ при его применении для терапии алкогольной зависимости [Lucey M.R. et al., 2008], согласно которым никаких признаков гепатотоксичности НИИ в одобренной дозировке не наблюдалось.

В ходе исследования наблюдался высокий процент удержания участников в исследовании. Из первоначально рандомизированных для терапии НИИ в двойную слепую фазу 31% завершил 18 месяцев терапии, при этом из всех участников, которые перешли в открытую фазу исследования завершили 62,2%. Процент удержания участников в данном проекте сложно сравнить с результатами других исследований, поскольку данный показатель может варьировать в зависимости от дизайна, длительности лечения, условий, страны проведения и других характеристик исследования и самих пациентов.

У данного исследования есть ряд методологических ограничений. Выводы о долгосрочной (1,5 года) эффективности комбинации НИИ с индивидуальным консультированием основаны на результатах открытой фазы лечения (1 год из полутора лет исследования), проходившей без рандомизации. Поскольку этому исследованию предшествовала двойная слепая фаза (6 мес.), пациенты с опиоидной зависимостью, которые удерживались в исследовании в группе

плацебо в течение 6 месяцев, и после этого приняли решение о переходе в открытую фазу, могут представлять собой выборку больных с более высокой мотивацией по сравнению с остальными участниками. Еще одним потенциальным ограничением является то, что данное исследование было проведено в России, где для стабилизации ремиссии при опиоидной наркомании возможно применение только препаратов из группы антагонистов опиоидных рецепторов. Для подтверждения этих результатов представляется целесообразным провести дальнейшие исследования в других условиях. Следует, однако, отметить, что обширный ретроспективный анализ заявок страховой системы США по всем одобренным препаратам свидетельствует об эффективности НИИ в отношении снижения частоты повторной госпитализации пациентов [Garbutt J.C. et al., 2005]. Еще одним ограничением данного исследования является то, что пациентов не отслеживали после завершения как 6-месячной фазы, так и последующей 12-месячной открытой фазы. Прекращение терапии и последующий рецидив опиоидной зависимости, к сожалению, встречаются довольно часто после завершения терапии [Dekimpe M.G. et al., 1998; Sullivan M. et al., 2007; Kjome K.L., Moeller F.G., 2011]. После прекращения терапии увеличивается также риск не только рецидива зависимости, но и летального исхода вследствие передозировки опиоидов. Таким образом, в дальнейших исследованиях препаратов для терапии опиоидной зависимости важно катamnестически отслеживать случаи выбывания участников из исследования с целью лучшего понимания причин рецидивов, способов дальнейшего снижения частоты прекращения терапии (например, при помощи поведенческих вмешательств и мер по борьбе с сопутствующими заболеваниями), безопасности и процента пациентов, воздерживающихся от употребления наркотиков после отмены НИИ.

В целом, проведенное исследование убедительно продемонстрировало эффективность и безопасность инъекционной формы налтрексона (НИИ) при длительном курсовом лечении.

Результаты изложенных в главе 5 исследований опубликованы и доступны по ссылкам: Блохина Е.А., Крупицкий Е.М., Брюн Е.А., 2010; Крупицкий Е.М., Звартау Э.Э., Блохина Е.А., 2012; Крупицкий Е.М. и соавт., 2012, 2014, 2017; Крупицкий Е.М., Звартау Э.Э., Блохина Е.А., 2011; Krupitsky E.M., Blokhina E.A., 2010; Krupitsky E.M. et al., 2017.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вопрос адекватного подхода к терапии больных с СЗО на сегодняшний день стоит очень остро. Эффективность лечения, направленного на стабилизацию ремиссии и профилактику рецидива опиоидной зависимости, является довольно низкой. Основным средством, используемым в клинической практике для патогенетической терапии при СЗО, является антагонист мю-опиоидных рецепторов налтрексон. После приема 50 мг налтрексона *per os* блокирующее действие сохраняется в течение 24 часов. Для поддержания эффекта требуется ежедневный прием препарата и отсутствие пропусков, что трудновыполнимо большинством больных с СЗО. Поэтому основной проблемой, связанной с использованием пероральной формы налтрексона в клинической практике, является низкая приверженность больных лечению. Нами было изучено несколько возможных путей решения проблемы низкого комплаенса.

Низкая приверженность больных терапии налтрексоном может быть связана с проявлением постабстинентных расстройств, таких как тревога, депрессия и со сниженной способностью пациентов получать удовольствие от гедонистических стимулов (ангедония). Кроме того, повышенная импульсивность, характерная для больных с СЗО, может обуславливать усиление влечения к употреблению наркотика и последующий рецидив зависимости. Так как налтрексон не купирует симптомы постабстинентного синдрома и не обладает стресспротективным действием, улучшить результат лечения может адьювантная фармакотерапия, направленная на снижение влияния факторов, способствующих рецидиву зависимости. В качестве кандидата был выбран гуанфацин – препарат из группы альфа₂ адреномиметиков, так как он обладает седативными и анальгезирующими свойствами, кроме того, в экспериментальных условиях было показано, что он способствует улучшению рабочей памяти. В педиатрии этот препарат рассматривается как средство для терапии синдрома дефицита внимания и гиперактивности у подростков.

Мы провели двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности комбинации налтрексона и гуанфацина для стабилизации ремиссии и профилактики рецидива при СЗО. Больные с опиоидной зависимостью (301 человек) после прохождения детоксикации в условиях стационара были случайным образом распределены в 4 группы в соответствии с дизайном исследования: налтрексон 50 мг/сутки + гуанфацин 1 мг/сутки (Н/Г); налтрексон + плацебо гуанфацина (Н/ГП); плацебо налтрексона + гуанфацин (НП/Г); и двойное плацебо. Первичным показателем оценки эффективности терапии было выбрано удержание в программе лечения без рецидива. Следует отметить, что когорту участников составили преимущественно мужчины (82%), средний возраст которых был 28 лет, средняя продолжительность зависимости составила 8 лет, до текущей госпитализации больные в среднем 4 раза проходили курс детоксикационной терапии в стационаре. Это отличается от ранних исследований налтрексона, в которых средний возраст больных был 23 года. Среди 301 участника у 49% был выявлен ВИЧ; у 95% вирус гепатита С; и 23% вирус гепатита В. В качестве вторичных показателей эффективности терапии были выбраны стресс-реактивность (балл по ШВС) и влечение к употреблению ПАВ.

К концу 6 месяца 26,7% больных, получавших комбинированную терапию налтрексоном и гуанфацином удерживалось в программе, в группе Н/ГП этот показатель составил 19,7% ($p=0,26$ по сравнению с Н/Г), в группе НП/Г – 6,7% ($p=0,002$ по сравнению с Н/Г и $p=0,017$ по сравнению с Н/ГП) и в группе двойного плацебо – 10,7% больных ($p=0,013$ по сравнению с Н/Г). Статистически значимых различий между группами Н/Г и Н/ГП по удержанию в программе лечения к концу исследования выявлено не было. Таким образом, процент удержания больных в программе лечения в течение 6 месяцев в настоящем исследовании был ниже, чем в более ранних работах [Крупницкий Е.М., Звартау Э.Э., Блохина Е.А., 2011]. Полученные результаты совпали с данными, опубликованными в Кохрейновском обзоре, целью которого была оценка эффективности применения

энтерального налтрексона для стабилизации ремиссии при СЗО [Minozzi S. et al., 2011]. В анализ были включены 13 рандомизированных клинических исследований. Подсчитав средний процент удержания больных в ремиссии, который составил 28%, авторы обзора пришли к выводу, что пероральный налтрексон является не достаточно эффективным средством для стабилизации ремиссии при СЗО. Возможная причина меньшей эффективности энтеральной формы налтрексона в данном исследовании – большой возраст участников и, как следствие, меньшее влияние близких, которые могут контролировать прием препарата. Эти данные соотносятся с результатами американских исследований, в которых была показана важность контроля со стороны членов семьи при лечении налтрексоном [Carroll K.M. et al., 2001; Fals-Stewart W., O'Farrell T., 2003; Paterson C. et al., 2014]. Еще одним возможным объяснением может быть более длительная продолжительность зависимости и наличие опыта лечения у наших больных по сравнению с участниками первых исследований налтрексона. Лечение налтрексоном в пероральной форме осложняется необходимостью его ежедневного приема, а при наличии опыта лечения данным препаратом, больные зачастую осведомлены о том, что при пропуске приема можно испытать эйфорическое действие опиоидов.

По нашим данным адьювантная фармакотерапия гуанфацином не повышала эффективность налтрексона, однако, гуанфацин значительно снижал влечение к употреблению опиоидов и обладал антисрессовым действием. Аналогично результатам R. Sinha и соавторов [2007], в данном исследовании гуанфацин снижал восприимчивость к стрессу через 18 недель терапии, однако это не способствовало более длительному удержанию больных в программе лечения налтрексоном (хотя удержание в группе Н/Г и было несколько лучше, чем в группе Н/П, но эти различия не достигали уровня статистической значимости). Тем не менее, умеренный стресспротективный эффект гуанфацина может быть использован при лечении СЗО для снижения восприимчивости больных к стрессорным факторам, а также для уменьшения влечения к употреблению

опиоидов, что и было показано в настоящей работе (средний балл по ШВС и ВАШ влечения к употреблению опиоидов был значимо ниже в группах гуанфацина по сравнению с группами плацебо через 18 и 24 недели лечения). Пик восприимчивости к стрессу был отмечен на 18 неделе, соотносится с теорией «инкубации», разработанной на основе исследований на животных, у которых в условиях стресса наблюдалось восстановление угашенного потребления опиоидов [Shalev U. et al., 2001]. Следует отметить, что риск возврата к употреблению наркотиков, обусловленный стрессорными факторами, выше спустя несколько месяцев, чем спустя несколько недель после последнего употребления. Увеличение влечения к употреблению наркотиков к 24 неделе проекта, а также различия с группами плацебо на 18 неделе, возможно, отражают стресс индуцированный эффект, который был успешно блокирован гуанфацином. Таким образом, нами были получены некоторые данные, подтверждающие теорию «инкубации», и свидетельствующие о потенциальной эффективности антагонистов альфа₂ адренорецепторов для купирования проявлений данного феномена.

Препараты данной фармакологической группы обладают выраженным гипотензивным эффектом и применяются как антигипертензивные средства, поэтому в целях безопасности и оптимизации переносимости в данном исследовании нами была использована сравнительно небольшая доза гуанфацина (1 мг/день). В дальнейшем целесообразно изучение эффективности гуанфацина в большей дозе, а также изучение эффективности других препаратов из группы альфа₂ адреномиметиков, отличающихся менее выраженным гипотензивным действием, в частности, лофексидина.

Ограничением данного исследования стало то, что контроль приема (комплаенса) с помощью рибофлавинового маркера в моче был возможен только для одного из исследуемых препаратов, и нами был выбран налтрексон. COMPLAENS с приемом гуанфацина оценивали по самоотчету больных, а также путём подсчета количества оставшихся капсул при каждом визите в

исследовательский центр. Данное исследование показало хорошую переносимость налтрексона, гуанфацина и их комбинации, однако, гипотеза о том, что препарат, снижающий импульсивность и имеющий стресспротективный эффект, улучшит результаты лечения СЗО энтеральной формой налтрексона, не была подтверждена.

Еще одним из путей решения проблемы низкой приверженности терапии больных с СЗО может быть использование пролонгированных форм препарата. В России была зарегистрирована имплантируемая депо-форма налтрексона – Продетоксон. Имплантация проводится подкожно в области передней брюшной стенки. По данным производителя, после имплантации терапевтическая концентрация налтрексона (более 2 нг/мл) поддерживается в течение 3 месяцев. Мы предположили, что налтрексон в пролонгированной лекарственной форме увеличит эффективность лечения зависимости от опиоидов в первую очередь за счёт того, что позволит решить проблему комплаенса из-за отсутствия необходимости ежедневного приема препарата и контроля такого приема.

Для проверки данной гипотезы мы провели двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности, переносимости и безопасности налтрексона-имплантата по сравнению с пероральным налтрексоном и плацебо. 306 больных с СЗО, прошедших детоксикацию в условиях стационара, были включены в 6-месячное исследование и получали имплантируемый налтрексон-депо, налтрексон в капсулах или двойное плацебо. Основным показателем эффективности лечения был выбран процент больных, оставшихся в программе без рецидива к концу проекта. Исследование показало, что использование налтрексона в имплантируемой форме позволяет достичь 6-месячной ремиссии у более, чем половины больных. Кроме того, эффективность налтрексона в пероральной форме по количеству положительных результатов анализа мочи на содержание опиоидов превосходила эффективность плацебо. Однако, при анализе выживаемости по количеству подтвержденных случаев рецидива СЗО значимые различия между группой

ПИ+ОН и ПИ+ОП не были выявлены ($p < 0,024$). Можно сказать, что налтрексон в энтеральной форме и в данном проекте не показал себя, как эффективное средство для стабилизации ремиссии при СЗО.

Следует отметить, что 12 больных, получавших лечение налтрексоном-имплантатом, вернулись к систематическому употреблению героина через 6-8 недель после имплантации, т.е. в период, когда этот препарат должен был блокировать опиоидные рецепторы. Существует несколько возможных объяснений этой ситуации: 1) больной преодолел блокаду опиоидных рецепторов в период, когда действие имплантата подходило к концу; 2) развитие тканевого фиброза в месте имплантации, что может снизить всасывание налтрексона у некоторых больных; 3) повышенная скорость метаболизма.

Отдаленные результаты данного проекта показали, что большая часть больных возвращается к систематическому употреблению опиоидов после окончания 6-месячного курса лечения. Очевидно, для долгосрочной стабилизации ремиссии необходима более длительная фармакотерапия. Серьезные опасения вызывает тот факт, что при длительном лечении антагонистами опиоидных рецепторов существует риск передозировки наркотиками [Hulse G.K. et al., 2003; Kely E., Hulse G., 2012], так как при возврате к употреблению, многие больные используют дозы, применяемые ими на пике толерантности. Настоящее исследование показало, что терапия налтрексоном не увеличивает риск передозировок опиоидами [Hulse G.K., Tait R.J., 2003; Krupitsky E.M. et al., 2007; Ярославцева Т.С. и соавт., 2018], однако, вопрос о том, повышается ли риск передозировки после прекращения лечения, требует дальнейшего изучения.

Как и в более ранних исследованиях налтрексона в энтеральной форме [Krupitsky E.M. et al., 2004, 2006, 2010], в настоящем проекте средний балл по шкале влечения к опиоидам постепенно снижался во всех трёх группах терапии без статистически значимых различий между ними. Более того, мы не нашли различий между группами в динамике каких-либо психометрических показателей [Блохина Е.А. и соавт., 2017]. Средние баллы по шкалам депрессии, тревоги,

ангедонии снижались во всех исследуемых группах, а значит предположение о том, что длительный прием налтрексона может вызывать или усиливать ангедонию, депрессию, тревогу и влечение к опиоидам среди больных с СЗО не подтвердилось [Блохина Е.А. и соавт., 2017]. Мы провели более углубленной изучение данного вопроса и сравнили данные больных на визите в клинику, предшествовавшем их выбыванию из исследования, с данными в аналогичных временных точках тех больных, которые продолжили терапию. При проведении статистического анализа различий между этими двумя категориями участников не выявлено [Блохина Е.А. и соавт., 2017]. Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что налтрексон не снижает реакцию на нормальные жизненные стимулы, вызывающие удовольствие, и не усугубляют ангедонию, депрессию и тревогу. Полученные результаты совпадают с данными исследования Ch. O'Brien и соавторов [2010], где было показано, что у больных с синдромом зависимости от алкоголя налтрексон в инъекционной форме не влияет на реакцию на гедонические стимулы.

Таким образом, в проведенном исследовании был показан положительный эффект лечения – постепенное улучшение психометрических показателей (ангедонии, депрессии, тревоги и влечения к опиоидам), который, однако, не зависел от фармакотерапии налтрексоном, так как присутствовал также в группе плацебо. Важно отметить, что для больных с СЗО в целом характерен повышенный уровень ангедонии, депрессии, тревоги и влечения к опиоидам в раннем периоде ремиссии [Hatzigiakoumis D.S. et al., 2011], и эти симптомы требуют особого внимания и лечения.

Еще одно опасение, связанное с длительной блокадой опиоидных рецепторов при применении депо-формы налтрексона, это риск смещения зависимости с опиоидов на алкоголь или другие наркотики. Для анализа данных мы использовали ретроспективный анализ (РА) и результаты анализа мочи на содержание наркотиков. Употребление алкоголя среди больных, приверженных программе лечения, по данным ретроспективного анализа колебалось в пределах

5-25 г/день этанола и не отличалось между группами. Тем не менее, в группе налтрексона-имплантата статистически значимо больше больных, которые употребляли марихуану по сравнению с двумя другими группами терапии. Статистически значимых различий по употреблению других наркотиков не выявлено. Таким образом, можно говорить о том, что применение пролонга приводит к незначительному увеличению употребления марихуаны, но не алкоголя или других наркотиков.

Лечение налтрексоном в форме имплантата характеризовалось хорошей переносимостью. В ходе исследования не было зарегистрировано серьезных нежелательных явлений, связанных с исследуемым препаратом. Однако в группе больных, получавших налтрексона в имплантируемой форме, было отмечено большее количество местных нежелательных явлений по сравнению с другими группами. Вероятно, это может быть связано с местным раздражающим действием налтрексона или с попытками больных самостоятельно извлечь имплантат. Количество нежелательных явлений, не связанных с процедурой имплантации, значимо не отличалось между группами [Тюрина А.А., 2013], и было сопоставимо с данными, полученными при изучении других депо-форм налтрексона [Тюрина А.А., 2013; Hulse G.K. et al., 2009, 2010; Kunoe N. et al., 2010].

Третьим возможным решением задачи повысить комплаенс с приемом налтрексона может быть поиск полиморфных вариантов генов опиоидной и/или дофаминовой нейромедиаторных систем влияющих на эффективность противорецидивной терапии СЗО налтрексоном. Мы провели определение генетического профиля 306 больных, получавших лечение налтрексоном в энтеральной и имплантируемой формах или плацебо, по нескольким вариантам ОНП генов, кодирующих опиоидные, дофаминовые рецепторы, переносчик дофамина и фермент катехолортометилтрансферазу. Было показано, что независимо от вида терапии носительство ряда полиморфных вариантов генов повышает риск рецидива зависимости: аллель L DRD4 rs1799732; аллель С DRD2

rs6275; генотип 9,9 DAT VNTR; в тоже время, варианты гаплотипа по генам OPRK1 и DRD2 rs6275 повышают вероятность завершения программы лечения. В группе перорального налтрексона носители определенных вариантов гаплотипа OPRK1 - DRD2 rs6275 имели более высокую вероятность завершения программы лечения ($p=0,016$), однако эффект был обратным в группе плацебо ($p=0,015$) и отсутствовал в группе с налтрексона-имплантата ($p=0,33$) [Крупницкий Е.М. и соавт., 2018]. По результатам проведенного исследования можно говорить о совместном влиянии генов дофаминовой и опиоидной систем на эффективность стабилизации ремиссии налтрексоном у больных с СЗО. Полиморфные варианты генов дофаминовой нейромедиаторной системы могут определять эффективность терапии опиоидной зависимости налтрексоном не зависимо от лекарственной формы препарата. Применение депо-формы налтрексона позволяет нивелировать генетическое влияние на удержание в программе терапии. Определение генетического профиля позволяет выявить потенциально резистентных к терапии больных, а предварительное проведение генотипирования перед назначением препарата может повысить эффективность лечения.

Еще одним подходом к решению проблемы низкой приверженности лечению больных СЗО может быть применение инъекционной формы налтрексона длительного высвобождения. В России была зарегистрирована первая инъекционная форма налтрексона длительного действия для лечения алкогольной зависимости – Вивитрол (НИН). По сравнению с пероральной формой, инъекционная характеризуется длительной (один месяц) блокадой опиоидных рецепторов, обусловленной поддержанием терапевтически значимой концентрации налтрексона в плазме и отсутствием пиков его колебаний, что может улучшить показатели приверженности и эффективности терапии. Для проверки данной гипотезы мы провели двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, целью которого была оценка эффективности и безопасности антагониста опиоидных рецепторов налтрексона в инъекционной лекарственной форме (НИН). В проекте продолжительностью 24

недели приняли участие 250 больных с СЗО. В качестве основного показателя оценки эффективности было выбрано подтвержденное воздержание от употребления опиоидов в период с 5 по 24 неделю исследования. При проведении статистической обработки данных первые четыре недели были исключены из анализа. Вторичными показателями оценки эффективности были данные самоотчета участников об употреблении наркотиков, интенсивность влечения к опиоидам, количество дней воздержания от употребления опиоидов и рецидив физической зависимости.

Полученные результаты подтвердили выдвинутую гипотезу. Так средний процент недель подтвержденного воздержания от употребления опиоидов составил 90% в группе, получавшей лечение НИН, по сравнению с 35% в группе плацебо ($p=0,0002$). Причем эффективность лечения не зависела от возраста, пола больного или длительности зависимости. Полное воздержание от употребления опиоидов было отмечено у 36% больных в группе, получавшей лечение НИН, по сравнению с 23% больных в группе плацебо ($p=0,02$). По результатам налоксоновой пробы рецидив физической зависимости был подтвержден у 17 больных из группы плацебо, и только у одного из группы НИН ($p<0,0001$). При этом 53% больных из группы НИН удерживались в программе лечения к концу шестимесячного курса по сравнению с 39% больных из группы плацебо. Примечательно, что процент больных, приверженных программе лечения инъекционным налтрексоном, совпадает с аналогичным показателем, полученным при использовании для стабилизации ремиссии налтрексона в имплантируемой лекарственной форме. Полученные данные имеют большое клиническое значение и подтверждают наше предположение о том, что пролонгированные лекарственные формы позволяют решить проблему комплаенса при стабилизации ремиссии у больных с СЗО.

Важным результатом стало снижение влечения к употреблению опиоидов в период с 8–24 недели исследования в группе больных, получавших НИН. Изменение уровня влечения по ВАШ (0-10) составило $-10,1$ в группе НИН по

сравнению с 0,7 в контрольной группе ($p < 0,0001$). Эффект от терапии развивался довольно быстро, значительное снижение влечения к опиоидам наблюдалось уже на первой неделе. Следует отметить, что это первое исследование, в котором был показано антикрейвинговое действие депо-формы налтрексона. Так мета-анализ десяти плацебо контролируемых исследований пероральной формы налтрексона, проводившихся в нескольких странах с участием 696 испытуемых в течение 6-ти месяцев, не выявил снижения влечения к употреблению опиоидов [Minozzi S. et al., 2006, Dijkstra B.A. et al., 2007]. Отсутствие изменений данного показателя могло быть обусловлено тем фактом, что налтрексон в энтеральной форме больные принимали ежедневно самостоятельно. К тому же инъекционный налтрексон отличается кинетикой высвобождения, которая, по сравнению с пероральной формой, позволяет достичь в четыре раза большей концентрации налтрексона в плазме и замедляет высвобождение 6β -налтрексона [Dunbar J.L. et al., 2006]. Следует отметить, что в нашем исследовании налтрексона-имплантата мы не обнаружили статистически значимых различий между группами по уровню влечения. Разница в результатах может быть связана с тем, что в этих двух исследованиях были использованы разные методики оценки влечения к опиоидам [Блохина Е.А. и соавт., 2017]. В исследовании имплантата интенсивность влечения оценивали на момент обследования, то есть «здесь и сейчас», в то время как в исследовании НИН больного просили ретроспективно оценить уровень и частоту влечения к опиоидам за последние семь дней. Кроме того, нельзя исключить влияние различий в фармакокинетике между инъекционной, имплантируемой и пероральной формами, а также того, что в проекте с НИН процент больных, прошедших отдаленную оценку был существенно выше.

НИН хорошо переносился больными, и в исследовании не было выявлено новых данных, касающихся безопасности его применения. У 41% из 250 больных было отмечено развитие, по крайней мере, одного нежелательного явления. При этом доля больных 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 расценены как легкие или умеренные, и в большинстве случаев не связанные с исследуемым препаратом. Частота прекращения участия в исследовании из-за нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений была одинакова в обеих группах. Случаев передозировки или летальных исходов зарегистрировано не было. Боль в месте инъекции чаще отмечалась в группе больных, получавших НИН, по сравнению с контрольной группой, хотя серьезных локальных нежелательных явлений отмечено не было.

У нашего исследования существует ряд ограничений. Во-первых, это наличие клинического эффекта от терапии у больных, получавших плацебо (что, вероятно, было связано с регулярными сеансами психологического консультирования, которые проводили всем участникам). Однако, при сравнении эффективности терапии, в группе, получавшей лечение инъекционным налтрексоном, она была значимо выше по сравнению с группой плацебо. Вторым ограничением являются критерии включения и некоторые особенности дизайна исследования: наличие ближайших родственников для контроля участия пациента в испытании, посещение сеансов индивидуального психологического консультирования, а также гарантия продолжения лечения инъекционной формой налтрексона для всех участников, закончивших шестимесячную рандомизированную плацебо-контролируемую фазу (часть А).

Всем больным, завершившим шестимесячную фазу, независимо от группы рандомизации предложили продолжить лечение НИН в открытом режиме на протяжении 1 года. Полученные результаты убедительно продемонстрировали, что данный препарат эффективен в отношении воздержания от употребления опиоидов, влечения к их употреблению и общего состояния здоровья пациентов при длительном курсовом лечении (до 18 месяцев). В ходе исследования наблюдался высокий процент удержания участников в исследовании. Из первоначально рандомизированных для терапии НИН в двойную слепую фазу 31% завершил 18 месяцев терапии, при этом из всех участников, которые перешли в открытую фазу исследование завершили 62,2%. Особого внимания

заслуживает группа больных, перешедшая в открытую фазу исследования из группы плацебо. В этой когорте наблюдался положительный эффект НИН в отношении влечения к употреблению опиоидов, что еще раз подтвердило положительное действие налтрексона в инъекционной лекарственной форме на этот симптом. Примерно половина из числа больных, перешедших в открытую фазу, полностью воздерживались от употребления опиоидов на протяжении дополнительного года лечения. Употребление опиоидов в открытую фазу встречалось довольно редко, а эпизоды употребления наркотиков могли представлять собой попытки проверить действие препарата и не приводили к рецидиву СЗО и выбыванию участников из исследования. При статистической обработке данных, вследствие клинической значимости таких показателей, как удержание в исследовании и воздержание от употребления наркотиков, отсутствующие результаты анализа мочи на опиоиды считали положительными. Было показано, что в ходе двойной слепой и открытой фаз исследования снижение употребления опиоидов не приводит к увеличению потребления других наркотиков и алкоголя.

Применение НИН в открытую фазу исследования характеризовалось хорошей переносимостью и безопасностью. За 12 месяцев терапии серьезных нежелательных явлений зарегистрировано не было, общая частота нежелательных явлений была низкой. У 2,6% участников развилась боль вместе инъекции, которая прошла без дополнительного лечения. В открытую фазу ни один из больных не прекратил лечение вследствие развития нежелательных явлений. У 88% участников при включении в проект был диагностирован хронический вирусный гепатит С. В связи с этим повышение показателей ферментативной активности печени, зафиксированное примерно у 10% пациентов, расценивалось как клинически незначимое. Эти результаты дополняют данные анализа биохимических показателей функции печени, которые были получены в ходе 6-месячной двойной слепой фазы, а также результаты 6-месячного исследования безопасности НИН при его применении для терапии алкогольной зависимости

[Lucey M.R. et al., 2008], согласно которым признаков гепатотоксичности НИИ в одобренной дозе не наблюдалось.

У данного исследования есть ряд ограничений. Выводы о долгосрочной (18 месяцев) эффективности комбинации НИИ с индивидуальным психологическим консультированием основаны на результатах открытой фазы лечения, проходившей без рандомизации. Поскольку этому исследованию предшествовала двойная слепая фаза (6 месяцев), больные с СЗО, которые удерживались в исследовании в группе плацебо в течение 6 месяцев, и после этого приняли решение о переходе в открытую фазу, могут представлять собой выборку больных с более высокой мотивацией по сравнению с остальными участниками. Еще одним ограничением данного исследования является то, что состояние больных не отслеживали после завершения как 6-месячной фазы, так и последующей 12-месячной открытой фазы. Прекращение терапии и последующий рецидив СЗО, к сожалению, встречаются довольно часто после завершения терапии [Dekimpe M.G. et al., 1998; Sullivan M. et al., 2007; Kjome K.L., Moeller F.G., 2011]. После прекращения терапии увеличивается риск не только рецидива зависимости, но и летального исхода вследствие передозировки опиоидов. Таким образом, в дальнейших исследованиях препаратов для терапии СЗО важно катamnестически отслеживать случаи выбывания участников из исследования с целью лучшего понимания причин рецидивов, способов дальнейшего снижения частоты прекращения терапии (например, при помощи поведенческих интервенций и лечения сопутствующей патологии), безопасности и процента больных, воздерживающихся от употребления наркотиков после отмены НИИ.

Данные, представленные в диссертационной работе, имеют большое значение, так как в нашей стране отмечается рост доступности опиоидов и высокий темп роста распространения ВИЧ [The Paris Pact Initiative, 2010]. Выводы об эффективности методов оптимизации лечения больных с СЗО являются важным как для России, так и для остального мира. Больные, включенные в данное исследование, во многом схожи с больными, страдающими опиоидной

зависимостью в других странах: для них характерен относительно молодой возраст, преимущественно мужской пол и высокая частота инфицирования ВИЧ и гепатитом С.

В целом, проведенные исследования позволили сравнить четыре различных подхода к улучшению приверженности больных с СЗО лечению. Комбинированная фармакотерапия налтрексонаом в пероральной форме и альфа₂ адреномиметиком гуанфацином существенно не улучшала приверженность больных лечению, тем не менее, гуанфацин оказывал умеренное стресспротективное действие. Полученные результаты убедительно продемонстрировали эффективность и безопасность пролонгированных форм налтрексона (инъекционной и имплантируемой) при длительном курсовом лечении. Особенностью применения имплантируемой формы является то, что процедура имплантации – это малое хирургическое вмешательство, которое должно быть проведено хирургом, кроме того, после имплантации возможно развитие локальных нежелательных явлений. Инъекционная форма препарата имеет существенное преимущество и более удобна для применения, хотя и действует более короткое время. Применение инъекционной формы налтрексона позволяет не только решить проблему комплаенса, но и снизить влечение к употреблению опиоидов. Антиквейпинговое действие НИН имеет большое значение, так как сильное влечение зачастую провоцирует срыв и последующий рецидив СЗО. Результаты генетического исследования предполагают, что полиморфизмы генов дофаминовой и опиоидной нейромедиаторных систем коррелируют с эффективностью терапии как независимо от формы препарата, так и специфично для налтрексона в пероральной форме и в форме имплантата. Для внедрения генетического тестирования в клиническую практику необходимо проведение проспективного исследования эффективности лечения налтрексоном в зависимости от генетических особенностей больных.

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 стресспротективным 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 депрессия, тревога, ангедония и влечение к употреблению опиоидов, выраженность которых постепенно снижается до нормативных значений во всех группах в ходе лечения.
5. Длительное применение имплантируемой формы налтрексона для стабилизации ремиссии у больных СЗО приводит к незначительному увеличению употребления каннабиноидов, но не алкоголя или других психоактивных веществ.
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
9. Налтрексон в инъекционной лекарственной форме значительно снижает влечение к употреблению опиоидов у больных СЗО, причем данный эффект препарата проявляется начиная со второй неделе терапии.
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 рецидива СЗО. В открытой фазе исследования 62,3% пациентов завершили 52-х недельный курс лечения НИИ.

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 налтрексона в инъекционной форме, так как он превосходит по эффективности плацебо, снижает влечение к употреблению опиоидов и хорошо переносится данной категорией больных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Альтшуллер, В.Б. Общая психопатология наркологических заболеваний [Симптомы и синдромы наркологических заболеваний] / В.Б. Альтшуллер, В.В. Чирко, М.Л. Рохлина // Наркология: национальное руководство / под ред. Н.Н. Иванца, И.Л. Анохиной, М.А. Винниковой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С.175-194.
2. Анохина, И.П. Основные биологические механизмы зависимости от психоактивных веществ / И.П. Анохина // Наркология: национальное руководство / под ред. Н.Н. Иванца, И.П. Анохиной, М.А. Винниковой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 42-52.
3. Анохина, И.П. Основные биологические механизмы зависимости от психоактивных веществ / И.П. Анохина // Вопросы наркологии. – 2013. – № 6. – С. 40-59.
4. Арзамасцев, Е.В. Преклиническое токсикологическое исследование новой депо-формы налтрексона – продетоксона / Е.В. Арзамасцев, К.Л. Малиновская, В.Л. Голубих и др. // Новые лекарственные препараты. – 2006. № 33. – С. 31-39.
5. 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.
6. 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 // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. – 2010. – №3. – С. 58-61.
7. 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.

8. 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.
9. 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.
10. Бойко, Е.О. Опыт длительного использования прудетоксона в терапии больных с зависимостью от опиатов / Е.О. Бойко // Наркология. – 2007. – № 3. – С. 21-24.
11. Ветрова, М.В. Двойная стигматизация среди ВИЧ-позитивных людей с опытом потребления инъекционных наркотиков как барьер для оказания медицинской помощи / М.В. Ветрова, О.В. Тюсова, Н.М. Бушара и др. // Вопросы наркологии. – 2018. – №5(165). – С. 98-101.
12. Григорьев, В. Информационный бюллетень «Состояние наркологической службы, учтенная распространенность и первичная заболеваемость населения Санкт-Петербурга психическими и поведенческими расстройствами, вызванными употреблением психоактивных веществ, в 2015-2016 годах» / В. Григорьев, Д. Константинов, Ю. Цейтлин, И. Еремина // Санкт-Петербург. – 2017. – <https://www.narcom.ru/publ/info/1185>
13. Дудко, Т.Н. Реабилитация наркологических больных / Т.Н. Дудко // Наркология: национальное руководство / под ред. Н.Н. Иванца и др. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 575-612.
14. Здравоохранение в России. 2017: Стат.сб. – М.: Росстат, 2017. – 170 с.
15. Иванец, Н.Н. Психофармакология наркологических заболеваний / Н.Н. Иванец, М.А. Винникова // Наркология: национальное руководство / под ред. Н.Н. Иванца, И.П. Анохиной, М.А. Винниковой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 481-527.

16. Иванец, Н.Н. Новая пролонгированная лекарственная форма налтрексона "Продетоксон, таблетки для имплантации" в комплексной терапии больных с зависимостью от опиатов / Н.Н. Иванец, И.П. Анохина, М.А. Винникова // Вопросы наркологии. – 2005. – №2. – С. 1.
17. Использование опросника качества жизни (версия ВОЗ) в психиатрической практике: пособие для психологов и врачей / СПб науч.-иссл. психоневрол. ин-т. им. В.М. Бехтерева; сост.: Г.В. Бурковский, А.П. Коцюбинский, Е.В. Левченко, А.С. Ломаченков; под ред. М.М. Кабанова. – СПб., 1998. – 57 с.
18. Кибитов, А.О. Молекулярно-генетический профиль дофаминовой нейромедиаторной системы при алкоголизме и героиновой наркомании: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14,01.27 / А.О. Кибитов; ННЦ наркологии. – М., 2013. – 50 с.
19. Кибитов, А.О. 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.
20. Кибитов, А.О. 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.
21. Киржанова, В.В. Основные показатели деятельности наркологической службы в Российской Федерации в 2015-2016 годах / В.В. Киржанова, Н.И. Григорова, В.Н.Киржанов и др. // Статистический сборник. – М.: ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, 2017. – 183 с.
22. Киссин, М.Я. Употребление прегабалина ВИЧ-инфицированными больными с синдромом зависимости от опиоидов / М.Я. Киссин, Н.Б. Халезова, Е.А. Гибитова, А.В. Тарноружская, А.Н. Иванов // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2018. – № 2. – С. 70-79.

23. Корчагина, Г.А. Новые подходы к организации лечения наркоманий в современных условиях (клинико-эпидемиологическое исследование): автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14,00.45; 14,00.33 / Г.А. Корчагина; НИИ наркологии МЗ России. – М., 2000. – 49 с.
24. Кошкина, Е.А. Проблемы развития наркологической службы в условиях модернизации [Электронный ресурс] / Е.А. Кошкина, В.В. Киржанова, О.И. Гусева [и др.] // Социальные аспекты здоровья населения: электронный журнал. – 2014. – Т. 39, № 5. – Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/v/problemy-razvitiya-narkologicheskoy-sluzhby-vusloviyah-modernizatsii>
25. Кошкина, Е.А. Мониторинг наркологической ситуации в России по итогам модернизации / Е.А. Кошкина // Психическое здоровье: социальные, клинико-организационные и научные аспекты. Сборник материалов Научно-практической конференции. Под редакцией Г.П. Костюка. – 2017. – С. 456-463.
26. Крупицкий, Е.М. Случай преодоления блокады имплантата пролонга налтрексона (продетоксона) больным опийной наркоманией / Е.М. Крупицкий, А.М. Бураков, Д.В. Масалов и др. // Вопросы наркологии. – 2007. – № 1. – С. 57-59.
27. Крупицкий, Е.М. 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. – 2012а. – №6. – С. 3-27.
28. Крупицкий, Е.М. Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности комбинированной терапии налтрексоном и гуанфацином для стабилизации ремиссии при опийной 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.
29. Крупицкий, Е.М. 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.

30. Крупицкий, Е.М. 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. – 2012b. – №5, Вып. 2. – С. 3-11.

31. Крупицкий, Е.М. 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.

32. Крупицкий, Е.М. 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.

33. Крупицкий, Е.М. Применение пролонгированных форм налтрексона для лечения зависимости от опиатов / Е.М. Крупицкий, Е.А. Блохина // Вопросы наркологии. – 2010. – №4. – С. 32-43.

34. Крупицкий, Е.М. 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.

35. Крупицкий, Е.М. Применение различных лекарственных форм налтрексона для лечения зависимости от опиатов / Е.М. Крупицкий, Э.Э. Звартау, Е.А. Блохина // Вопросы наркологии. – 2017. – № 4-5. – С. 113-128.

36. Крупицкий, Е.М. 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.

37. Крупицкий, Е.М. Фармакогенетика терапии синдрома зависимости от опиатов пролонгом налтрексона / Е.М. Крупицкий, А.О. Кибитов, Е.А. Блохина и др. // Психическое здоровье. – 2018. – Т. 16. – № 4(143). – С. 34-38.
38. Кукес, В.Г. Фармакокинетическое изучение новой отечественной пролонгированной формы налтрексона для имплантации «Продетоксон» / В.Г. Кукес, Г.В. Раменская, Г.Ю. Сулимов // Новые лекарственные препараты. – 2006. – Вып. 2. – С. 25-31.
39. Менделевич, В.Д. Аддиктивное влечение / В. Д. Менделевич, М. Л. Зобин. – М.: МЕДпресс-информ, 2012. – 263 с.
40. Менделевич, В.Д. Наркозависимость и коморбидные расстройства поведения (психологические и психопатологические аспекты) / В.Д. Менделевич. – М.: МЕДпресс-информ, 2003. – 328 с.
41. Мерсер, Д. Индивидуальное консультирование наркозависимых / Д. Мерсер, Д. Вуди // под редакцией С. Дворяка. – Варшава: 2001. – 54 с.
42. Москаленко, В.Д. Психическая предрасположенность к развитию зависимости от ПАВ (личностные, социальные, семейные факторы риска) / В.Д. Москаленко // Руководство по наркологии: в 2 тт. / под ред. Н.Н. Иванца. – М.: Медпрактика-М, 2002. – Т. 2. – С. 182-188
43. Никифоров, И.И. Качество жизни больных алкогольной зависимостью в разных состояниях (тревожно-депрессивные нарушения во время абстинентного синдрома, в постабстинентном периоде и в ремиссии: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14,00.18, 14,00.45 / И.И. Никифоров; Моск. НИИ психиатрии. – М., 2007. – 23 с.
44. Павленко, В.П. Патогенетические механизмы алкогольной и опиоидной зависимости как основа ее объективной диагностики и контроля лечения: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14,03.03, 14,03.06 / В.П. Павленко; СПб ВМА. – СПб., 2010. – 43 с.
45. Палаткин, В.Я. 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.

46. Палаткин, В.Я. 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.

47. Палаткин, В.Я. Стабилизация ремиссии при зависимости от опиоидов: фармакологические и фармакогенетические аспекты / В.Я. Палаткин, Кибитов А.О., Блохина Е.А. и др. // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2016. – Т. 23, № 4. – С. 6-12.

48. Палаткин, В.Я. 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.

49. Палаткин, В.Я. Эффективность противорецидивной фармакотерапии синдрома зависимости от опиоидов комбинацией гуанфацина и налтрексона: клинический и фармакогенетический аспекты / В.Я. Палаткин // Наркология. – 2017. – Т. 16. № 11(191). – С. 35-46.

50. Руководство по аддиктологии / под ред. В.Д. Менделевича. – СПб.: Речь, 2007. – 768 с.

51. Тюрина, А.А. Эффективность применения имплантата налтрексона для стабилизации ремиссии у больных опийной наркоманией: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14,01.27, 14,03.06 / А.А. Тюрина; СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева. – СПб., 2013. – 27 с.

52. Ярославцева, Т.С. 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.

53. Abdala N. Estimating the prevalence of syringe-borne and sexually transmitted diseases among injection drug users in St Petersburg, Russia / N. Abdala, J.M. Carney, A.J. Durante // *Int J STD AIDS*. – 2003. – N 14(10). – P. 697-703.
54. Adi, Y. Oral naltrexone as a treatment for relapse prevention in formerly opioid-dependent drug users: a systematic review and economic evaluation / Y. Adi, A. Juarez-Garcia, D. Wang [et al.] // *Health Technol Assess*. – 2007. – Vol. 11(6). – P. 1-85.
55. Alanis-Hirsch, K. Extended-release naltrexone: A qualitative analysis of barriers to routine use / K. Alanis-Hirsch, R. Croff, J.H. Ford [et al.] // *J Subst Abuse Treat* – 2016. – Vol. 62. – P. 68-73.
56. Al-Eitan, L. Mu opioid receptor (OPRM1) as a predictor of treatment outcome in opiate-dependent individuals of Arab descent / L.N. Al-Eitan, S.A. Jaradat, S.Y. Su [et al.] // *Pharmgenomics Pers Med*. – 2012. – Vol. 5. – P. 99-111.
57. Alkermes, Inc. Prescribing information for Vivitrol® (naltrexone for extended-release injectable suspension). – 2015. – Электронный ресурс: <https://www.vivitrol.com/content/pdfs/prescribing-information.pdf>
58. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders / 4th edition, text revision (DSM-IV-TR). – Washington, DC: American Psychiatric Association. – 2000. – 577 p.
59. Amirdjanova, V.N. Population indices of quality of life on SF-36: results of the multicentral study of quality of life “MIRAZH” / V.N. Amirdjanova, D.V. Goryachev, N.I. Korshunov [et al.] // *Rheumatol Sci Pract*. – 2008. – Vol. 1. – P. 36-48.
60. Anton, R.F. An evaluation of mu-opioid receptor (OPRM1) as a predictor of naltrexone response in the treatment of alcohol dependence: results from the Combined Pharmacotherapies and Behavioral Interventions for Alcohol Dependence (COMBINE) study / R.F. Anton, G. Oroszi, S. O’Malley, [et al.] // *Arch Gen Psychiatry*. – 2008. – Vol. 65. – P. 135-144.
61. Anton, R.F. Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence: the COMBINE study: a randomized controlled trial / R.F. Anton, S.S. O’Malley, D.A. Ciraulo [et al.] // *JAMA*. – 2006. – Vol. 295. – P. 2003-2017.

62. Anton, R.F. Naltrexone effects on alcohol consumption in a clinical laboratory paradigm: temporal effects of drinking / R.F. Anton, D.J. Drobles, K. Voronin [et al.] // *Psychopharmacology (Berl)*. – 2004. – Vol. 173(1-2). – P. 32-40.
63. Arias, A. Association of an Asn40Asp (A118G) polymorphism in the mu opioid receptor gene with substance dependence: a meta-analysis / A. Arias, R. Feinn, H.R. Kranzler // *Drug and Alcohol Depend.* – 2006. – Vol. 83. – P. 262-268.
64. Arias, A.J. Effects of opioid receptor gene variation on targeted nalmefene treatment in heavy drinkers. / A.J. Arias, S. Armeli, J. Gelernter [et al.] // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. – 2008. – Vol. 32. – P. 1159-1166.
65. Arnold-Reed, D.E. A comparison of rapid (opioid) detoxification with clonidine-assisted detoxification for heroin-dependent persons. / D.E. Arnold-Reed, G.K. Hulse // *J Opioid Manag.* – 2005. – Vol. 1(1). – P. 17-23.
66. Asghari, V. Modulation of intracellular cyclic AMP levels by different human dopamine D4 receptor variants / V. Asghari, S. Sanyal, S. Buchwaldt [et al.] // *J. Neurochem.* – 1995. – Vol. 65. – P. 1157-1165.
67. Ashenurst, J.R. Delta and kappa opioid receptor polymorphisms influence the effects of naltrexone on subjective responses to alcohol / J.R. Ashenurst, S. Bujarski, L.A. Ray // *Pharmacol Biochem Behav.* – 2012. – Vol. 103. – P. 253-259.
68. Ball, J.C. Basic issues pertaining to the effectiveness of methadone maintenance treatment / J.C. Ball, E. Carty // *NIDA Res Monogr.* – 1988. – Vol. 86. – P. 178-191.
69. Barratt, D.T. ABCB1 haplotype and OPRM1 118A > G genotype interaction in methadone maintenance treatment pharmacogenetics / D.T. Barratt, J.K. Collier, R. Hallinan [et al.] // *Pharmgenomics Pers Med.* – 2012. – Vol. 5. – P. 53-62.
70. Barratt, D.T. Association between the DRD2 A1 allele and response to methadone and buprenorphine maintenance treatments / D.T. Barratt, J.K. Collier, A.A. Somogyi // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* – 2006. – Vol. 141B. – P. 323-331.
71. Baser, O. Cost and utilization outcomes of opioid-dependence treatments / O. Baser, M. Chalk, D.A Fiellin [et al.] // *Am J Manag Care.* – 2011. – Vol. 17. – P. S235-S248.

72. Beck, A.T. An inventory for measuring depression / A.T. Beck, C.H. Ward, M. Mendelson [et al.] // Arch. Gen. Psychiatry. – 1961. – Vol. 4. – P. 561-571.
73. Beck, A.T. Screening depressed patients in family practice: A rapid technique / A.T. Beck, R.W. Beck // Postgrad Med. – 1972. – Vol. 52. – P. 81-85.
74. Befort, K. Single nucleotide polymorphic mutation in the human mu opioid receptor severely impairs receptor signaling / K. Befort, D. Filliol, F.M. Decaillet [et al.] // J Biol Chem. – 2001. – Vol. 276. – P. 3130-3137.
75. Belding, M.A. Characterizing "Nonresponsive" Methadone Patients / M.A. Belding, A.T. McLellan, D.A. Zanis [et al.] // Journal of Substance Abuse Treatment. – 1998. – Vol. 15. – P. 485-492.
76. Benjamin, J. Population and familial association between the D4 dopamine receptor gene and measures of novelty seeking / J. Benjamin, L. Li, C. Patterson [et al.] // Nat. Genet. – 1996. – Vol. 12. – P. 81-84.
77. Benyhe, S. Characterization of rat brain opioid receptors by (Tyr-3, 5-3H)1,D-Ala2,Leu5-enkephalin binding / S. Benyhe, G. Toth, J. Kevei [et al.] // Neurochem Res. – 1985. – Vol. 10. – P. 627-635.
78. Bergen, A.W. Mu opioid receptor gene variants: lack of association with alcohol dependence / A.W. Bergen, J. Koskozka, R. Peterson [et al.] // Mol Psychiatry. – 1997. – Vol. 2. – P. 490-497.
79. Berrettini, W. A brief review of the genetics and pharmacogenetics of opioid use disorders / W. Berrettini // Dialogues Clin Neurosci. – 2017. – Vol. 19(3). – P. 229-236.
80. Bernalov, A. Excitatory amino acid receptor antagonist kynurenic acid attenuates rewarding potential of morphine / A. Bernalov, M. Dumpis, L. Piotrovsky [et al.] // Eur J Pharmacol. – 1994. – Vol. 264(3). – P. 233-239.
81. Beyer, A. Effect of the A118G polymorphism on binding affinity, potency and agonist-mediated endocytosis, desensitization, and resensitization of the human mu opioid receptor / A. Beyer, T. Koch, H. Schroder [et al.] // J Neurochem. – 2004. – Vol. 89. – P. 553-560.

82. Bigelow, G.E. Opioid challenge evaluation of blockade by extended-release naltrexone in opioid-abusing adults: Dose-effects and time-course / G.E. Bigelow, K.L. Preston, J. Schmittner [et al.] // *Drug Alcohol Depend.* – 2012. – Vol. 123. – P. 57-65.
83. Bisaga, A. A placebo-controlled trial of memantine as an adjunct to injectable extended-release naltrexone for opioid dependence / A. Bisaga, M.A. Sullivan, A. Glass [et al.] // *J Subst Abuse Treat.* – 2014. – Vol. 46. – P. 546-552.
84. Bisaga, A. The effects of dronabinol during detoxification and the initiation of treatment with extended release naltrexone. / A. Bisaga, M.A. Sullivan, A. Glass [et al.] // *Drug Alcohol Depend.* – 2015. – Vol. 154. – P. 38-45.
85. 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.
86. 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.* - 2015. - N. 25 (Suppl 2). - P. S365-366.
87. 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.* – 2015. – T. 146. – C. e224.
88. Blum, K. Analysis of Evidence for the Combination of Pro-dopamine Regulator (KB220PAM) and Naltrexone to Prevent Opioid Use Disorder Relapse / K. Blum, E.J. Modestino, R.D. Badgaiyan [et al.] // *EC Psychol Psychiatr.* – 2018. – Vol. 7(8). – P. 564-579.
89. Bolshakova, M. Opioid use and misuse: health impact, prevalence, correlates and interventions / M. Bolshakova, R. Bluthenthal, S. Sussman // *Psychol Health.* – 2019. – Vol. 8. – P. 1-35.
90. Bond, C. Single nucleotide polymorphism in the human mu opioid receptor gene alters beta-endorphin binding and activity: possible implications for opiate addiction / C. Bond, K.S. Laforge, M. Tian [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 1998. – Vol. 95(16). – P. 9608-9613.

91. Brewer C. Serum naltrexone and 6-beta-naltrexol levels from naltrexone implants can block very large amounts of heroin: a report of two cases / C. Brewer // *Addiction Biol.* – 2002. – Vol. 7(3). – P. 321-323.
92. Brewer, C. Antagonists for the Treatment of Opioid Dependence. In: (P. Miller, Ed.) *Interventions for Addiction* / C. Brewer, E. Krupitsky // New York. Academic Press. – 2013. – Vol. 3.
93. Brewer, C. Current issues in the use of opioid antagonists. In: (Eds. Reginald L. Dean III, Edward J. Bilsky and S. Stevens Negus III.) *Opioid Receptors and Antagonists: From Bench to Clinic* / C. Brewer, E. Strel // *Contemporary Neuroscience series*. Humana Press: Totowa, NJ. – 2009.
94. Brewer, C. Learning the language of abstinence in addiction treatment: some similarities between relapse-prevention with disulfiram, naltrexone and other pharmacological antagonists and intensive “immersion” methods of foreign language teaching / C. Brewer, E. Strel // *Subst Abuse.* – 2003. – Vol. 24(3). – P. 157-173.
95. Brewer, C. Rapid opioid detoxification. / C. Brewer, D.R Gastfriend // *JAMA.* – 1998. – Vol. 279(23). – P. 1872.
96. Bujarski, S. Understanding naltrexone mechanism of action and pharmacogenetics in Asian Americans via behavioral economics: a preliminary study / S. Bujarski, J. MacKillop // *Ray Exp Clin Psychopharmacol.* – 2012. – Vol. 20. – P. 181-190.
97. Bukstein, O.G. Guanfacine ER for the treatment of adolescent attention-deficit/hyperactivity disorder / O.G. Bukstein, J. Head // *Expert Opin Pharmacother.* – 2012. – Vol. 13(15). – P. 2207-2213.
98. Butelman, E.R. Medications for substance use disorders (SUD): emerging approaches / E.R. Butelman, M.J. Kreek // *Expert Opin Emerg Drugs.* – 2017. – Vol. 22(4). – P. 301-315.
99. Cai Y.Q. Central amygdala GluA1 facilitates associative learning of opioid reward / Y.Q. Cai, W. Wang, Y.Y. Hou [et al.] // *J Neurosci.* – 2013. – Vol. 33(4). – P. 1577-1588.

100. Carreno, J.E. 24-hour opiate detoxification and antagonist induction at home - the 'Asturian Method': A report on 1368 procedures / J.E. Carreno, J. Bobes, C. Brewer [et al.] // *Addiction Biology*. – 2002. – Vol. 7. – P. 243-250.
101. Carreno, J.E. Pautas de Induccion Rapida Ambulatoria. Tres años de aplicación en Asturias / J.E. Carreno, J. Sánchez del Río, R. Ortiz [et al.] // *Libro de Actas XXIV Jornadas Nacionales Socidrogalcohol*. – 1997. – P.607-626.
102. Carroll, K.M. Targeting behavioral therapies to enhance naltrexone treatment of opioid dependence: efficacy of contingency management and significant other involvement / K.M. Carroll, S.A. Ball, C. Nich [et al.] // *Arch Gen Psychiatry*. – 2001. – N58. – P. 755-761.
103. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: overdoses of prescription opioid pain relievers - United States, 1999-2008 / Centers for Disease Control and Prevention (CDC) // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. – 2011. – Vol. 60(43). – P. 1487-1492.
104. Chamorro, A.J. Association of micro-opioid receptor (OPRM1) gene polymorphism with response to naltrexone in alcohol dependence: a systematic review and meta-analysis / A.J. Chamorro, M. Marcos, J.A. Miron-Canelo [et al.] // *Addict Biol*. – 2012. – Vol. 17. – P. 505-512.
105. Chapman L.J. Scales for physical and social anhedonia / L.J. Chapman, J.P. Chapman, M.L. Raulin // *J. Abnorm. Psychology*. – 1976. – Vol. 85. – P. 374-382.
106. Cheatle, M. Facing the challenge of pain management and opioid misuse, abuse and opioid-related fatalities / M. Cheatle // *Expert Rev Clin Pharmacol*. – 2016. – Vol. 9(6). – P. 751-754.
107. Chen, A.C. Variation in mu-opioid receptor gene (OPRM1) as a moderator of naltrexone treatment to reduce heavy drinking in a high functioning cohort / A.C. Chen, J. Morgenstern, C.M. Davis [et al.] // *J Alcohol Drug Depend*. – 2013. – Vol. 1. – P. 101-107.
108. Chen, D. Association between polymorphisms of DRD2 and DRD4 and opioid dependence: evidence from the current studies / D. Chen, F. Liu, Q. Shang [et al.] // *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. – 2011. – Vol. 156B(6). – P. 661-670.

109. Chen, T.J. Narcotic Antagonists in Drug Dependence: Pilot Study Showing Enhancement of Compliance with Syn-10, Amino-Acid Precursors and Enkephalinase Inhibition Therapy / T.J. Chen, K. Blum, J.T. Payte [et al.] // *Medical Hypotheses*. – 2004. – Vol. 633. – P. 538-548.
110. Chen, Y. Molecular cloning and functional expression of a μ -opioid receptor from rat brain / Y. Chen, A. Mestek, J. Liu [et al.] // *Mol Pharmacol*. – 1993. – Vol. 44. – P. 8-12.
111. Chiappini, S. A decade of gabapentinoid misuse: An analysis of the european medicines agency's 'suspected adverse drug reactions' database / S. Chiappini, F. Schifano // *CNS drugs*. – 2016. – Vol. 30. – P. 647-654.
112. Clarke, T.K. Genetic variation in OPRD1 and the response to treatment for opioid dependence with buprenorphine in European-American females / T.K. Clarke, R.C. Crist, A. Ang [et al.] // *Pharmacogenomics J*. – 2014. – Vol. 14. – P. 303–308.
113. Clarke, T-K. Low frequency genetic variants in the m-opioid receptor (OPRM1) affect risk for addiction to heroin and cocaine / T-K. Clarke, R.C. Crist, K.M. Kampman [et al.] // *Neuroscience Letters*. – 2013. – Vol. 542. – P. 71-75.
114. Cohen, S. A global measure of perceived stress / S. Cohen, T. Kamarck, R. Mermelstein // *J Health Soc Behav*. – 1983. – Vol. 24. – P. 385-396.
115. Colantuoni, C. Temporal dynamics and genetic control of transcription in the human prefrontal cortex / C. Colantuoni, B.K. Lipska, T. Ye [et al.] // *Nature*. – 2011. – Vol. 478(7370). – P. 519-523.
116. Coller, J.K. ABCB1 genetic variability and methadone dosage requirements in opioid-dependent individuals / J.K. Coller, D.T. Barratt, K. Dahlen [et al.] // *Clin. Pharmacol. Ther*. – 2006. – Vol. 80. – P. 682-690.
117. Coller, J.K. OPRM1 A118G genotype fails to predict the effectiveness of naltrexone treatment for alcohol dependence / J.K. Coller, S. Cahill, C. Edmonds [et al.] // *Pharmacogenetics and genomics*. – 2011. – Vol. 21. – P. 902-905.
118. Combaluzier, S. Impact of personality disorders in a sample of 212 homeless drug users / S. Combaluzier, B. Gouvernet, A. Bernoussi // *Encephale*. – 2009. – Vol. 35(5). – P. 448-453.

119. Comer, S.D. Core outcome measures for opioid abuse liability laboratory assessment studies in humans: IMMPACT recommendations / S.D. Comer, J.P. Zacny, R.H. Dworkin [et al.] // *Pain*. – 2012. – Vol. 153(12). – P. 2315-2324.
120. Comer, S.D. Injectable, sustained-release naltrexone for the treatment of opioid dependence / S.D. Comer, M.A. Sullivan, E. Yu [et al.] // *Arch Gen Psychiatry*. – 2006. – Vol. 63. – P. 210-218.
121. Comer, S.D. Memantine produces modest reductions in heroin-induced subjective responses in human research volunteers / S.D. Comer, M.A. Sullivan // *Psychopharmacology*. – 2007. – Vol. 193. – P. 235-245.
122. Conner, B.T. Genetic, personality, and environmental predictors of drug use in adolescents / B.T. Conner, G.S. Hellemann, T.L. Ritchie [et al.] // *J Subst Abuse Treat*. – 2010. – Vol. 38(2). – P. 178-190.
123. Connery, H.S. Medication-assisted treatment of opioid use disorder: Review of the evidence and future directions. / H.S. Connery // *Harv Rev Psychiatry*. – 2015. – Vol. 23. – P. 63-75.
124. Cook, C. The global state of harm reduction 2010: key issues for broadening the response / C. Cook // International Harm Reduction Association, London. – 2010. – http://www.ihra.net/files/2010/06/29/GlobalState2010_Web.pdf.
125. Cooney, N.L. Alcohol cue reactivity, negative-mood reactivity, and relapse in treated alcoholic men / N.L. Cooney, M.D. Litt, P.A. Morse, [et al.] // *Journal of Abnormal Psychology*. – 1997. – Vol. 106. – P. 243-250.
126. Cornish, J.W. Naltrexone pharmacotherapy for opioid dependent federal probationers. / J.W. Cornish, D. Metzger, G.E. Woody [et al.] // *J Subst Abuse Treat*. – 1997. – Vol. 14. – P. 529-534.
127. Cousins, S.J. Predictors of continued use of extended-released naltrexone (XR-NTX) for opioid-dependence: An analysis of heroin and non-heroin opioid users in Los Angeles County. / S.J. Cousins, S.R. Radfar, D. Crèvecoeur-MacPhail [et al.] // *J Subst Abuse Treat*. – 2016. – Vol. 63. – P. 66-71.

128. Crettol, S. ABCB1 and cytochrome P450 genotypes and phenotypes: influence on methadone plasma levels and response to treatment / S. Crettol, J.J. Deglon, J. Besson [et al.] // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2006. – Vol. 80. – P. 668-681.
129. Crettol, S. Association of dopamine and opioid receptor genetic polymorphisms with response to methadone maintenance treatment. *Prog. Neuropsychopharmacol* / S. Crettol, J. Besson, M. Croquette-Krokar [et al.] // *Biol. Psychiatry.* – 2008. – Vol. 32. – P. 1722-1727.
130. Crist, R.C. An intronic variant in OPRD1 predicts treatment outcome for opioid dependence in African-Americans / R.C. Crist, T.K. Clarke, A. Ang [et al.] // *Neuropsychopharmacol.* – 2013. – Vol. 38. – P. 2003-2010.
131. Crist, R.C. An Intronic Variant in OPRD1 Predicts Treatment Outcome for Opioid Dependence in African-Americans / R.C. Crist, T.K. Clarke, A. Ang [et al.] // *Neuropsychopharmacology.* – 2013. – Vol. 39. – P. 1039.
132. Crist, R.C. Case-control association analysis of polymorphisms in the delta-opioid receptor, OPRD1, with cocaine and opioid addicted populations / R.C. Crist, L.M. Ambrose-Lanci, M. Vaswani [et al.] // *Drug and Alcohol Dependence.* – 2013. – Vol. 127. – P. 122-128.
133. Crist, R.C. Pharmacogenetics of OPRM1 / R.C. Crist, W.H. Berrettini // *Pharmacology Biochemistry and Behavior.* – 2014. – Vol. 123 – P. 25-33.
134. Crits-Christoph, P. A naturalistic evaluation of extended-release naltrexone in clinical practice in Missouri / P. Crits-Christoph, H.M. Markell, M.B.C. Gibbons [et al.] // *J Subst Abuse Treat.* – 2016. – Vol. 70. – P. 50-57.
135. Crits-Christoph, P. Extended-release naltrexone for alcohol and opioid problems in Missouri parolees and probationers / P. Crits-Christoph, C. Lundy, M. Stringer [et al.] // *J Subst Abuse Treat.* – 2015. – Vol. 56. – P. 54-60.
136. Crits-Christoph, P. The National Institute on Drug Abuse Collaborative Cocaine Treatment Study / P. Crits-Christoph, L. Siqueland, J.D. Blaine [et al.] // *Arch Gen Psych.* – 1997. – Vol. 54. – P. 721-726.

137. Davis, A.M. d-Methadone blocks morphine tolerance and N-methyl-D-aspartate-induced hyperalgesia / A.M. Davis, C.E. Inturrisi // *J Pharmacol Exp Ther.* – 1999. – Vol. 289. – P. 1048-1053.
138. De Cid, R. Deletion of the late cornified envelope (LCE) 3B and 3C genes as a susceptibility factor for psoriasis / R. De Cid, E. Riveira-Munoz, P.L. Zeeuwen [et al.] // *Nat Genet.* – 2009. – Vol. 41(2). – P. 211-215.
139. Dean, R.L. Overriding the blockade of antinociceptive actions of opioids in rats treated with extended-release naltrexone / R.L. Dean, M.S. Todtenkopf, D.R. Deaver [et al.] // *Pharmacol Biochem Behav.* – 2008. – Vol. 89. – P. 515-522.
140. Dean, R.L. The preclinical development of Medisorb naltrexone, a once a month long-acting injection, for the treatment of alcohol dependence / R.L. Dean // *Frontiers of Bioscience.* – 2005. – Vol. 10. – P. 643-655.
141. DeFulio, A. Employment-based reinforcement of adherence to an FDA approved extended release formulation of naltrexone in opioid-dependent adults: A randomized controlled trial / A. DeFulio, J.J. Everly, J.S. Leoutsakos [et al.] // *Drug Alcohol Depend.* – 2012. – Vol. 120. – P. 48-54.
142. Degenhardt, L. Depot naltrexone use for opioid dependence in Australia: large-scale use of an unregistered medication in the absence of data on safety and efficacy / L. Degenhardt, A. Gibson, R.P. Mattick [et al.] // *Drug Alcohol Rev.* – 2008. – Vol. 27. – P.1-3.
143. Degenhardt, L. The global epidemiology and burden of opioid dependence: Results from the global burden of disease 2010 study / L. Degenhardt, F. Charlson, B. Mathers [et al.] // *Addiction.* – 2014. – Vol.109. – P.1320-1333.
144. Dekimpe, M.G. Long run abstinence after narcotics abuse: what are the odds? / M.G. Dekimpe, L. Van De Gucht, D.M. Hanssens [et al.] // *Manage Sci.* – 1998. – Vol. 44. – P. 1478-1492.
145. Delfs, C.L. Expression of mu opioid receptor mRNA in rat brain: an in situ hybridization study at single cell level / C.L. Delfs, H. Kong, A. Mestek [et al.] // *J Comp Neurol.* – 1994. – Vol. 345. – P. 46-68.

146. Dennis, B.B. Impact of ABCB1 and CYP2B6 genetic polymorphisms on methadone metabolism, dose and treatment response in patients with opioid addiction: a systematic review and meta-analysis / B.B. Dennis, M. Bawor, L. Thabane [et al.] // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9(1). – e86114.
147. Dennis, B.B. Opioid substitution and antagonist therapy trials exclude the common addiction patient: A systematic review and analysis of eligibility criteria. / B.B. Dennis, P.S. Roshanov, L. Naji [et al.] // *Trials*. – 2015. – Vol. 16. – P. 475.
148. Desrosiers, A. 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. – Vol. 172. – P. 60-65.
149. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Fourth Edition (DSM-IV) / In: A. Frances, H.A. Pincus, M.B. First [et al.] // *Substance Related Disorders*. – 1994. – P. 175-272.
150. Dijkstra, B.A. Does naltrexone affect craving in abstinent opioid-dependent patients? / B.A. Dijkstra, C.A. De Jong, S.M. Bluschke [et al.] // *Addict Biol.* – 2007. – Vol. 12. – P. 176-182.
151. Docampo, E. Deletion of the late cornified envelope genes, LCE3C and LCE3B, is associated with rheumatoid arthritis / E. Docampo, R. Rabionet, E. Riveira-Munoz [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2010. – Vol. 62(5). – P. 1246-1251.
152. Doehring, A. Genetic variants altering dopamine D2 receptor expression or function modulate the risk of opiate addiction and the dosage requirements of methadone substitution / A. Doehring, N. Hentig, J. Graff [et al.] // *Pharmacogenet. Genomics*. – 2009. – Vol. 19. – P. 407-414.
153. Dole, V.P. A medical treatment for diacetylmorphine (heroin) addiction. A clinical trial with methadone hydrochloride / V.P. Dole, M. Nyswander // *JAMA*. – 1965. – Vol. 193. – P. 646-650.
154. Downs, S.H. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions / S.H. Downs, N. Black // *J Epidemiol Community Health*. – 1998. – Vol. 52. – P. 377-384.

155. Drakenberg, K. Mu opioid receptor A118G polymorphism in association with striatal opioid neuropeptide gene expression in heroin abusers / K. Drakenberg, A. Nikoshkov, M.C. Horvath [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2006. – Vol. 103(20). – P. 7883-7888.
156. Dreher, J.C. Kohn P., Kolachana B. Variation in dopamine genes influences responsivity of the human reward system / J.C. Dreher, P. Kohn, B. Kolachana [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2009. – Vol. 106(2). – P. 617-622.
157. Drobles, D.J. A clinical laboratory paradigm for evaluating medication effects on alcohol consumption: naltrexone and nalmefene / D.J. Drobles, R.F. Anton, S.E. Thomas [et al.] // *Neuropsychopharmacology*. – 2003. – Vol. 28(4). – P. 755-764.
158. Drobles, D.J. Effects of naltrexone and nalmefene on subjective response to alcohol among non-treatment-seeking alcoholics and social drinkers / D.J. Drobles, R.F. Anton, S.E. Thomas [et al.] // *Alcohol Clin Exp Res*. – 2004. – Vol. 28. – P. 1362-1370.
159. D'Souza, U.M. Functional effects of a tandem duplication polymorphism in the 5'flanking region of the DRD4 gene / U.M. D'Souza, C. Russ, E. Tahir [et al.] // *Biol Psychiatry*. – 2004. – Vol. 56(9). – P. 691-697.
160. Dunbar, J.L. Population pharmacokinetics of extended-release injectable naltrexone (XR-NTX) in patients with alcohol dependence / J.L. Dunbar, R.Z. Turncliff, S.C. Hayes [et al.] // *J Stud Alcohol Drugs*. – 2007. – Vol. 68. – P.862-870.
161. Dunbar, J.L. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of long-acting injectable naltrexone / J.L. Dunbar, R.Z. Turncliff, Q. Dong [et al.] // *Alcohol Clin Exp Res*. – 2006. – Vol. 30. – P. 480-490.
162. Duquette, L.L. Neurobiology of KB220Z-Glutaminergic-Dopaminergic Optimization Complex [GDOC] as a Liquid Nano: Clinical Activation of Brain in a Highly Functional Clinician Improving Focus, Motivation and Overall Sensory Input Following Chronic Intake / L.L. Duquette, F. Mattiace, K. Blum [et al.] // *Clin Med Rev Case Rep*. – 2016. – Vol. 3(5). – pii: 104.
163. Earley, P.H. Open-label study of injectable extended-release naltrexone (XR-NTX) in healthcare professionals with opioid dependence / P.H. Earley, J. Zummo, A. Memisoglu [et al.] // *J Addict Med*. – 2017. – Vol. 11. – P. 224-230.

164. Edelman, E.J. 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.
165. Euroqol Group. Euroqol – a new facility for the measurement of health-related quality of life / Euroqol Group // *Health Policy*. – 1990. – Vol. 16. – P. 199-208.
166. Everitt, B.J. The neurobiological basis of addictive behavior / B.J. Everitt, A. Dickinson, T.W. Robbins // *Brain Research Brain Research Reviews* – 2001. – Vol. 36. – P. 129-138.
167. Evoy, K.E. Abuse and misuse of pregabalin and gabapentin / K.E. Evoy, M.D. Morrison, S.R. Saklad // *Drugs*. – 2017. – Vol. 77. – P. 403-426.
168. Fairbairn, N.S. 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*. – 2016. – Vol. 11(11). – P. e0166539.
169. Fals-Stewart, W. Behavioral family counseling and naltrexone for male opioid-dependent patients / W. Fals-Stewart, T.J. O'Farrell // *J. Consulting and Clinical Psychology*. – 2003. – Vol. 71(3). – P. 432-442.
170. Fareed, A. Heroin anticraving medications: a systematic review / A. Fareed, S. Vayalapalli, J. Casarella [et al.] // *Am J Drug Alcohol Abuse*. – 2010. – Vol. 36(6). – P. 332-341.
171. Fedorenko, O.Y. 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. – Vol. 24(8). – P. 1099-1111.
172. Ferguson, J. Anhedonia: Is there a difference between interest and pleasure: Poster presented at the ACNP meeting / J. Ferguson, T. Sills, K. Evans, A. Kalali // *ACNP Abstract book on CD Rom*. 2006.
173. Filliol, D. Mice deficient for delta- and mu opioid receptors exhibit opposing alterations of emotional responses / D. Filliol, S. Ghazizadeh, J. Chluba [et al.] // *Nat Genet*. – 2000. – Vol. 25. – P. 195-200.

174. Fishman, M. Precipitated withdrawal during maintenance opioid blockade with extended release naltrexone / M. Fishman // *Addiction*. –2008. – Vol. 103. – P. 1399-1401.
175. Fonseca, F. Response to methadone maintenance treatment is associated with the MYOCD and GRM6 genes / F. Fonseca, M. Gratacos, G. Escaramis [et al.] // *Mol. Diagn. Ther.* – 2010. – Vol. 14. – P. 171-178.
176. Foster, J. Naltrexone implants can completely prevent early (one month) relapse after opiate detoxification: A report on two cohorts totalling 101 patients with a note on blood levels of naltrexone / J. Foster, C. Brewer, T. Steele // *Addiction Biol.* – 2003. – Vol. 8. – P. 211-217.
177. Fox, H.C. Guanfacine effects on stress, drug craving and prefrontal activation in cocaine dependent individuals: preliminary findings / H.C. Fox, D. Seo, K. Tuit [et al.] // *Journal of Psychopharmacology*. – 2012. – N 26(7). – P. 958-972.
178. Frank, R.G. Addressing the fentanyl threat to public health / R.G. Frank, H.A. Pollack // *N Engl J Med*. – 2017. – Vol. 376. – P. 605-607.
179. Friedmann, P.D. Do patient characteristics moderate the effect of extended-release naltrexone (XR-NTX) for opioid use disorder? / P.D. Friedmann, D. Wilson, E.V. Nunes [et al.] // *J Subst Abuse Treat.* – 2018. – Vol. 85. – P.61-65.
180. Friedmann, P.D. Initiation of extended release naltrexone (XR-NTX) for opioid use disorder prior to release from prison / P.D. Friedmann, D. Wilson, R. Hoskinson [et al.] // *J Subst Abuse Treat.* – 2018. – Vol. 85. – P. 45-48.
181. Garbutt, J.C. Efficacy and tolerability of long-acting injectable naltrexone for alcohol dependence: a randomized controlled trial / J.C. Garbutt, H.R. Kranzler, S.S. O'Malley [et al.] // *JAMA*. – 2005. – Vol. 293. – P. 1617-1625.
182. Gastfriend, D.R. Intramuscular extended-release naltrexone: current evidence / D.R. Gastfriend // *Ann NY Acad Sci*. – 2011. – Vol. 1216. – P. 144-166.
183. Gelernter, J. Genome-wide association study of opioid dependence: multiple associations mapped to calcium and potassium pathways / J. Gelernter, H.R. Kranzler, R. Sherva [et al.] // *Biol Psychiatry*. – 2014. – Vol. 76(1). – P. 66-74.

184. Gelernter, J. Opioid receptor gene (OPRM1, OPRK1, and OPRD1) variants and response to naltrexone treatment for alcohol dependence: results from the VA Cooperative Study / J. Gelernter, R. Gueorguieva, H.R. Kranzler [et al.] // *Alcohol Clin Exp Res.* – 2007. – Vol. 31. – P. 555-563.
185. Gish, E.C. Lofexidine, an α_2 -receptor agonist for opioid detoxification / E.C. Gish, J.L. Miller, B.L. Honey [et al.] // *Ann Pharmacother.* – 2010. – Vol. 44(2). – P. 343-351.
186. Glatt, S.J. Evaluation of OPRM1 variants in heroin dependence by family-based association testing and meta-analysis / S.J. Glatt, C. Bousman, R.S. Wang [et al.] // *Drug Alcohol Depend.* – 2007. – Vol. 90(2-3). – P. 159-165.
187. Gnatienco, N. Linking Infectious and Narcology Care (LINC) in Russia: design, intervention and implementation protocol / N. Gnatienco, S.C. Han, E. Krupitsky [et al.] // *Addict Sci Clin Pract.* – 2016. – Vol. 11(1). – P. 10.
188. Goodness, T.M. 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. - N18(6). - P. 1085-1093.
189. Goonoo, N. Naltrexone: a review of existing sustained drug delivery systems and emerging nano-based systems / N. Goonoo, A. Bhaw-Luximon, R. Ujoodha [et al.] // *J Control Release.* – 2014. – Vol. 183. – P. 154-166.
190. Gordon, M.S. Phase 4, pilot, open-label study of Vivitrol® (extended-release naltrexone XR-NTX) for prisoners / M.S. Gordon, T.W. Kinlock, F.J. Vocci [et al.] // *J Subst Abuse Treat.* – 2015. – Vol. 59. – P. 52-58.
191. Gowing, L. α_2 -adrenergic agonists for the management of opioid withdrawal / L. Gowing, M. Farrell, R. Ali [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2016. – Vol. 3(5). – CD002024.
192. Grant, B.F. Epidemiology of DSM-5 drug use disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions-III / B.F. Grant, T.D. Saha, W.J. Ruan [et al.] // *JAMA Psychiatry.* – 2016. – Vol. 73(1). – P. 39-47.

193. Greeley, J.D. Depressed affect as a predictor of increased desire for alcohol in current drinkers of alcohol / J.D. Greeley, W. Swift, N. Heather // *British Journal of Addiction*. – 1992. – Vol. 87. – P. 1005-1012.
194. Grusser, S.M. Psychometrische Kennwerte und erste Ergebnisse zur Validität des Fragebogens zur Differenzierten Drogenanamnese (FDDA) (Psychometric properties and initial validation of the Questionnaire on Differentiated Assessment of Addiction (QDAA)) / S.M. Grusser, K. Wolfling, S. Duffert [et al.] // *Psychotherapie Psychosomatik Medizinische Psychologie*. – 2004. – Vol. 54. – P. 405-412.
195. Grusser, S.M. Standardized stimuli to assess drug craving and drug memory in addicts / S.M. Grusser, A. Heinz, H. Flor // *Journal of Neural Transmission*. – 2000. – Vol. 107. – P. 715-720.
196. Gscheidel, N. Five exon 1 variants of mu opioid receptor and vulnerability to alcohol dependence / N. Gscheidel, T. Sander, B. Wendel [et al.] // *Pol J Pharmacol*. – 2000. – Vol. 52(1). – P. 27-31.
197. Guidelines for the Psychosocially Assisted Pharmacological Treatment of Opioid Dependence / World Health Organization Press. – 2009. – 111 p.
198. Gupta, A. Increased abundance of opioid receptor heteromers after chronic morphine administration. / A. Gupta, J. Mulder, I. Gomes [et al.] // *Sci Signal*. – 2010. – Vol. 3. – P. 54.
199. Guy, W. ECDEU Assessment for psychopharmacology, revised edition / W. Guy // Rockville, MD, USA: NIMH Publications. – 1976. – 91 p.
200. Haerian, B.S. OPRM1 rs1799971 polymorphism and opioid dependence: evidence from a meta-analysis / B.S. Haerian, M.S. Haerian // *Pharmacogenomics*. – 2013. – Vol. 14(7). – P. 813-824.
201. Haile, C.N. Pharmacogenetic treatments for drug addiction: alcohol and opiates / C.N. Haile, T.A. Kosten, T.R. Kosten // *Am J Drug Alcohol Abuse*. – 2008. – Vol. 34(4). – P. 355-381.
202. Han, B. Nonmedical prescription opioid use and use disorders among adults aged 18 through 64 years in the United States, 2003-2013 / B. Han, W.M. Compton, C.M. Jones [et al.] // *JAMA*. – 2015. – Vol. 314. – P. 1468-1478.

203. Hancock, D.B. Cis-expression quantitative trait loci mapping reveals replicable associations with heroin addiction in OPRM1 / D.B. Hancock, J.L. Levy, N.C. Gaddis [et al.] // *Biol Psychiatry*. – 2015. – Vol. 78(7). – P. 474-484.
204. Haney, M. Effect of a selective dopamine D1 agonist (ABT-431) on smoked cocaine self-administration in humans / M. Haney, E.D. Collins, A.S. Ward [et al.] // *Psychopharmacology*. – 1999. – Vol. 143. – P. 102-110.
205. Haney, M. Effects of ecopipam, a selective dopamine D1 antagonist, on smoked cocaine self-administration by humans / M. Haney, A.S. Ward, R.W. Foltin [et al.] // *Psychopharmacology*. – 2001. – Vol. 155. – P. 330-337.
206. Hanin, Y.L. The development and validation of the Russian Form of the State-Trait Anxiety Inventory / Y.L. Hanin, C.D. Spielberger // *Series in Clinical & Community Psychology: Stress & Anxiety*. – 1983. – N2. – P. 15-26.
207. Hatzigiakoumis, D.S. Anhedonia and substance dependence: Clinical correlates and treatment options / D.S. Hatzigiakoumis, G. Martinotti, M. Giannantonio [et al.] // *Frontiers in Psychiatry*. – 2011. – Vol. 2. – P. 1-11.
208. Heilig, M. Pharmacogenetic approaches to the treatment of alcohol addiction / M. Heilig, D. Goldman, W. Berrettini [et al.] // *Nat Rev Neurosci*. – 2011. – Vol. 12. – P. 670-684.
209. Heimer, R. Emergence of Methadone as a Street Drug in St. Petersburg, Russia / R. Heimer, A. Lyubimova, R. Barbour [et al.] // *Int J Drug Policy*. – 2016. – Vol. 27. – P. 97-104.
210. Herbeck, D.M. Gender differences in treatment and clinical characteristics among patients receiving extended release naltrexone / D.M. Herbeck, K.E. Jeter, S.J. Cousins [et al.] // *J Addict Dis*. – 2016. – Vol. 35. – P. 305-314.
211. Higgins, J.P. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials / J.P. Higgins, D.G. Altman, P.C. Gotzsche [et al.] // *BMJ*. – 2011. – Vol. 343. – P. d5928.
212. Hileman, C. The Opioid Epidemic: Impact on Inflammation and Cardiovascular Disease Risk in HIV / C.O. Hileman, G.A. McComsey // *Curr HIV/AIDS Rep*. – 2019. – N. 16(5). – P. 381-388.

213. Hoehe, M.R. Sequence variability and candidate gene analysis in complex disease: association of mu opioid receptor gene variation with substance dependence / M.R. Hoehe, K. Kopke, B. Wendel [et al.] // *Hum Mol Gene.* – 2000. – Vol. 9. – P. 2895-2908.
214. Holm, S. A simple sequentially rejective multiple test procedure / S. Holm // *Scand J Statist.* – 1979. – Vol. 6. – P. 65-70.
215. Hser Y. A 24-year follow-up of California narcotics addicts / Y. Hser, M.D. Anglin, K. Powers // *Arch Gen Psychiatry.* – 1993. – N 50. – P. 577-584.
216. Huertas, E. The D2 dopamine receptor gene variant C957T affects human fear conditioning and aversive priming / E. Huertas, G. Ponce, M.A. Koeneke [et al.] // *Genes Brain Behav.* – 2010. – Vol. 9(1). – P. 103-109.
217. Hulse, G.K. A pilot study to assess the impact of Naltrexone implant on accidental opiate overdose in 'high-risk' adolescent heroin users / G.K. Hulse, R.J. Tait // *Addiction Biology.* – 2003. – Vol. 8. – P. 337-342.
218. Hulse, G.K. Improving clinical outcomes in treating heroin dependence / G.K. Hulse, N. Morris, D. Arnold-Reed [et al.] // *Arch Gen Psychiatry.* – 2009. – Vol. 66. – P. 1108-1115.
219. Hulse, G.K. Risk factors for craving and relapse in heroin users treated with oral or implant naltrexone / G.K. Hulse, T.T.N. Hanh, R.J. Tait // *Biological Psychiatry.* – 2010. – Vol. 68. – P. 296-302.
220. Hulse, G.K. Use of oral and implantable Naltrexone in the management of the opioid impaired physician / G.K. Hulse, G. O'Neil, M. Hatton [et al.] // *Anaesthesia and Intensive Care.* – 2003. – Vol. 31. – P. 196-201.
221. Hung, C.C. Impact of genetic polymorphisms in ABCB1, CYP2B6, OPRM1, ANKK1 and DRD2 genes on methadone therapy in Han Chinese patients / C.C. Hung, M.H. Chiou, B.H. Huang [et al.] // *Pharmacogenomics.* – 2011. – Vol. 12. – P. 1525-1533.
222. Hunt, R.D. An open trial of guanfacine in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder / R.D. Hunt, A.F. Arnsten, M.D. Asbell // *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry.* – 1995. – N 34(1). – P. 50-54.

223. Hyman, S. A stress-coping profile of opioid dependent individuals entering naltrexone treatment: a comparison with healthy controls / S. Hyman, K.I. Hong, T.M. Chaplin [et al.] // *Psychol Addict Behav.* – 2009. – Vol. 23(4). – P. 613-619.
224. Hyman, S.M. Stress and drug-cue-induced craving in opioid-dependent individuals in naltrexone treatment / S.M. Hyman, H. Fox, K.I. Hong [et al.] // *Exp Clin Psychopharmacol.* – 2007. – Vol. 15(2). – P. 134-143.
225. Ikeda, M.R. How individual sensitivity to opiates can be predicted by gene analyses / M.R. Ikeda, S. Ide, W. Han [et al.] // *Trend Pharmacol Sci.* – 2005. – Vol. 26. – P. 311-317.
226. Iyer, S.S. A 'biorelevant' approach to accelerated in vitro drug release testing of a biodegradable, naltrexone implant / S.S. Iyer, W.H. Barr, H.T. Karnes // *Int J Pharm.* – 2007. – Vol. 340 (1-2). – P. 119-125.
227. Iyer, S.S. A 'biorelevant' system to investigate in vitro drug released from a naltrexone implant / S.S. Iyer, W.H. Barr, M.E. Dance [et al.] // *Int J Pharm.* – 2007. – Vol. 340 (1-2). – P. 104-118.
228. Jarvis, B.P. Predictors of induction onto extended-release naltrexone among unemployed heroin-dependent adults / B.P. Jarvis, A.F. Holtyn, M.S. Berry [et al.] // *J Subst Abuse Treat.* – 2018. – Vol. 85. – P. 38-44.
229. Jarvis, B.P. Effects of incentives for naltrexone adherence on opiate abstinence in heroin-dependent adults / B.P. Jarvis, A.F. Holtyn, A. DeFulio [et al.] // *Addiction.* – 2017. – Vol. 112. – P. 830-837.
230. Jarvis, B.P. Factors associated with using opiates while under extended-release naltrexone blockade: A descriptive pilot study / B.P. Jarvis. A. DeFulio, I. Long [et al.] // *J Subst Abuse Treat.* – 2018. – Vol. 85. – P. 56-60.
231. Jarvis, P. Extended-release injectable naltrexone for opioid use disorder: a systematic review / P. Jarvis, A.F. Holtyn, S Subramaniam // *Addiction.* – 2018. – Vol. 113(7). – P. 1188-1209.
232. Johansson, B.A. Efficacy of maintenance treatment with naltrexone for opioid dependence: A meta-analytical review / B.A. Johansson, M. Berglund, A. Lindgren // *Addiction.* – 2006. – Vol. 101. – P. 491-503.

233. Johnson, B.A. *Addiction Medicine: Science and Practice* / Johnson, B.A. – New York: Springer. – 2011. – 441 p.
234. Johnson, R.E. A comparison of levomethadyl acetate, buprenorphine, and methadone for opioid dependence / R.E. Johnson, M.A. Chutuape, E.C. Strain [et al.] // *N Engl J Med.* – 2000. – Vol. 343. – P. 1290-1297.
235. Jones, C.M. Vital signs: Demographic and substance use trends among heroin users - United States, 2002-2013 / C.M. Jones, J. Logan, R.M. Gladden [et al.] // *Morb Mortal Wkly Repi.* – 2015. – Vol. 64. – P. 719-725.
236. Jones, J.D. A review of pharmacogenetic studies of substance-related disorders / J.D. Jones, S.D. Comer // *Drug Alcohol Depend.* – 2015. – Vol. 152. – P. 1-14.
237. Jones, J.D. The pharmacogenetics of alcohol use disorder / J.D. Jones, S.D. Comer, H.R. Kranzler // *Alcohol Clin Exp Res.* – 2015. – Vol. 39(3). – P. 391-402.
238. Joseph, H. Methadone maintenance treatment (mmt): a review of historical and clinical issues / H. Joseph, S. Stancliff, J. Langrod // *Mount Sinai Med. J.* – 2000. – Vol. 5-6. – P. 347-364.
239. Kaplan, E.L. Nonparametric estimation from incomplete observations / E.L. Kaplan, P. Meier // *J Amer Statist Assn.* – 1958. – Vol. 53. – P. 457-481.
240. Kelly, S.M. Predictors of methadone treatment retention from a multi-site study: A survival analysis / S.M. Kelly, K.E. O'Grady, S.G. Mitchell [et al.] // *Drug Alcohol Depend.* – 2011. – Vol. 117(2-3). – P.170-175.
241. Kelty, E. Examination of mortality rates in a retrospective cohort of patients treated with oral or implant naltrexone for problematic opiate use / E. Kelty, G. Hulse // *Addiction.* – 2012. – Vol. 107. – P. 1817-1824.
242. Kendler, K.S. Specificity of genetic and environmental risk factors for use and abuse/dependence of cannabis, cocaine, hallucinogens, sedatives, stimulants, and opiates in male twins / K.S. Kendler, K.C. Jacobson, C.A. Prescott [et al.] // *Am J Psychiatry.* – 2003. – Vol. 160(4). – P.687-695.
243. Kiefer, F. Comparing and combining naltrexone and acamprosate in relapse prevention of alcoholism: a double-blind, placebo-controlled study / F. Kiefer, H. Jahn, T. Tarnaske [et al.] // *Arch Gen Psychiatry.* – 2003. – Vol. 60. – P.92–99.

244. Kim, S.G. A mu opioid receptor gene polymorphism (A118G) and naltrexone treatment response in adherent Korean alcohol-dependent patients / S.G. Kim, C.M. Kim, S.W. Choi [et al.] // *Psychopharmacology*. – 2009. – Vol. 201. – P.611-618.
245. King, E.J. HIV testing among people who inject drugs in Ivanovo and Novosibirsk, Russia / E.J. King, L.M. Niccolai, K.U. Eritsyanyan [et al.] // *Public Health*. – 2019. – Vol. 27(1). – P. 50-53
246. Kjome, K.L. Long-acting injectable naltrexone for the management of patients with opioid dependence / K.L. Kjome, F.G. Moeller // *Subst Abuse*. – 2011. – Vol. 5. – P. 1-9.
247. Koob, G.F. Addiction and the brain antireward system / G.F. Koob, M. Le Moal // *Annu Rev Psychol*. – 2008. – Vol. 59. – P.29-53.
248. Koob, G.F. Neuroadaptive mechanisms of addiction: studies on the extended amygdala / G.F. Koob. // *Eur Neuropsychopharmacol*. – 2003 – Vol. 13(6). – P.442-452.
249. Koob, G.F., Cellular and molecular mechanisms of drug dependence / / G.F. Koob, F.E. Bloom // *Science*. – 1988. – Vol. 242. – P.715–723.
250. Koob, G.F. Existing and Future Drugs for the Treatment of the Dark Side of Addiction / G.F. Koob, B.J. Mason // *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. – 2016. – N 56. – P. 299-322.
251. Korthuis, P.T. Feasibility and safety of extended-release naltrexone treatment of opioid and alcohol use disorder in HIV clinics: A pilot/feasibility randomized trial / P.T. Korthuis, P.J. Lum, P. Vergara-Rodriguez [et al.] // *Addiction*. – 2017. – Vol. 112. – P. 1036-1044.
252. Kosten, T.R. Buprenorphine versus methadone maintenance for opioid dependence/ T.R. Kosten, R. Schottenfeld, D. Ziedonis [et al.] // *J Nerv Ment Dis*. – 1993. – Vol. 181(6). – P.358-364.
253. Krampe, H. Follow-up of 180 alcoholic patients for up to 7 years after outpatient treatment: impact of alcohol deterrents on outcome / H. Krampe, S. Stawicki, T. Wagner [et al.] // *Alcohol Clin Exp Res*. – 2006. – Vol.30. – P. 86-95.

254. Kranzler, H.R. Variation in OPRM1 moderates the effect of desire to drink on subsequent drinking and its attenuation by naltrexone treatment / H.R. Kranzler, S. Armeli, J. Covault [et al.] // *Addict Biol.* – 2013. – Vol. 18. – P.193–201.
255. Kreek, M.J. Genetic influences on impulsivity, risk taking, stress responsivity and vulnerability to drug abuse and addiction / M.J. Kreek, D.A. Nielsen, E.R. Butelman [et al.] // *Nat Neurosci.* – 2005. – Vol. 8. – P.1450-1457.
256. Kreek, M.J. History and current status of opioid maintenance treatments: blending conference session / M.J. Kreek, F.J. Vocci // *J Subst Abuse Treat.* –2002. – Vol. 23(2). – P.93–105.
257. Kreek, M.J. Pharmacogenetics and human molecular genetics of opiate and cocaine addictions and their treatments / M.J. Kreek, G. Bart, C. Lilly [et al.] // *Pharmacol.* – 2005. – Vol. 57(1). – P. 1–26.
258. Krosiak, T. The single nucleotide polymorphism A118G alters functional properties of the human mu opioid receptor / T. Krosiak, K.S. Laforge, R.J. Gianotti [et al.] // *J Neurochem.* – 2007. – Vol. 103(1). – P.77-87.
259. Krupitsky, E.M, Naltrexone with or without fluoxetine for preventing relapse to heroin addiction in St. Petersburg, Russia / E.M. Krupitsky, E.E. Zvartau, D.V. Masalov [et al.] // *J Subst Abuse Treat.* – 2006. – Vol. 31(4). – P.319-328.
260. Krupitsky, E. Antagonist Treatment for Opioid Dependence: Promise and Hurdles / E.M. Krupitsky, E. Blokhina, E. Zvartau [et al.] // *Current Treatment Options in Psychiatry.* – 2017. – P. 1-10.
261. Krupitsky, E. Injectable extended-release naltrexone for opioid dependence: a double-blind, placebo-controlled, multicentre randomised trial / E.V. Nunes, W. Ling, A. Illeperuma [et al.] // *Lancet.* – 2011. – Vol. 377(9776). – P. 1506-1513.
262. Krupitsky, E. Long acting naltrexone implants for heroin dependence / E.M. Krupitsky, E.E. Zvartau., G. Woody // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2009. – Vol. 19. – P. 192.
263. Krupitsky, E. M. Effects of citalopram treatment of protracted withdrawal (syndrome of anhedonia) in patients with heroin addiction / A. M. Burakov, T. Y.

- Didenko, T. N. Romanova, // Addictive Disorders & Their Treatment. – 2002. – Vol. 1. – P. 29 – 33.
264. Krupitsky, E. Randomized trial of long-acting sustained-release naltrexone implant vs oral naltrexone or placebo for preventing relapse to opioid dependence / E.M. Krupitsky, E. Zvartau, E. Blokhina [et al.] // Archives General Psychiatry. – 2012. – Vol. 69(9). – P. 973-981.
265. Krupitsky, 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.M. Krupitsky, E. Blokhina, E. Zvartau [et al.] // Lancet HIV. – 2019. – Vol. 6(4). – P. e221-e229.
266. Krupitsky, E., Pregabalin for opioid detoxification: interim results / E.M. Krupitsky, D. Ilyuk, A. D. Mikhailov [et al.] // CPDD 78th Annual Meeting, Palm Springs, USA. – 2016. – p. 77
267. Krupitsky, E.M. Long-acting formulations of naltrexone for heroin dependence: a review / E.M. Krupitsky, E. Blokhina // Current Opinion in Psychiatry. – 2010. – Vol. 23. – P. 210–214.
268. Krupitsky, E.M. Naltrexone for heroin dependence treatment in St. Petersburg, Russia / E.M. Krupitsky, E.E. Zvartau, D.V. Masalov [et al.] // J Subst Abuse Treat. – 2004. – Vol. 26. – P.285-294.
269. Krupitsky, E.M. 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.
270. Krupitsky, E.M. The syndrome of anhedonia in recently detoxified heroin addicts: Assessment and treatment / E.M. Krupitsky, A.M. Burakov, T.N. Romanova [et al.] // Abstracts of the International Meeting "Building International Research on Drug Abuse: Global Focus on Youth. – 1998. – Scottsdale, AZ. – p. 15.
271. Krupitsky, E.M. 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. - N132(3). - P. 674-680.

272. Krupitsky, E.M. Use of Naltrexone to Treat Opioid Addiction in a Country in Which Methadone and Buprenorphine Are Not Available / E.M. Krupitsky, E.E. Zvartau, G. Woody // *Current Psychiatry Reports*. – 2010. – Vol. 12(5). – P. 448-453.
273. Krupitsky, E.M. Overcoming opioid blockade from depot naltrexone (Prodetoxon) / E.M. Krupitsky, A. M. Burakov, M.V. Tsoy [et al.] // *Addiction*. – 2007. – Vol. 102. – P. 1164–1165.
274. Kruse, G.R. Drug choice, spatial distribution, HIV risk, and HIV prevalence among injection drug users in St. Petersburg, Russia / G.R. Kruse, R. Barbour, R. Heimer [et al.] // *Harm Reduct. J.* – 2009. – P. 6-22.
275. Krystal, J.H. Veterans Affairs Naltrexone Cooperative Study 425 Group. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence / J.H. Krystal, J.A. Cramer, W.F. Krol [et al.] // *N Engl J Med*. – 2001. – Vol. 345 – P. 1734–1739.
276. Kunoe, N. Challenges to antagonist blockade during sustained-release naltrexone treatment. / N. Kunoe, P. Lobmaier, J.K. Vederhus [et al.] // *Addiction*. – 2010. – Vol. 105(9). – P. 1633-1639.
277. Kunoe, N. Injectable and implantable sustained release naltrexone in the treatment of opioid addiction / N. Kunoe, P. Lobmaier, H. Ngo [et al.] // *Br J Clin Pharmacol*. – 2014. – Vol. 77. – P. 264-271.
278. Kunoe, N. Naltrexone implants after in-patient treatment for opioid dependence: randomized controlled trial / N. Kunoe, P. Lobmaier, J.K. Vederhus [et al.] // *Br J Psychiatry*. – 2009. – Vol. 194. – P. 541–546.
279. Kunoe, N. Retention in naltrexone implant treatment for opioid dependence / N. Kunoe, P. Lobmaier, J.K. Vederhus [et al.] // *Drug Alcohol Depend*. – 2010. – Vol. 111(1-2) – P. 166-169.
280. Landabaso, M.A. A randomized trial of adding fluoxetine to a naltrexone treatment programme for heroin addicts / M.A. Landabaso, I. Iraurgi, J.M. Jiménez-Lerma [et al.] // *Addiction*. – 1998. – Vol. 93(5). – P.739-744.
281. Larney, S. Systematic review and meta-analysis of naltrexone implants for the treatment of opioid dependence / S. Larney, L. Gowing, R.P. Mattick [et al.] // *Drug Alcohol Rev*. – 2014. – Vol. 33. – P. 115-128.

282. Laux, L. State-Trait-Angst-Inventar STAI (State-Trait-Anxiety-Inventory STAI). / L. Laux, P. Glanzmann, P. Schaffner [et al.] // Beltz, Weinheim, Germany. – 1981.
283. Lawford, B.R. The D(2) dopamine receptor A(1) allele and opioid dependence: association with heroin use and response to methadone treatment / B.R. Lawford, R.M. Young, E.P. Noble [et al.] // *Am. J. Med. Genet.* – 2000. – Vol. 96. – P. 592-598.
284. Lee, J.D. Comparative effectiveness of extended-release naltrexone versus buprenorphine-naloxone for opioid relapse prevention (X: BOT): A multicentre, open-label, randomised controlled trial / J.D. Lee, E.V. Nunes, P. Novo [et al.] // *The Lancet.* – 2018. – Vol. 391(10118). – P. 309-318.
285. Lee, J.D. Extended-Release Naltrexone to Prevent Opioid Relapse in Criminal Justice Offenders / J.D. Lee, P.D. Friedmann, T.W. Kinlock [et al.] // *N Engl J Med.* – 2016. – Vol. 374(13). – P.1232-1242.
286. Lee, J.D. Extended-release naltrexone to prevent relapse among opioid dependent, criminal justice system involved adults: rationale and design of a randomized controlled effectiveness trial / J.D. Lee, P.D. Friedmann, T.Y. Boney [et al.] // *Contemp Clin Trials.* – 2015. – Vol. 41. – P.110-117.
287. Lee, J.D. NIDA Clinical Trials Network CTN-0051, Extended-Release Naltrexone vs. Buprenorphine for Opioid Treatment (X: BOT): Study design and rationale / J.D. Lee, E.V. Nunes, G.L. Bailey [et al.] // *Contemp Clin Trials.* – 2016. – Vol. 50. – P. 253-264.
288. Lee, J.D. Opioid treatment at release from jail using extended-release naltrexone: A pilot proof-of-concept randomized effectiveness trial / J.D. Lee, R. McDonald, E. Grossman [et al.] // *Addiction.* – 2015. – Vol. 110. – P. 1008-1014.
289. Leslie, D.L. Effects of injectable extended-release naltrexone (XR-NTX) for opioid dependence on residential rehabilitation outcomes and early follow-up. / D.L. Leslie, W. Milchak, D.R. Gastfriend [et al.] // *Am J Addict.* – 2015. – Vol. 24. – P. 265-270.
290. Levene, H. Robust tests for equality of variances. In: Olkin, I. (Ed.), *Contributions to Probability and Statistics: Essays in Honor of Harold Hotelling.* / H. Levene // Stanford University Press, Stanford. – 1960. – P.278-292.

291. Levran, O. Association of genetic variation in pharmacodynamic factors with methadone dose required for effective treatment of opioid addiction / O. Levran, E. Peles, M. Randesi [et al.] // *Pharmacogenomics*. – 2013. – Vol. 14. – P.755–768.
292. Levran, O. ABCB1 (MDR1) genetic variants are associated with methadone doses required for effective treatment of heroin dependence / O. Levran, K. O'Hara, E. Peles [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* – 2008. – Vol. 17. – P. 2219–2227.
293. Levran, O. Genetic susceptibility to heroin addiction: a candidate gene association study / O. Levran, D. Londono, K. O'Hara [et al.] // *Genes, Brain and Behavior*. – 2008. – Vol. 7. – P. 720-729.
294. Li, D. Genome-wide association study of copy number variations (CNVs) with opioid dependence / D. Li, H. Zhao, H.R. Kranzler [et al.] // *Neuropsychopharmacology*. – 2015. – Vol. 40(4) – P. 1016-1026.
295. Li, Y. The effect of dopamine D2, D5 receptor and transporter (SLC6A3) polymorphisms on the cue-elicited heroin craving in Chinese / Y. Li, C. Shao, D. Zhang [et al.] // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* – 2006. – Vol. 141. – P.269–273.
296. Li, Z. Analyzing interaction of m-, d-and k-opioid receptor gene variants on alcohol or drug dependence using a pattern discovery-based method / Z. Li, H. Zhang // *J Addict Res Ther S.* – 2013. – Vol. 7. – P. 2.
297. Lincoln, T. Extended-release naltrexone for opioid use disorder started during or following incarceration / T. Lincoln, B.D. Johnson, P. McCarthy [et al.] // *J Subst Abuse Treat.* – 2018. – Vol. 85. – P. 97-100.
298. Ling, W. A. Buprenorphine implants for treatment of opioid dependence: a randomized controlled trial / W.A. Ling, P. Casadonte, G. Bigelow [et al.] // *JAMA*. – 2010. – Vol. 304(14). – P.1576-1583.
299. Ling, W.A. Controlled trial comparing buprenorphine and methadone maintenance in opioid dependence / W. A. Ling, D.R. Wesson, C. Charuvastra [et al.] // *Arch Gen Psychiatry*. – 1996. – Vol. 53. – P.401–407.

300. Lobmaier, P. Sustained-release naltrexone for opioid dependence / P. Lobmaier, H. Kornor, A. Bjørndal // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2008. – Vol. 16(2). – CD006140.
301. Lobmaier, P. The pharmacological treatment of opioid addiction--a clinical perspective / P. Lobmaier, M. Gossop, H. Waal [et al.] // *Eur J Clin Pharmacol.* – 2010. – Vol. 66(6). – P.537-545.
302. Lobmaier, P. Naltrexone implants compared to methadone: outcomes six months after prison release / P. Lobmaier, N. Kunoe, M. Gossop [et al.] // *Add. Res.* – 2010. – Vol. 16. – P. 139-145.
303. Lu, X. Deletion of LCE3C_LCE3B is associated with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in the Chinese Han population / X. Lu, J. Guo, X. Zhou [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2011. – Vol. 70(9). – P. 1648-1651.
304. Lucey, M.R. Hepatic safety of once-monthly injectable extended-release naltrexone administered to actively drinking alcoholics / M.R. Lucey, B.L. Silverman, A. Illeperuma [et al.] // *Alcohol Clin Exp Res.* – 2008. . – Vol 32. – P. 498–504.
305. Lunze, K. 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. - N17. - P. 19043.
306. Mackillop, J. Effects of craving and DRD4 VNTR genotype on the relative value of alcohol: an initial human laboratory study / J. Mackillop, D.P. Menges, J.E. McGeary [et al.] // *Behav. Brain Funct.* – 2007. – P. 3-11.
307. Makris, N. Decreased Volume of the Brain Reward System in Alcoholism. / N. Makris, M. Oscar-Berman, S.K. Jaffin [et al.] // *Biological Psychiatry.* – 2008. – Vol. 64. – P. 192-202.
308. Mannelli, P. Extended release naltrexone injection is performed in the majority of opioid dependent patients receiving outpatient induction: A very low dose naltrexone and buprenorphine open label trial / P. Mannelli, L. Wu, K.S. Peindl [et al.] // *Drug Alcohol Depend.* – 2014. – Vol. 138. – P. 83-88.
309. Marlatt, G.A. Relapse Prevention / G.A. Marlatt, J.R. Gordon // Guilford Press: New York. – 1985.

310. Martell, B.A. Vaccine pharmacotherapy for the treatment of cocaine dependence / B.A. Martell, E. Mitchell, J. Poling [et al.] // *Biol Psychiatry*. – 2005. – Vol. 58. – P. 158-164.
311. Mason, B.J. A pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interaction study of acamprosate and naltrexone / B.J. Mason, A.M. Goodman, R.M. Dixon [et al.] // *Neuropsychopharmacology*. – 2002. – Vol. 27(4). – P. 596-606.
312. Mathers, B. HIV prevention, treatment, and care services for people who inject drugs: a systematic review of global, regional, and national coverage / B.Mathers, L. Degenhardt, H. Ali [et al.] // *Lancet*. – 2010. – Vol. 375. – P. 1014-1028.
313. Mattick, R.P. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence / R.P. Mattick, J. Kimber, C. Breen [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2008. – Vol. 16. – CD002207.
314. Mattick, R.P. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence / R.P. Mattick, C. Breen, J. Kimber [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2009. – Vol. 3. – CD002209.
315. Mayer, P. Association between a delta opioid receptor gene polymorphism and heroin dependence in man / P. Mayer, H. Rochlitz, E. Rauch, H. Rommelspacher [et al.] // *Neuroreport*. – 1997. – Vol. 8. – P. 2547–2550.
316. McDonald, R.D. Extended-release naltrexone opioid treatment at jail reentry (XOR) / R.D. McDonald, B. Tofighi, E. Laska [et al.] // *Contemp Clin Trials*. – 2016. – Vol. 49. – P. 57-64.
317. McGeary, J.E. Genetic moderators of naltrexone's effects on alcohol cue reactivity / J.E. McGeary, P.M. Monti, D.J. Rohsenow [et al.] // *Alcohol Clin Exp Res*. – 2006. – Vol. 30. – P. 1288-1296.
318. McLaughlin, J.P. Kappa opioid receptor antagonism and prodynorphin gene disruption block stress-induced behavioral responses / J.P. McLaughlin, M. Marton-Popovici, C. Chavkin // *J Neurosci*. – 2003. – Vol. 23. – P. 5674-5683.
319. McLellan, A.T. New data from the Addiction Severity Index: Reliability and validity in three centers / A.T. McLellan, L. Luborsky, J. Cacciola [et al.] // *Journal of Nervous and Mental Disease*. – 1985. – Vol. 173 – P. 412-423.

320. Metzger, D.S. Assessment of substance abuse: HIV risk assessment battery (RAB). In: Carson-DeWitt R, Macmillan-Thomson G, eds. / D.S. Metzger, H.A. Navaline, G.E. Woody // Encyclopedia of drugs, alcohol, and addictive behavior. New York: Macmillan Reference. – 2001.
321. Metzger, D.S. Drug abuse treatment as AIDS prevention / D.S. Metzger, H. Navaline, G.E. Woody // Pub. Health Reports. 113 (supplement 1). – 1998. – P. 97-106.
322. Minozzi, S. Oral naltrexone maintenance treatment for opioid dependence / S. Minozzi, L. Amato, S. Vecchi [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2011. – Vol. 13 (4). – CD001333.
323. Moberg, C.A. Exclusion criteria in treatment research on alcohol, tobacco and illicit drug use disorders: A review and critical analysis / C.A. Moberg, K. Humphreys // Drug Alcohol Rev. – 2017. – Vol. 36 – P. 378-388.
324. Moeller, S.J. Gene x abstinence effects on drug cue reactivity in addiction: multimodal evidence / S.J. Moeller, M.A. Parvaz, E. Shumay [et al.] // J Neurosci. – 2013. – Vol. 33(24). – P. 10027-10036.
325. Mogali, S. Baseline characteristics of patients predicting suitability for rapid naltrexone induction / S. Mogali, N.A. Khan, E.S. Drill [et al.] // Am J Addict. – 2015. – Vol. 24. – P. 258-264.
326. Montag, C. Epistasis of the DRD2/ANKK1 Taq Ia and the BDNF Val66Met polymorphism impacts novelty seeking and harm avoidance / C. Montag, S. Markett, U. Basten [et al.] // Neuropsychopharmacology. – 2010. – Vol. 35(9). – P. 1860-1867.
327. Muir, V.J. Guanfacine extended-release: in attention deficit hyperactivity disorder / V.J. Muir, C.M. Perry // Drugs. – 2010 – Vol. 70(13). – P. 1693-702.
328. Murthy, V.H. Ending the opioid epidemic – A call to action / V.H. Murthy // N Engl J Med. – 2016. – Vol. 375. – P. 2413-2415.
329. Mysels, D.J. The association between naltrexone treatment and symptoms of depression in opioid dependent patients / D.J. Mysels, W.Y. Cheng, E.V. Nunes [et al.] // Am J Drug Alcohol Abuse. – 2011. – Vol. 37(1). – P. 22-26.

330. Nagelhout, G.E. How economic recessions and unemployment affect illegal drug use: A systematic realist literature review / G.E. Nagelhout, K. Hummel, M.C. de Goeij // *International Journal of Drug Policy*. – 2017. – N 44. – P. 69-83.
331. Nair, S.G. The neuropharmacology of relapse to food seeking: methodology, main findings, and comparison with relapse to drug seeking / S.G. Nair, T. Adams-Deutsch, D.H. Epstein // *Progress in neurobiology*. – 2009. – N 89(1). – P. 18-45.
332. National Institute of Drug Abuse. NIDA research report: heroin abuse and addiction / National Institute of Drug Abuse // 2005. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.unodc.org/documents/wdr/WDR_2010/World_Drug_Report_2010_lo-res.pdf.
333. National Institutes of Health. Effective medical treatment of opiate addiction. National Consensus Development Panel on Effective Medical Treatment of Opiate Addiction / National Institutes of Health // *JAMA*. – 1998. – Vol. 280. – P. 1936-1943.
334. Navaline, H.A. Preparations for AIDS Vaccine Trials. An Automated Version for the Risk Assessment Battery (RAB): Enhancing the Assessment of Risk Behaviors. *AIDS Res* / H.A. Navaline, E.C. Snider, C. Petro [et al.] // *Human Retroviruses*. – 1994.
335. Nelson, E.C. Association of OPRD1 polymorphisms with heroin dependence in a large case-control series / E.C. Nelson, M.T. Lynskey, A.C. Heath [et al.] // *Addiction biology*. – 2014. – Vol. 19. – P. 111–121.
336. Nelson, E.C. Evidence of CNH3 involvement in opioid dependence. / E.C. Nelson, A. Agrawal, A.C. Heath [et al.] // *Mol Psychiatry*. – 2016. – Vol. 21(5). – P. 608-614.
337. Nestby, P. Bremazocine reduces unrestricted free-choice ethanol self-administration in rats without affecting sucrose preference. / P. Nestby, A.N. Schoffelmeer, J.R. Homberg [et al.] // *Psychopharmacology (Berl)*. – 1999. – Vol. 142(3). – P. 309-317.
338. Nestler, E.J. Molecular and cellular basis of addiction / E.J. Nestler, G.K. Aghajanian // *Science*. – 1997. – Vol. 278. – P. 58-63.

339. Ngo, H.T.T. Blood naltrexone levels over time following naltrexone implant / H.T.T. Ngo, D.E. Arnold-Reed, R.C. Hansson [et al.] // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. – 2008. – Vol. 32. – P. 23-28.
340. Ngo, H.T.T. Comparing drug-related hospital morbidity following heroin dependence treatment with methadone maintenance therapy or naltrexone implantation / H.T.T. Ngo, R.J. Tait, G.K. Hulse // *Arch Gen Psychiatry*. – 2008. – Vol. 65. – P. 457-465.
341. Nielsen, D.A. Genotype patterns that contribute to increased risk for or protection from developing heroin addiction / D.A. Nielsen, F. Ji, V. Yuferov [et al.] // *Mol. Psychiatry*. – 2008. – Vol. 13. – P. 417-428.
342. Nielsen, D.A. The K-opioid receptor gene as a predictor of response in a cocaine vaccine trial / D.A. Nielsen, S. Hamon, T.R. Kosten [et al.] // *Psychiatr Genet*. – 2013. – Vol. 23. – P.225–232.
343. Nikolov, M.A. No evidence of association between 118A>G OPRM1 polymorphism and heroin dependence in a large Bulgarian case-control sample / M.A. Nikolov, O. Beltcheva, A. Galabova [et al.] // *Drug Alcohol Depend*. – 2011. – Vol. 117(1). – P. 62-65.
344. Nitsche, J.F. Genetic dissociation of opiate tolerance and physical dependence in delta-opioid receptor-1 and preproenkephalin knock-out mice. / J.F. Nitsche, A.G. Schuller, M.A. King [et al.] // *J Neurosci*. – 2002. – Vol. 22. – P. 10906-10913.
345. Nunes, E.V. Behavioral therapy to augment oral naltrexone for opioid dependence: a ceiling on effectiveness / E.V. Nunes, J.L. Rothenberg, M.A. Sullivan [et al.] // *Am J Drug Alcohol Abuse*. – 2006. – Vol. 32. – P. 503-517.
346. Nunes, E.V. Relapse to opioid use disorder after inpatient treatment: Protective effect of injection naltrexone / E.V. Nunes, M. Gordon, P.D. Friedmann [et al.] // *J Subst Abuse Treat*. – 2018. – Vol. 85. – P. 49-55
347. Nunes, E.V. Treating opioid dependence with injectable extended-release naltrexone (XR-NTX): Who will respond? / E.V. Nunes, E. Krupitsky, W. Ling [et al.] // *J Addict Med*. – 2015. – Vol. 9. – P. 238-243.

348. Nutt, D.J. The dopamine theory of addiction: 40 years of highs and lows / D.J. Nutt, A. Lingford-Hughes, D. Erritzoe [et al.] // *Nat Rev Neurosci.* – 2015. – Vol. 16(5). – P. 305-312.
349. O'Brien, C. Naltrexone for probationers and parolees / C.P. O'Brien, J.W. Cornish // *J Subst Abuse Treat.* – 2006. – Vol. 31. – P. 107-111.
350. O'Brien, C.P. A learning model of addiction / C.P. O'Brien, A.R. Childress, A.T. McLellan [et al.] // In: O'Brien, C.P., Jaffe, J. (Eds.), *Addictive States.* Raven Press Ltd: New York. – 1992. – P. 157-177.
351. O'Brien, C.P. Efficacy and tolerability of long-acting injectable naltrexone for alcohol dependence / C.P. O'Brien // *Curr Psychiatry Rep.* – 2005. – Vol. 7(5). – P. 327-328.
352. O'Brien, C.P. Long-term opioid blockade and hedonic response: preliminary data from two open-label extension studies with extended-release naltrexone / C.P. O'Brien, D.R. Gastfriend, R.F. Forman [et al.] // *Am J Addictions.* – 2010. – Vol. 20. – P. 106-112.
353. O'Connor, A.B. Abuse liability measures for use in analgesic clinical trials in patients with pain: IMMPACT recommendations / C.P. O'Brien, A.B. O'Connor, D.C. Turk [et al.] // *Pain.* – 2013. – Vol. 154(11). – P. 2324-2334.
354. O'Connor, P.G. Pharmacological treatment of heroin-dependent patients. Review / P.G. O'Connor, D.A. Fiellin // *Annals of Internal Medicine.* – 2000. – Vol. 133. – P. 40-54.
355. O'Malley, S.S. Efficacy of extended-release naltrexone in alcohol-dependent patients who are abstinent before treatment / S.S. O'Malley, J.C. Garbutt, D.R. Gastfriend [et al.] // *J Clin Psychopharmacol.* – 2007. – Vol. 27. – P. 507-512.
356. O'Malley, S.S. Naltrexone and coping skills therapy for alcohol dependence: A controlled study / S.S. O'Malley, A. Jaffe, G. Chang [et al.] // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1992. – Vol. 49. – P. 881-887.
357. O'Malley, S.S. Naltrexone decreases craving and alcohol self-administration in alcohol-dependent subjects and activates the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis /

- S.S. O'Malley, S. Krishnan-Sarin, C. Farren [et al.] // *Psychopharmacology (Berl)*. – 2002. – Vol. 160. – P. 19-29.
358. Oliveto, A.H. Desipramine in opioid-dependent cocaine abusers maintained on methadone or buprenorphine / A.H. Oliveto, A. Feingold, R. Schottenfeld [et al.] // *Archives of General Psychiatry*. – 1999. – Vol.56. – P. 812-820.
359. Oroszi, G. OPRM1 Asn40Asp predicts response to naltrexone treatment: A haplotype based approach / G. Oroszi, R.F. Anton, S. O'Malley [et al.] // *Exp Clin Psychopharmacol*. – 2009. – Vol. 33(3). – P. 383-393.
360. Oslin, D.W. A functional polymorphism of the mu-opioid receptor gene is associated with naltrexone response in alcohol-dependent patients / D.W. Oslin, W. Berrettini, H.R. Kranzler [et al.] // *Neuropsychopharmacology*. – 2003. – Vol. 28. – P. 1546-1552.
361. Oslin, D.W. Naltrexone vs Placebo for the Treatment of Alcohol Dependence: A Randomized Clinical Trial / D.W. Oslin, S.H. Leong, K.G. Lynch [et al.] // *JAMA Psychiatry*. – 2015. – Vol. 72(5). – P. 430-437.
362. Overall, J.E. The brief psychiatric rating scale / J.E. Overall, Gorham D.R. // *Psychological Reports*. – 1962. – Vol. 10. – P. 799-812.
363. Pal, R. Impact of prospectively determined A118G polymorphism on treatment response to injectable naltrexone among methamphetamine-dependent patients: an open-label, pilot study / R. Pal, J.E. Mendelson, K. Flower [et al.] // *J Addict Med*. – 2015. – Vol. 9(2). – P. 130-135.
364. Paredes, U.M. Allele-specific transcriptional activity of the variable number of tandem repeats in 5' region of the DRD4 gene is stimulus specific in human neuronal cells./ U.M. Paredes, J.P. Quinn, U.M. D'Souza // *Genes Brain Behav*. – 2013. – Vol. 12(2). – P. 282-287.
365. Paterson, C. Effects of schizophrenia risk variation in the NRG1 gene on NRG1-IV splicing during fetal and early postnatal human neocortical development / C. Paterson, Y. Wang, J.E. Kleinman [et al.] // *Am J Psychiatry*. – 2014. – Vol. 171(9). – P. 979-989.

366. Pecoraro, A. 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.
367. Pecoraro, A. 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.
368. Pecoraro, A. 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.
369. Piazza, P.V. The role of stress in drug self-administration. / P.V. Piazza, M. Le Moal // *Trends in Pharmacological Sciences*. – 1998. – Vol. 19. – P.67-74.
370. Plichta, M.M. Amygdala habituation: a reliable fMRI phenotype / M.M. Plichta, O. Grimm, K. Morgen [et al.] // *Neuroimage*. – 2014. – Vol.103. – P. 383-390.
371. Presciuttini, S. Polymorphism of Opioid Receptors $\mu 1$ in Highly Hypnotizable Subjects / S. Presciuttini, M. Curcio, R. Sciarrino [et al.] // *Int J Clin Exp Hypn*. – 2018. – Vol. 66(1). – P. 106-118.
372. Preston, K.L. Improvement in naltrexone treatment compliance with contingency management / K.L. Preston, K. Silverman, A. Umbricht [et al.] // *Drug Alcohol Depend*. – 1999. – Vol. 54. – P. 127-135.
373. Ramchandani, V.A. A genetic determinant of the striatal dopamine response to alcohol in men / V.A. Ramchandani, J. Umhau, F.J. Pavon [et al.] // *Mol Psychiatry*. – 2011. – Vol.16. – P. 809-817.
374. Ravindranathan, A. Functional characterization of human variants of the mu opioid receptor gene / A. Ravindranathan, G. Joslyn, M. Robertson [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2009. – Vol. 106(26). – P. 10811-10816.
375. Ray, L.A. A polymorphism of the mu-opioid receptor gene (OPRM1) and sensitivity to the effects of alcohol in humans / L.A. Ray, K.E. Hutchison // *Alcohol Clin Exp Res*. – 2004. – Vol. 28. – P. 1789-1795.

376. Ray, L.A. Effects of naltrexone on alcohol sensitivity and genetic moderators of medication response: a double-blind placebo controlled study / L.A. Ray, K.E. Hutchison // *Arch Gen Psychiatry*. – 2007. – Vol. 64. – P. 1069-1077.
377. Ray, L.A. Interactive effects of OPRM1 and DAT1 genetic variation on subjective responses to alcohol / L.A. Ray, S. Bujarski, L.M. Squeglia [et al.] // *Alcohol Alcohol*. – 2014. – Vol. 49. – P. 261-270.
378. Ray, L.A. Pharmacogenetics of naltrexone in Asian-Americans: a randomized placebo-controlled laboratory study / L.A. Ray, S. Bujarski, P.F. Chin [et al.] // *Neuropsychopharmacology*. – 2012. – Vol. 37. – P. 445-455.
379. Ray, L.A. Subjective response to alcohol among alcohol-dependent individuals: effects of the μ -opioid receptor (OPRM1) gene and alcoholism severity / L.A. Ray, S. Bujarski, J. MacKillop [et al.] // *Alcohol Clin Exp Res*. – 2013. – Vol. 37 (Suppl 1). – P. E116-E124.
380. Reece, A.S. Comparative treatment and mortality correlates and adverse event profile of implant naltrexone and sublingual buprenorphine / A.S. Reece // *J Subst Abuse Treat*. – 2009. – Vol. 37. – P. 256-265.
381. Reece, A.S. Psychosocial and treatment correlates of opiate free success in a clinical review of a naltrexone implant program. / A.S. Reece // *Subst Abuse Treat Prev Policy*. – 2007. – Vol. 2. – P. 35.
382. Reece, AS. Epidemiologic and molecular pathophysiology of chronic opioid dependence and the place of naltrexone extended-release formulations in its clinical management / A.S. Reece // *Subst Abuse*. – 2012. – Vol. 6. – P. 115-133.
383. Revill, J. Causes of 10-year mortality in drug users within a UK GP drug addiction clinic / J. Revill // 9th Stapleford International Addiction Conference Athens. – 2008.
384. Robinson, T.E. Incentive-sensitization and addiction / T.E. Robinson, K.C. Berridge // *Addiction*. – 2001. – Vol. 9. – P. 103-114.
385. Rogers, G. Association of a duplicated repeat polymorphism in the 5'-untranslated region of the DRD4 gene with novelty seeking / G. Rogers, P. Joyce, R. Mulder [et al.] // *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. – 2004. – Vol. 126B (1). – P. 95-98.

386. Ross, S. The neurobiology of addictive disorders / S. Ross, E. Peselow // *Clinical Neuropharmacology*. – 2009. – Vol. 32(5). – P. 269-276
387. Roth, A. Naltrexone plus group therapy for the treatment of opiate-abusing health-care professionals / A. Roth, I. Hogan, C. Farren // *J Subst Abuse Treat*. – 1997. – Vol. 14. – P. 19-22.
388. Rothenberg, J.L. Behavioral naltrexone therapy: an integrated treatment for opiate dependence / J.L. Rothenberg, M.A. Sullivan, S.H. Church [et al.] // *J Subst Abuse Treat*. – 2002. – Vol. 23. – P. 351-360.
389. Rothwell, P.M. External validity of randomised controlled trials: —To whom do the results of this trial apply? / P.M. Rothwell // *Lancet*. – 2005. – Vol. 365. – P. 82-93.
390. Sajid, A. Prescription drug monitoring program data tracking of opioid addiction treatment outcomes in integrated dual diagnosis care involving injectable naltrexone / A. Sajid, A. Whiteman, R.L. Bell [et al.] // *Am J Addict*. – 2016. – Vol. 25. – P. 557-564.
391. Sarang, A. Prisons as a source of tuberculosis in Russia / A. Sarang, L. Platt, I. Vyshemirskaya [et al.] // *Int J Prison Health*. – 2016. – Vol. 12(1). – P. 45-56.
392. Schmid, B. The interaction between the dopamine transporter gene and age at onset in relation to tobacco and alcohol use among 19-year-olds / B. Schmid, D. Blomeyer, K. Becker [et al.] // *Addict Biol*. – 2009. – Vol. 14(4). – P. 489-499.
393. Schottenfeld, R. Methadone versus buprenorphine with contingency management or performance feedback for cocaine and opioid dependence / R. Schottenfeld, M. Chawarski, J. Pakes [et al.] // *American Journal of Psychiatry*. – 2005. – Vol. 162. – P. 340-349.
394. Schuckit, M.A. Treatment of opioid-use disorders. / M.A. Schuckit // *N Engl J Med*. – 2016. – Vol. 375. – P. 357-368.
395. Schwantes-An, T.H. Association of the OPRM1 variant rs1799971 (A118G) with non-specific liability to substance dependence in a collaborative de novo meta-analysis of European-ancestry cohorts / T.H. Schwantes-An, J. Zhang, L.S. Chen [et al.] // *Behav Genet*. – 2016. – Vol. 46(2). – P. 151-169.

396. Setiawan, E. The effect of naltrexone on alcohol's stimulant properties and self-administration behavior in social drinkers: influence of gender and genotype // E. Setiawan, R.O. Pihl, S.M. Cox [et al.] // *Alcohol Clin Exp Res.* – 2011. – Vol. 35. – P. 1134-1141.
397. Shalev, U. Time dependent changes in extinction behavior and stress-induced reinstatement of drug seeking following withdrawal from heroin in rats / U. Shalev, M. Morales, B.T. Hope [et al.] // *Psychopharmacology (Berl.)* – 2001. – Vol. 156. – P. 98-107.
398. Shao, C. Dopamine D4 receptor polymorphism modulates cue-elicited heroin craving in Chinese / C. Shao, Y. Li, K. Jiang [et al.] // *Psychopharmacol (Berl.)*. – 2006. – Vol. 186. – P. 185-190.
399. Sharma B. Opioid Use Disorders / B. Sharma, A. Bruner, G. Barnett [et al.] // *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* – 2016. – N. 25(3). – P. 473-487.
400. Shen, C. Association of the late cornified envelope-3 genes with psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review / C. Shen, J. Gao, X. Yin [et al.] // *Genet Genomics.* – 2015. – Vol. 42(2). – P. 49-56.
401. Shippenberg, T.S. The neurobiology of opiate reinforcement / T.S. Shippenberg, Elmer GI. // *Crit Rev Neurobiol.* – 1998. – Vol. 12(4). – P. 267-303.
402. Silverman, K. The therapeutic utility of employment in treating drug addiction: Science to application. / K. Silverman, A.F. Holtyn, R. Morrison // *Transl Issues in Psychol Sci.* – 2016. – Vol. 2. – P. 203-212.
403. Simpson, D.D. Program diversity and treatment retention rates in the drug abuse treatment outcome study (DATOS) / D.D. Simpson, G.W. Joe, K.M. Broome [et al.] // *Psychology of Add Behav.* – 1997. – Vol. 11. – P. 279-293.
404. Simpson, S.H. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality / S.H. Simpson, D.T. Eurich, S.R. Majumdar [et al.] // *BMJ.* – 2006. – Vol. 1; 333(7557). – P 5.
405. Sinha, R. Effects of lofexidine on stress-induced and cue-induced opioid craving and opioid abstinence rates: preliminary findings / R. Sinha, A. Kimmerling, C. Doebrick [et al.] // *Psychopharmacology (Berl.)*. – 2007. – Vol. 190(4). – P. 569-574.

406. Sinha, R. How does stress increase risk of drug abuse and relapse? / R. Sinha // *Psychopharmacology*. – 2001. – Vol. 158. – P. 343-359.
407. Smith, S.M. Analgesic, Anesthetic, and Addiction Clinical Trials, Translations, Innovations, Opportunities, and Networks (ACTTION) public-private partnership. Classification and definition of misuse, abuse, and related events in clinical trials: ACTTION systematic review and recommendations / S.M. Smith, R.C. Dart, N.P. Katz [et al.] // *Pain*. – 2013. – Vol.1 54(11). – P. 2287-2796.
408. Sobell, L.C. Timeline follow-back: a technique for assessing self-reported alcohol consumption. / L.C. Sobell, M.B. Sobell // In: *Measuring Alcohol Consumption*, Eds. Litten R, Allen J. Human Press. – 1992.
409. Sofuoglu, M. Cognitive enhancement as a treatment for drug addictions / M. Sofuoglu, E.E. DeVito, A.J. Waters [et al.] // *Neuropharmacology*. – 2013. – Vol. 64. – P. 452-463
410. Sordo, L. Mortality risk during and after opioid substitution treatment: Systematic review and meta-analysis of cohort studies. / L. Sordo, G. Barrio, M.J. Bravo [et al.] // *BMJ*. – 2017. – Vol. 357. – P. j1550.
411. Spielberger, C.D. The nature and treatment of test anxiety. *Emotion and Anxiety: New concepts, methods and applications* / C.D. Spielberger, W.D. Anton, J. Bedell // In: Zuckerman, M. & Spielberger, C.D. (Eds.). Hillsdale, N.J.: Erlbaum. – 1976.
412. Springer, S.A. Correlates of retention on extended-release naltrexone among persons living with HIV infection transitioning to the community from the criminal justice system / S.A. Springer, S. Brown, A. Di Paola // *Drug Alcohol Depend.* – 2015. – Vol. 157. – P. 158-165.
413. Stein, M.D. Linkage to primary care for persons first receiving injectable naltrexone during inpatient opioid detoxification / M.D. Stein, M.M. Risi, G.L. Bailey [et al.] // *J Subst Abuse Treat.* – 2016. – Vol. 64. – P. 44-46.
414. Strain, E.C. Moderate- vs high-dose methadone in the treatment of opioid dependence: a randomized trial / E.C. Strain, G.E. Bigelow, I.A. Liebson [et al.] // *JAMA*. – 1999. – Vol. 281. – P. 1000-1005.

415. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Federal guidelines for opioid treatment programs. – HHS Publication No. (SMA) PEP15-FEDGUIDEOTP. – Rockville, MD. – 2015.
416. Sullivan, M. Management of relapse in naltrexone maintenance for heroin dependence / M. Sullivan, Garawi F., Bisaga A. [et al.] // *Drug Alcohol Depend.* – 2007. – Vol. 91. – P. 289-292.
417. Sullivan, M.A. Long-acting injectable naltrexone induction: A randomized trial of outpatient opioid detoxification with naltrexone versus buprenorphine. / M.A. Sullivan, A. Bisaga, M. Pavlicova [et al.] // *Am J Psychiatry.* – 2017. – Vol. 174. – P. 459-467.
418. Syed, Y.Y. Extended-release intramuscular naltrexone (Vivitrol®): A review of its use in the prevention of relapse to opioid dependence in detoxified patients / Y.Y. Syed, G.M. Keating // *CNS Drugs.* – 2013. – Vol. 27. – P. 851-861.
419. Tait, R.G. Mortality in heroin users 3 years after naltrexone implant or methadone maintenance treatment / R.G. Tait, Ngo H.T.T., Hulse G.H. // *J Subst Abuse Treat.* – 2008. – Vol. 35. – P. 116-124.
420. Tamhane, A.C. A comparison of procedures for multiple comparisons of means with unequal variances / A.C. Tamhane // *Journal of the American Statistical Association.* – 1979. – Vol. 74. – P. 471-480.
421. Tan, E.C. Mu opioid receptor gene polymorphisms and heroin dependence in Asian populations / E.C. Tan, C.H. Tan, U. Karupathivan [et al.] // *Neuroreport.* – 2003. – Vol. 14. – P. 569-572.
422. Tanum, L. The effectiveness of injectable extended-release naltrexone vs daily buprenorphine-naloxone for opioid dependence: A randomized clinical noninferiority trial / L. Tanum, K.K. Solli, J.Š. Benth [et al.] // *JAMA Psychiatry.* – 2017. – N. 74(12). – P. 1197-1205.
423. Tejada, H.A. The dynorphin/kappa-opioid receptor system and its role in psychiatric disorders / H.A. Tejada, T.S. Shippenberg, R. Henriksson // *Cell Mol Life Sci.* – 2012. – Vol. 69. – P. 857-896.

424. The Paris Pact Initiative. Illicit drug trends in the Russian Federation / The Paris Pact Initiative // United Nations Office on Drugs and Crime Regional Office for Central Asia: Moscow, April 2008. – Электронный ресурс: http://www.unodc.org/documents/regional/centralasia/Illicit%20Drug%20Trends%20Report_Russia.pdf.
425. Tidey, J.W. Moderators of Naltrexone's Effects on Drinking, Urge, and Alcohol Effects in Non-Treatment-Seeking Heavy Drinkers in the Natural Environment. / J.W. Tidey, P.M. Monti, D.J. Rohsenow [et al.] // Alcoholism: Clinical and Experimental Research. – 2008. – Vol. 32. – P. 58-66.
426. Tiffany, S.T. The development and initial validation of a questionnaire on smoking urges / S.T. Tiffany, D.J. Drobes // British Journal of Addiction. – 1991. – Vol.86. – P. 1467-1476.
427. Tiihonen, J. Naltrexone implant for the treatment of polydrug dependence: a randomized controlled trial / J. Tiihonen, E. Krupitsky, E. Verbitskaya [et al.] // Am. J. Psychiatry. – 2012. – Vol. 169, No.5. – P. 531-536.
428. Tomek, S.E. NMDA receptor modulators in the treatment of drug addiction / S.E. Tomek, A.L. Lacrosse, N.E. Nemirovsky [et al.] // Pharmaceuticals (Basel, Switzerland). – 2013. – Vol. 6. – P. 251-268.
429. Trigo, J.M. The endogenous opioid system: A common substrate in drug addiction / J.M. Trigo, E. Martin-García, F. Berrendero [et al.] // Drug and Alcohol Dependence. – 2010. – Vol. 108 – P.183-194.
430. Tsuang, M.T. Co-occurrence of abuse of different drugs in men. / M.T. Tsuang, M.J. Lyons, J.M. Meyer [et al.] // Arch Gen Psychiatry. – 1998. – Vol. 55(11). – P. 967-972.
431. UNODC. World Drug Report / UNODC // United Nations Publication, New York, USA. – 2017. – [Электронный ресурс] http://www.unodc.org/documents/wdr/WDR_2010/World_Drug_Report_2017_lo-res.pdf.
432. Unterwald, E.M. Repeated cocaine administration upregulates kappa and mu, but not delta, opioid receptors / E.M. Unterwald, J.M. Rubinfeld, M.J. Kreek // Neuroreport. – 1994. – Vol. 5. – P. 1613-1616.

433. Van den Oever, M.C. Prefrontal cortex AMPA receptor plasticity is crucial for cue-induced relapse to heroin-seeking / M.C. Van den Oever, N.A. Goriounova, K.W. Li [et al.] // *Nat Neurosci.* – 2008. – Vol. 11(9). – P. 1053-1058.
434. Van den Wildenberg, E. Polymorphisms of the dopamine D4 receptor gene (DRD4 VNTR) and cannabinoid CB1 receptor gene (CNR1) are not strongly related to cue-reactivity after alcohol exposure / E. Van den Wildenberg, R.G. Janssen, K.E. Hutchison [et al.] // *Addict. Biol.* – 2007. – Vol. 12. – P. 210-220.
435. Van der Waerden, B.L. Order tests for the two-sample problem / B.L. Van der Waerden // *Proc K Ned Akad Wet A.* – 1953. – Vol. 564. – P. 303-316.
436. Van Tol, H.H. Multiple dopamine D4 receptor variants in the human population / H.H. Van Tol, C.M. Wu, H.C. Guan [et al.] // *Nature.* – 1992. – Vol. 358. – P. 149-152.
437. Vereby, K. Naltrexone disposition metabolism and effects after acute and chronic dosing / K. Vereby, J. Volavka, S.J. Munt [et al.] // *Clin Pharm and Therapeutics.* – 1976. – Vol. 120. – P. 315-328.
438. Vereczkei, A. Multivariate analysis of dopaminergic gene variants as risk factors of heroin dependence / A. Vereczkei, Z. Demetrovics, A. Szekely [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8(6). – e66592.
439. Verheul, R. A three-pathway psychobiological model of craving for alcohol. / R. Verheul, W. Van den Brink, P. Geerlings // *Alcohol and Alcoholism.* – 1999. – Vol. 34. – P. 197-222.
440. Villafranca, S.W. Predictors of retention in methadone programs: a signal detection analysis / S.W. Villafranca, J.D. McKellar, J.A. Trafton [et al.] // *Drug Alcohol Depend.* – 2006. – Vol. 83. – P. 218-224.
441. Vo, H.T. Relapse prevention medications in community treatment for young adults with opioid addiction / H.T. Vo, E. Robbins, M. Westwood [et al.] // *Subst Abus.* – 2016. – Vol. 37. – P. 392-397.
442. Volkow, N.D. Drugs and alcohol: Treating and preventing abuse, addiction and their medical consequences / N.D. Volkow, T.K. Li // *Pharmacol Ther.* – 2005. – Vol. 108. – P. 3-17.

443. Volpicelli, J.R. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence / J.R. Volpicelli, A.I. Alterman, M. Hayashida [et al.] // *Arch Gen Psychiatry*. – 1992. – Vol. 49(11). – P. 876-880.
444. Volpicelli, R.G. Sustained-release naltrexone formulations for the treatment of alcohol and opioid dependence / R.G. Volpicelli, M. Fenton // *Future Neurol*. – 2006. – Vol. 1. – P. 389-398.
445. Vowles, K.E. Rates of opioid misuse, abuse, and addiction in chronic pain: a systematic review and data synthesis / K.E Vowles, M.L. McEntee, P.E. Julnes [et al.] // *Pain*. – 2015. – Vol. 156(4). – P. 569-580.
446. Wakeman, S.E. Attitudes, practices, and preparedness to care for patients with substance use disorder: Results from a survey of general internists / S.E. Wakeman, G. Pham-Kanter, K. Donelan // *Subst Abus*. – 2016. – Vol. 37. – P. 635-641.
447. Waldhoer, M. Opioid receptors. / M. Waldhoer, S.E. Bartlett, J.L. Whistler // *Annu Rev Biochem*. – 2004. – Vol. 73. – P. 953-990.
448. Walley, A.Y. 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.
449. Walley, A.Y. 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.
450. Walter, N.T. A genetic contribution to cooperation: dopamine-relevant genes are associated with social facilitation // N.T. Walter, S.A. Markett, C. Montag [et al.] // *Soc Neurosci*. – 2011. – Vol. 6(3). – P. 289-301.
451. Wang, A. Neural correlates of adherence to extended-release naltrexone pharmacotherapy in heroin dependence. / A. Wang, I. Elman, S. Lowen [et al.] // *Transl Psychiatry*. – 2015. – Vol. 5. – P. e531.
452. Wang, S-C. Genetic polymorphisms in the opioid receptor mu1 gene are associated with changes in libido and insomnia in methadone maintenance patients. / S-

- C. Wang, H-H. Tsou, C-H. Chen [et al.] // *European Neuropsychopharmacology*. – 2012. – Vol. 22. – P. 695-703.
453. Wang, S-C. The Association of Genetic Polymorphisms in the k-Opioid Receptor 1 Gene with Body Weight, Alcohol Use, and Withdrawal Symptoms in Patients with Methadone Maintenance. / S-C. Wang, H-H. Tsou, R-H. Chung [et al.] // *Journal of clinical psychopharmacology*. – 2014. – Vol. 34. – P. 205-211.
454. Ware, J.E. How to score version two of the SF-36 Health Survey / J.E. Ware, M. Kosinski, J.E. Dewey // Lincoln, RI: QualityMetric. – 2000.
455. Washton, A.M. Naltrexone in addicted business executives and physicians / A.M. Washton, A.C. Pottash, M.S. Gold // *J Clin Psychiatry*. – 1984. – N 45. – P. 39-41.
456. Webster, L.R. Impact of intravenous naltrexone on intravenous morphine-induced high, drug liking, and euphoric effects in experienced, nondependent male opioid users / L.R. Webster, F.K. Johnson, J. Stauffer [et al.] // *Drugs R D*. – 2011. – Vol. 11(3) – P. 259-275.
457. Wells, G. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses / G. Wells, B. Shea, D. O'Connell [et al.] // – 2009. – Электронный ресурс: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.htm
458. Wilcox, H.C. Association of alcohol and drug use disorders and completed suicide: an empirical review of cohort studies / H.C. Wilcox, K.R. Conner, E.D. Caine // *Drug Alcohol Depend*. – 2004. – Vol. 76S. – P.11-19.
459. Wilkerson, R.G. The opioid epidemic in the United States / R.G. Wilkerson, H.K. Kim, T.A. Windsor [et al.] // *Emerg Med Clin N Am*. – 2016. – Vol. 34(2). – P. e1-e23.
460. Williams, A.R. Long-term follow-up study of community-based patients receiving XR-NTX for opioid use disorders. / A.R. Williams, V. Barbieri, K. Mishlen [et al.] // *Am J Addict*. – 2017. – Vol. 26. – P. 319-325.
461. Wise, R.A. The Development and Maintenance of Drug Addiction / R.A. Wise, G.F. Koob // *Neuropsychopharmacology*. – 2014. – Vol. 39(2). – P. 254-262.

462. Wise, R.A. The role of reward pathways in the development of drug dependence / R.A. Wise // *Pharmacol Ther.* – 1987. – Vol. 35(1-2). – P. 227-263.
463. World Health Organization. WHO model list of essential medicines. – 2015. – Электронный ресурс: http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/EML2015_8-May-15.pdf
464. Xie, X. Positive association between--1021TT genotype of dopamine beta hydroxylase gene and progressive behavior of injection heroin users. / X. Xie, L. Xu, H.Liu [et al.] // *Neurosci Lett.* – 2013. – Vol. 541. – P. 258-262.
465. Xu, K. Avariant on the kappa opioid receptor gene (OPRK1) is associated with stress response and related drug craving, limbic brain activation and cocaine relapse risk / K. Xu, D. Seo, C. Hodgkinson [et al.] // *Translational psychiatry.* – 2013. – Vol. 3. – P. e292.
466. Xuei, X. Association of the kappa-opioid system with alcohol dependence / X. Xuei, D. Dick, L. Flury-Wetherill [et al.] // *Mol Psychiatry.* – 2006. – Vol. 11. – P. 1016-1024.
467. Zhang, D. Effect of mu-opioid receptor gene polymorphisms on heroin-induced subjective responses in a Chinese population / D. Zhang, C. Shao, M. Shao [et al.] // *Biol. Psychiatry.* – 2007. – Vol. 61. – P. 1244-1251.
468. Zhang, H. The OPRD1 and OPRK1 loci in alcohol or drug dependence: OPRD1 variation modulates substance dependence risk / H. Zhang, H.R. Kranzler, B.Z. Yang [et al.] // *Mol. Psychiatry.* – 2008. – Vol. 13. – P. 531-543.
469. Zhang, Y. Allelic expression imbalance of human mu opioid receptor (OPRM1) caused by variant A118G / Y. Zhang, D. Wang, A.D. Johnson [et al.] // *J Biol Chem.* – 2005. – Vol. 280(38). – P. 32618-32624.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Инструкции

1. Не оставляйте незаполненных полей. Используйте где необходимо: X - ответ на вопрос не получен; N - вопрос неуместен. Используйте не более одного буквенного кода для одного вопроса.
2. Вопросы, номера которых обведены в кружок, следует задавать при повторном исследовании. Вопросы, отмеченные звездочкой, предназначены для многократного предъявления и при повторном исследовании должны быть перефразированы (см. Руководство).
3. После каждого раздела выделено свободное пространство для дополнительных комментариев.

Индекс тяжести зависимости

Рейтинг тяжести представляет оценку необходимости помощи пациенту по конкретной проблеме, которую дает опрашивающий. Диапазон шкалы от 0 (нет необходимости) до 9 (необходима помощь для вмешательства в ситуации, угрожающей жизни). Рейтинг основан на данных анамнеза по данной проблеме, текущем состоянии и субъективной оценке потребности в помощи.

NB: При первом заполнении данного опросника под фразой «последние 30 дней» понимаются последние 30 дней до начала детоксикации; при последующих заполнениях опросника в период

ремиссии имеются в виду последние 30 календарных дней.

Пятое издание

Шкала для пациентов:

- 0 - Нет вообще (абсолютно)
- 1 - Слабо, незначительно, немного
- 2 - Умеренно
- 3 - Значительно
- 4 - Очень сильно, много

1. Общая информация

G1. № ПАЦИЕНТА

G4. ДАТА ПОСТУПЛЕНИЯ (ВКЛЮЧЕНИЯ В ИССЛЕДОВАНИЕ)

G5. ДАТА СОБЕСЕДОВАНИЯ

G6. НАЧАЛО :

G7. ОКОНЧАНИЕ :

G8. КАТЕГОРИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ:
 1 - первичное
 2 - повторное

G9. КОД ТИПА ОБЩЕНИЯ
 1 - личный контакт
 2 - по телефону

G10. ПОЛ
 1 - мужской
 2 - женский

G11. НОМЕР КОДА ИНТЕРВЬЮЕРА

G12. ОСОБЫЕ ПОМЕТКИ
 1 - Пациент прекратил собеседование
 2 - Пациент отказался от собеседования
 3 - Пациент не способен отвечать на вопросы

ФИО _____

АДРЕС _____

КОНТАКТНЫЕ ТЕЛЕФОНЫ И ФИО РОДСТВЕННИКОВ:

G13. КОД СУБЪЕКТА ФЕДЕРАЦИИ

G14. Как долго Вы живете по этому адресу? Лет Месяц

G15. Являетесь ли Вы или Ваша семья собственниками жилья?
 0 - Нет
 1 - Да

G16. ДАТА РОЖДЕНИЯ (дата/месяц /год)

G17. НАЦИОНАЛЬНОСТЬ (группа)
 1 - Славянская
 2 - Кавказская
 3 - Азиатская
 4 - Семитская
 5 - Другое

G18. РЕЛИГИОЗНАЯ ПРИНАДЛЕЖНОСТЬ

- 1 - Православие
- 2 - Католицизм / Протестантизм
- 3 - Иудаизм
- 4 - Ислам
- 5 - Другая религия
- 6 - Атеист

G19. Находились ли Вы в условиях, ограничивающих личную свободу, за последние 30 дней?

- 1 - Нет
- 2 - Тюрьма
- 3 - Госпитализация для лечения алкоголизма или наркомании
- 4 - Госпитализация из-за проблем с физическим здоровьем
- 5 - Госпитализация для психиатрического лечения
- 6 - Другое _____

G20. В течение скольких дней?

ПРОФИЛЬ ТЯЖЕСТИ ЗАВИСИМОСТИ

9									
8									
7									
6									
5									
4									
3									
2									
1									
0									
П	М	Р	А	Н	З	С	П		
Р	Е	А	Л	А	А	Е	С		
О	Д	Б	К	Р	К	М	И		
Б	И	О	О	К	О	Б	Х		
Л	Ц	Т	Г	Г	О	Я	И		
Е	И	А	О	Л	И	О	К		
М	Н		Л	И	И	Б	А		
Ы	С		Ь	К	И	Щ			
	К					Е			
	И					С			
	Е					Т			
						В			
						О			

2. Медицинский статус

M1. Сколько раз в жизни Вы были госпитализированы из-за медицинских проблем? (включая передозировки наркотиков и другие осложнения наркомании, но исключая детоксикацию)

M2. Как давно была последняя госпитализация из-за проблем с физическим здоровьем?
Годы Месяц

M3. Есть ли у Вас какие-либо хронические заболевания, которые постоянно влияют на Вашу жизнь (не включать наркологические и психические)?
0 - Нет
1 - Да _____ (уточните)

M4. Принимаете ли Вы регулярно какие-либо лекарства, выписанные врачом для лечения проблем с физическим здоровьем?
0 - Нет 1 - Да

M5. Получаете ли Вы пенсию по инвалидности? (исключая психиатрическую патологию)
0 - Нет
1 - Да _____ (уточните)

M6*. На протяжении последних 30 дней сколько дней Вы испытывали проблемы с физическим здоровьем?

ДЛЯ ОТВЕТОВ НА ВОПРОСЫ M7 И M8 ПАЦИЕНТУ СЛЕДУЕТ ВОСПОЛЬЗОВАТЬСЯ ШКАЛОЙ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ

M7*. За последние 30 дней насколько озабочены или обеспокоены Вы были этими проблемами со здоровьем?

M8*. Насколько важно для Вас сейчас лечение этих проблем со здоровьем?

ОЦЕНКА ПРОВОДЯЩЕГО ОПРОС

M9. Каков Ваш рейтинг необходимости медицинской помощи пациенту

ОЦЕНКА ДОСТОВЕРНОСТИ СОБРАННОЙ ИНФОРМАЦИИ

Искажена ли значительно собранная информация:

M10. Ложными данными, сообщенными пациентом?
0 - Нет 1 - Да

M11. Неспособностью пациента понимать?
0 - Нет 1 - Да

Комментарии

3. Работа / средства к существованию

E1 - Образование (включая среднюю школу) Лет Месяц

E2 - Стажировка или специальные курсы Месяц

E3 - Есть ли у Вас профессиональные навыки?
0 - Нет
1 - Да _____ (уточните)

E4* - Есть ли у Вас действительное водительское удостоверение?
0 - Нет 1 - Да

E5* - Есть ли у Вас автомобиль, которым Вы можете пользоваться? (Ответ "Нет", если нет водительских прав)
0 - Нет 1 - Да

E6 - Как долго Вы проработали на последнем месте работы с полным рабочим днем (включать только законный вид деятельности независимо от уплаты налогов) Лет Месяц

E7 - Обычный (или последний) род занятий (воспользуйтесь прилагаемой шкалой от 1 до 7).
_____ (уточните в деталях)

E8 - Помогает ли кто-либо Вам материально (любым образом)?
0 - Нет 1 - Да

E9 - (Только если ответ на вопрос № 8 был "Да")
Является ли эта помощь Вашим основным источником средств к существованию?
0 - Нет 1 - Да

E10 - Наиболее характерный тип работы за последние 3 года:

- 1 - полный рабочий день (40 часов в неделю)
- 2 - неполный рабочий день (регулярно, почасовая оплата)
- 3 - неполный рабочий день (нерегулярно, от случая к случаю)
- 4 - студент
- 5 - военнослужащий
- 6 - пенсионер или инвалид
- 7 - безработный
- 8 - в заключении или больнице

E11* - За последние 30 дней сколько у Вас было оплачиваемых рабочих дней, включая частичную и полную занятость и включая неофициальный доход (но не включая незаконную деятельность)

Сколько денег Вы получили за последние 30 дней от нижеприведенных источников (в \$)?

E12* - Работа (чистыми, после вычета налогов)

E13 - Пособие по безработице

E14 - Пенсия по инвалидности (или другие формы выплат от государства)

E15 - Пенсия по возрасту, выслуге лет, выплаты социального страхования

E16 - Супруг(а), семья, друзья (деньги на личные нужды)

E17 - Неофициальный доход

E18 - Сколько у Вас иждивенцев (людей, которым Вы обеспечиваете пищу, кров и т.д.)?

E19 - За последние 30 дней сколько дней Вы испытывали проблемы с трудоустройством?

ДЛЯ ОТВЕТОВ НА ВОПРОСЫ E20 И E21 ПАЦИЕНТУ СЛЕДУЕТ ВОСПОЛЬЗОВАТЬСЯ ШКАЛОЙ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ

E20 - За последние 30 дней насколько озабочены Вы были проблемами с трудоустройством?

E21 - Насколько важно для Вас сейчас получение консультаций, помощи по поводу этих проблем с трудоустройством?

ОЦЕНКА ПРОВОДЯЩЕГО ОПРОСА

E22 - Каков Ваш рейтинг необходимости консультирования пациента по вопросам занятости

ОЦЕНКА ДОСТОВЕРНОСТИ СОБРАННОЙ ИНФОРМАЦИИ

Искажена ли значительно собранная информация:

E23 - Ложными данными, сообщенными пациентом?
0 - Нет 1 - Да

E24 - Неспособностью пациента понимать?
0 - Нет 1 - Да

Комментарии

4. Употребление алкоголя / наркотиков

	За посл. 30 дней	За всю жизнь Го- ды	Путь введения		
D1* - Алкоголь - в любых количествах	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Путь введения: 1 - пероральный, 2 - интраназальный, 3 - курение, 4 - внутривенная инъекция, 5 - внутривенная инъекция	
D2* - Алкоголь - до состояния опьянения	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	D14 - Какой наркотик доставляет больше всего проблем?	<input type="text"/>
D3 - Героин	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Введите код (см. выше) или: 00 - нет проблем, 15 - Алкоголь и наркотик (двойная зависимость), 16 - Несколько веществ (полизависимость): <i>спросите пациента, если выбор затруднителен</i>	<input type="text"/>
D4 - Метадон	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	D15 - Насколько длительной была Ваша последняя попытка добровольного воздержания от этого наркотика	<input type="text"/>
D5 - Другие опиаты / анальгетики	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	(в месяцах)?	<input type="text"/>
D6 - Барбитураты	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	D16 - Как давно закончился этот период воздержания (в месяцах)?	<input type="text"/>
D7 - Другие седативные / снотворные транквилизаторы	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	(00 - все еще воздерживается)	<input type="text"/>
D8 - Кокаин	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Сколько раз у Вас была:	<input type="text"/>
D9 - Амфетамины / Эфедрон / Другие стимуляторы	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	D17 - белая горячка (алкогольный абстинентный синдром)	<input type="text"/>
D10 - Марихуана	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	D18 - передозировка наркотиков	<input type="text"/>
D11 - Галлюциногены	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Сколько раз в Вашей жизни Вас лечили от:	<input type="text"/>
D12 - Ингалянты (растворители)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	D19. алкоголизма	<input type="text"/>
D13 - Более чем одно вещество в день (включая алкоголь)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	D20. наркомании	<input type="text"/>
Внимание: см. Руководство для примеров представителей каждого класса наркотиков				Сколько раз лечение ограничивалось детоксикацией?	<input type="text"/>
				D21. от алкоголя	<input type="text"/>
				D22. наркотиков	<input type="text"/>
				Сколько денег примерно Вы потратили за последние 30 дней (в \$)?	<input type="text"/>
				D23*. на алкоголь	<input type="text"/>
				D24 на наркотики	<input type="text"/>
				D25 - За последние 30 дней сколько дней Вы получали лечение от алкоголизма или наркомании не в амбулаторных условиях (включая общества анонимных алкоголиков и наркоманов)?	<input type="text"/>
				За последние 30 дней сколько дней Вы испытывали проблемы, связанные с:	<input type="text"/>
				D26*. алкоголем	<input type="text"/>
				D27 наркотиками	<input type="text"/>
				<i>ДЛЯ ОТВЕТОВ НА ВОПРОСЫ D28 - D31 ПАЦИЕНТУ СЛЕДУЕТ ВОСПОЛЬЗОВАТЬСЯ ШКАЛОЙ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ</i>	
				За последние 30 дней насколько озабочены или задеты Вы были этими проблемами, связанными с:	<input type="text"/>
				D28*. алкоголем	<input type="text"/>
				D29 - наркотиками	<input type="text"/>
				Насколько важно для Вас сейчас лечение этих проблем, связанных с:	<input type="text"/>
				D30* алкоголем	<input type="text"/>
				D31- наркотиками	<input type="text"/>
				ОЦЕНКА ПРОВОДЯЩЕГО ОПРОС	
				Каков Ваш рейтинг необходимости лечения пациента в связи с проблемами, связанными с:	<input type="text"/>
				D32 алкоголем	<input type="text"/>
				D33 наркотиками	<input type="text"/>
				ОЦЕНКА ДОСТОВЕРНОСТИ СОБРАННОЙ ИНФОРМАЦИИ	
				Искажена ли значительно собранная информация:	<input type="text"/>
				D34 - Ложными данными, сообщенными пациентом?	<input type="text"/>
				0 - Нет, 1 - Да	<input type="text"/>
				D35 - Неспособностью пациента понимать?	<input type="text"/>

Комментарии

5. Юридические аспекты

- L1. Была ли настоящая госпитализация рекомендована судом (или инспектором по условным осуждениям)?
- 0 - Нет 1 - Да
- L2. Осуждены ли Вы условно или находитесь на испытательном сроке?
- 0 - Нет 1 - Да
- Сколько раз в Вашей жизни Вас арестовывали и Вам предъявляли обвинение в:
- L3*. Мелком воровстве (в магазине) / хулиганстве
- L4*. Нарушении испытательного срока / требований условного осуждения (досрочного освобождения)
- L5*. Хранении / распространении наркотиков
- L6*. Подделке денег
- L7*. Незаконном хранении оружия
- L8*. Краже со взломом, воровстве
- L9*. Грабеже
- L10*. Разбойном нападении
- L11*. Поджоге
- L12*. Изнасиловании
- L13*. Убийстве
- L14*. Проституции
- L15*. Неуважении к суду
- L16*. Другое
- L17*. Сколько раз эти обвинения привели к осуждению?

- Сколько раз Вам предъявляли обвинение в:
- L18*. Нарушении общественного порядка, бродяжничестве, пьянстве в общественных местах
- L19*. Нахождении за рулем в состоянии опьянения
- L20*. Нарушении правил дорожного движения (неосторожная езда, превышение скорости, вождение без прав и др.)
- L21*. Сколько месяцев Вы провели в заключении за всю жизнь (макс. - 99)?
- L22. Насколько длительным было Ваше последнее заключение?
- L23. За что Вы были осуждены в последний раз? (используйте коды L3-L16, L18-L20; если несколько обвинений, выберите наиболее тяжкое)
- L24*. Находитесь ли Вы в данный момент под следствием, ожидаете ли приговора или находитесь в заключении?
- 0 - Нет 1 - Да
- L25*. По какому обвинению? (если несколько обвинений, выберите наиболее тяжкое; используйте те же коды, что и в L23).
- L26*. За последние 30 дней сколько дней Вы провели в заключении или в следственном изоляторе?

- L27*. За последние 30 дней сколько дней Вы занимались нелегальными видами деятельности?
- ДЛЯ ОТВЕТОВ НА ВОПРОСЫ 28 И 29 ПАЦИЕНТУ СЛЕДУЕТ ВОСПОЛЬЗОВАТЬСЯ ШКАЛОЙ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ*
- L28*. Насколько серьезны на Ваш взгляд, на данный момент Ваши проблемы с законом? (исключая гражданские иски)
- L29*. Насколько важно для Вас сейчас получение консультаций или помощи по поводу этих проблем с законом?

ОЦЕНКА ПРОВОДЯЩЕГО ОПРОС

- L30 - Каков Ваш рейтинг необходимости консультирования и помощи пациенту по юридическим проблемам

ОЦЕНКА ДОСТОВЕРНОСТИ СОБРАННОЙ ИНФОРМАЦИИ

- Искажена ли значительно собранная информация:
- L31* - Ложными данными, сообщенными пациентом?
- 0 - Нет, 1 - Да
- L32* - Неспособностью пациента понимать?
- 0 - Нет, 1 - Да

Комментарии

6. Семейный анамнез

Были ли у кого-либо из Ваших родственников проблемы с злоупотреблением алкоголем, наркотиками или состоянием психики, которые побуждали их или должны были заставить обратиться за медицинской помощью?

По линии матери				По линии отца				Братья и сестры			
								Алк Нарк Псих			
Н1. Бабушка	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Н6. Бабушка	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Н11. Брат	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Н2. Дедушка	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Н7. Дедушка	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Н12. Сестра	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Н3. Мать	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Н8. Мать	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
Н4. Тетя	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Н9. Тетя	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
Н5. Дядя	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Н10. Дядя	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				

Указания: Поместите «0» в соответствующую категорию, где определенный ответ НЕТ для всех родственников по данной линии; «1» - там, где определенный ответ ДА для любого из родственников по данной линии; «X» - там, где ответ неопределенный или «Я не знаю» и «N», где нет родственников по данной линии. Укажите родственника с наибольшими проблемами, если имеется несколько родственников по данной линии

7. Семья и социальные связи

F1 - Семейное положение

- 1 - женат
- 2 - повторно женат
- 3 - вдова (вдовец)
- 4 - живет отдельно
- 5 - разведен
- 6 - холост

F2 - Как давно у Вас сохраняется это семейное положение

(для холостых отсчет начинается с 18-ти лет) лет Мес

F3 - Довольны ли Вы своим семейным положением

0 - Нет 1 - Безразлично 2 - Да

F4* - Типичное проживание (за последние 3 года)

- 1 - с половым партнером и детьми
- 2 - с половым партнером
- 3 - с детьми
- 4 - с родителями
- 5 - с другими членами семьи
- 6 - с друзьями
- 7 - один
- 8 - в заключении / в больнице
- 9 - нет постоянного

F5 - Как долго Вы так живете ?

(для живущих с родителями или другими членами семьи отсчет начинается с 18-ти лет) лет Мес

F6 - Довольны ли Вы этим Положением?

0 - Нет 1 - Безразлично 2 - Да

Живете ли Вы с кем-либо: (0 - Нет 1 - Да)

F7 - У кого проблемы с алкоголем?

F8 - Кто употребляет наркотики?

F9 - С кем Вы проводите большую часть своего свободного времени:

1 - Семья 2 - Друзья 3 - Один (одна)

F10 - Довольны ли Вы тем, как проводите свое свободное время?

0 - Нет 1 - Безразлично 2 - Да

F11 - Сколько у Вас близких друзей?

Указания для вопросов F12 -F26:

Поставьте "0", если ответ "нет" без сомнения для всех родственников этой категории; "1", если ответ без сомнения "да" хотя бы для одного родственника этой категории; "X", если ответ затруднителен или "я не знаю"; "Н", если у Вас нет таких родственников

Если в какой-то категории сразу несколько родственников, отмечайте код для того, у кого проблемы наиболее выражены.

Могли ли бы Вы сказать, что в Вашей жизни у Вас были (или, продолжают) близкие и устойчивые взаимоотношения с:

- F12 - Матерью
- F13 - Отцом
- F14 - Братьями/Сестрами
- F15 - Половым партнером / супругом(ой)
- F16 - Дети
- F17 - Друзьями

Были ли у Вас периоды, когда Вы испытывали серьезные проблемы в общении с:

- | | | | |
|--|----------------------|----------------------|----------------------|
| 0 - Нет | 1 - Да | За посл. 30 дн. | В жизни |
| F18 - Матерью | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| F19 - Отцом | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| F20 - Братьями /Сестрами | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| F21 - Половым партнером / супругом(ой) | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| F22 - Дети | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| F23 - Другими значимыми членами семьи | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| F24 - Близкими друзьями | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| F25 - Соседями | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| F26 - Коллегами по работе | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
- Обращался ли кто-нибудь из этих людей (F18-F26) с Вами плохо:
- 0 - Нет 1 - Да
- F27 - В эмоциональном плане (словесные

оскорбления)?

F28 - В физическом плане (причинял Вам физический вред)?

F29 - В сексуальном плане (сексуальные домогательства)?

За последние 30 дней сколько дней у Вас были серьезные конфликты с:

F30 - Членами Вашей семьи?

F31 - Другими людьми (вне Вашей семьи)?

ДЛЯ ОТВЕТОВ НА ВОПРОСЫ F32-F35 ПАЦИЕНТУ СЛЕДУЕТ ВОСПОЛЬЗОВАТЬСЯ ШКАЛОЙ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ

Насколько Вы были обеспокоены или озабочены за последние 30 дней:

F32 - Семейными проблемами

F33 - Проблемами общения вне семьи

Насколько важно для Вас сейчас лечение или получение консультаций, помощи по поводу:

F34 - Семейных проблем

F35 - Проблем общения вне семьи

ОЦЕНКА ПРОВОДЯЩЕГО ОПРОС

F36 - Каков Ваш рейтинг необходимости консультирования по семейным и социальным проблемам

ОЦЕНКА ДОСТОВЕРНОСТИ СОБРАННОЙ ИНФОРМАЦИИ

Искажена ли значительно собранная информация:

D37 - Ложными данными, сообщенными пациентом?

0 - Нет, 1 - Да

D38 - Неспособностью пациента понимать?

0 - Нет, 1 - Да

Комментарии

8. Психиатрический статус

Сколько раз Вы лечились по поводу каких-либо психологических или эмоциональных проблем (исключая наркологические проблемы)?

R1* - В больнице

R2* - Амбулаторно

R3 Получаете ли Вы пенсию по инвалидности вследствие психического заболевания?

0 - Нет 1 - Да

Были ли у Вас периоды (не являвшиеся прямым следствием употребления алкоголя или наркотиков), когда Вы:

0 - Нет 1 - Да

R4 Испытывали сильную депрессию

R5 Испытывали сильную тревогу Или напряжение

R6 Испытывали галлюцинации

R7 Испытывали трудности с пониманием, концентрацией внимания, памятью

R8 Испытывали трудности с контролем над собственной яростью и агрессивным поведением (в том числе на фоне интоксикации алкоголем или наркотиками)

R9 Всерьез задумывались о самоубийстве

R10 Осуществляли попытку самоубийства

R11 Принимали прописанные Вам средства для лечения психологических или эмоциональных расстройств

R12 За последние 30 дней сколько дней Вы испытывали эти психологические или эмоциональные проблемы?

ДЛЯ ОТВЕТОВ НА ВОПРОСЫ R12 И R13 ПАЦИЕНТУ СЛЕДУЕТ ВОСПОЛЬЗОВАТЬСЯ ШКАЛОЙ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ

R13 Насколько Вы были обеспокоены или озабочены за последние 30 дней этими психологическими или эмоциональными проблемами?

R14 Насколько важно для Вас сейчас получение консультаций, помощи по поводу этих психологических или эмоциональных проблем?

НИЖЕСЛЕДУЮЩИЕ ПУНКТЫ ДОЛЖНЫ БЫТЬ ОТМЕЧЕНЫ ИНТЕРВЬЮЕРОМ

На момент осмотра пациент:

0 - Нет 1 - Да

R15 Явно находится в депрессии / Отчужден

R16 Явно агрессивен

R17 Явно испытывает страх / взвинчен / нервозен

R18 Испытывает проблемы с оценкой реальности, расстройства мышления, параноидный образ мышления

R19 Испытывает проблемы с пониманием, концентрацией внимания, запоминанием

R20 Думает о самоубийстве

ОЦЕНКА ПРОВОДЯЩЕГО ОПРОС

R21 Каков Ваш рейтинг необходимости психологической/психиатрической помощи пациенту

ОЦЕНКА ДОСТОВЕРНОСТИ СОБРАННОЙ ИНФОРМАЦИИ

Искажена ли значительно собранная информация:

R22 - Ложными данными, сообщенными пациентом?

0 - Нет, 1 - Да

R23 - Неспособностью пациента понимать?

0 - Нет, 1 - Да

Комментарии

ПРИЛОЖЕНИЕ 2**ТЕСТ ОЦЕНКИ СТЕПЕНИ РИСКА**

Отметьте здесь, если вопросы были заданы в устной форме

№ пациента: _____ ДАТА: _____

ТОСР

Пожалуйста, прочитайте каждый из предлагаемых вопросов очень внимательно. Вы увидите, что многие из этих вопросов сугубо личного характера. Мы это понимаем и поэтому приложим все усилия, чтобы обеспечить конфиденциальность Ваших ответов.

Очень важно, чтобы на каждый вопрос был дан честный ответ. На самом деле, лучше совсем не отвечать на вопрос, чем дать не совсем точный или ложный ответ. Может показаться, что некоторые вопросы не имеют подходящих вариантов ответов. Если Вы с этим столкнетесь, выбирайте просто наиболее правильный вариант ответа. Не тратьте слишком много времени на один вопрос. Помните, что Вы всегда можете обратиться за помощью, если не уверены, что и как делать.

Спасибо!

УПОТРЕБЛЕНИЕ НАРКОТИКОВ И АЛКОГОЛЯ ЗА ПОСЛЕДНИЙ МЕСЯЦ

А. Как часто за прошедший месяц Вы делали себе инъекции кокаина и героина в комбинации (“качели”)?

- | | | |
|----|--------------------------|------------------------|
| 0. | <input type="checkbox"/> | Ни разу |
| 1. | <input type="checkbox"/> | Несколько раз |
| 2. | <input type="checkbox"/> | Несколько раз в неделю |
| 3. | <input type="checkbox"/> | Каждый день |

Б. Как часто за последний месяц Вы делали себе инъекции героина (не смешивая ни с чем)?

- 0. Ни разу
- 1. Несколько раз
- 2. Несколько раз в неделю
- 3. Каждый день

В. Как часто за последний месяц Вы нюхали героин (не смешивая ни с чем) ?

- 0. Ни разу
- 1. Несколько раз
- 2. Несколько раз в неделю
- 3. Каждый день

Г. Как часто за последний месяц Вы курили героин ?

- 0. Ни разу
- 1. Несколько раз
- 2. Несколько раз в неделю
- 3. Каждый день

Д. Как часто за последний месяц Вы делали себе инъекции кокаина (не смешивая ни с чем) ?

- 0. Ни разу
- 1. Несколько раз
- 2. Несколько раз в неделю
- 3. Каждый день

Е. Как часто за последний месяц Вы нюхали кокаин (не смешивая ни с чем) ?

- | | | |
|----|--------------------------|------------------------|
| 0. | <input type="checkbox"/> | Ни разу |
| 1. | <input type="checkbox"/> | Несколько раз |
| 2. | <input type="checkbox"/> | Несколько раз в неделю |
| 3. | <input type="checkbox"/> | Каждый день |

Ж. Как часто за последний месяц Вы курили кокаин (“крэк”, “основание”) ?

- | | | |
|----|--------------------------|------------------------|
| 0. | <input type="checkbox"/> | Ни разу |
| 1. | <input type="checkbox"/> | Несколько раз |
| 2. | <input type="checkbox"/> | Несколько раз в неделю |
| 3. | <input type="checkbox"/> | Каждый день |

З. Как часто за последний месяц Вы делали себе инъекции амфетаминов (“мет”, “спид”, “кристал”) ?

- | | | |
|----|--------------------------|------------------------|
| 0. | <input type="checkbox"/> | Ни разу |
| 1. | <input type="checkbox"/> | Несколько раз |
| 2. | <input type="checkbox"/> | Несколько раз в неделю |
| 3. | <input type="checkbox"/> | Каждый день |

И. Как часто за последний месяц Вы нюхали амфетамины (“мет”, “спид”, “кристал”) ?

- | | | |
|----|--------------------------|------------------------|
| 0. | <input type="checkbox"/> | Ни разу |
| 1. | <input type="checkbox"/> | Несколько раз |
| 2. | <input type="checkbox"/> | Несколько раз в неделю |
| 3. | <input type="checkbox"/> | Каждый день |

К. Как часто за последний месяц Вы курили амфетамины (“мет”, “спид”, “кристал”)?

- | | | |
|----|--------------------------|------------------------|
| 0. | <input type="checkbox"/> | Ни разу |
| 1. | <input type="checkbox"/> | Несколько раз |
| 2. | <input type="checkbox"/> | Несколько раз в неделю |
| 3. | <input type="checkbox"/> | Каждый день |

Л. Как часто за последний месяц Вы принимали бензодиазепины (“транки”), такие как Седуксен, Реланиум, Элениум, Реладорм, Феназепам?

- | | | |
|----|--------------------------|------------------------|
| 0. | <input type="checkbox"/> | Ни разу |
| 1. | <input type="checkbox"/> | Несколько раз |
| 2. | <input type="checkbox"/> | Несколько раз в неделю |
| 3. | <input type="checkbox"/> | Каждый день |

М. Как часто за последний месяц Вы принимали болеутоляющие средства - таблетки (такие как Трамал, Стадол, Пенталгин, Солпадеин, Нурофен, Кодеин и др.)?

- | | | |
|----|--------------------------|------------------------|
| 0. | <input type="checkbox"/> | Ни разу |
| 1. | <input type="checkbox"/> | Несколько раз |
| 2. | <input type="checkbox"/> | Несколько раз в неделю |
| 3. | <input type="checkbox"/> | Каждый день |

а. Какие болеутоляющие средства Вы принимали? _____

Н. Как часто за последний месяц Вы делали себе инъекции Морфина, Промедола и т.п.?

- | | | |
|----|--------------------------|---------------|
| 0. | <input type="checkbox"/> | Ни разу |
| 1. | <input type="checkbox"/> | Несколько раз |

2. Несколько раз в неделю
3. Каждый день

О. Как часто за последний месяц Вы принимали ЛСД (“кислоту”, ”марки”, ”бумаги”), ”грибы”, ПСП или другие галлюциногены ?

0. Ни разу
1. Несколько раз
2. Несколько раз в неделю
3. Каждый день

П. Как часто за последний месяц Вы употребляли марихуану ?

0. Ни разу
1. Несколько раз
2. Несколько раз в неделю
3. Каждый день

Р. Как часто за последний месяц Вы пили пиво, вино или крепкие напитки ?

0. Ни разу
1. Несколько раз
2. Несколько раз в неделю
3. Каждый день

ЧАСТЬ I: ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИГЛ И ИНЪЕКЦИОННЫХ ПРИНАДЛЕЖНОСТЕЙ /
ПРИСПОСОБЛЕНИЙ

1. За прошедшие 6 месяцев делали ли Вы себе инъекции наркотиков ?

0. Нет
1. Да

2. За прошедшие 6 месяцев приходилось ли Вам пользоваться и / или обмениваться (делиться) с кем-либо уже использованными иглами ?

0. Нет, или я не кололся последние 6 месяцев
1. Да

3. Оцените общее количество людей, с которыми Вам приходилось обмениваться (делиться) уже использованными иглами за прошедшие 6 месяцев?

0. Нет, или я не кололся последние 6 месяцев
1. 1 человек
2. 2 или 3 человека
3. 4 и более человек

4. Как часто за прошедшие 6 месяцев Вам приходилось употреблять ранее кем-то уже использованные иглы (с дезинфекцией или без дезинфекции) ?

Нет, или я не кололся и не обменивался

0. иглами последние 6 месяцев
1. Несколько раз или меньше
2. Несколько раз в месяц
3. Раз в неделю или чаще

5. Как часто за прошедшие 6 месяцев другие люди употребляли ранее Вами уже использованные иглы (с дезинфекцией или без дезинфекции) ?

Нет, или я не кололся и не обменивался

- | | | |
|----|--------------------------|----------------------------|
| 0. | <input type="checkbox"/> | иглами последние 6 месяцев |
| 1. | <input type="checkbox"/> | Несколько раз или меньше |
| 2. | <input type="checkbox"/> | Несколько раз в месяц |
| 3. | <input type="checkbox"/> | Раз в неделю или чаще |

6. Как часто за прошедшие 6 месяцев Вам доводилось обмениваться (делиться) иглами с кем-то у кого был СПИД или кто был ВИЧ-инфицирован (не зависимо от того, знали ли Вы это или обнаружили позднее) ?

Нет, или я не кололся и не обменивался

- | | | |
|----|--------------------------|----------------------------|
| 0. | <input type="checkbox"/> | иглами последние 6 месяцев |
| 1. | <input type="checkbox"/> | Несколько раз или меньше |
| 2. | <input type="checkbox"/> | Несколько раз в месяц |
| 3. | <input type="checkbox"/> | Раз в неделю или чаще |

7. За последние 6 месяцев где Вы доставали иглы для инъекций ? (выберите все варианты ответов, которые подходят)

- | | | |
|----|--------------------------|--|
| 0. | <input type="checkbox"/> | Я не кололся последние 6 месяцев |
| 1. | <input type="checkbox"/> | От больного диабетом |
| 2. | <input type="checkbox"/> | На улице |
| 3. | <input type="checkbox"/> | В аптеке |
| 4. | <input type="checkbox"/> | Там, где обычно собираются наркоманы,
чтобы уколаться |

5. В автобусе программы раздачи
бесплатных
игл и шприцев

6. Другое:

8. Как часто за последние 6 месяцев Вы бывали в тех местах / помещениях, где обычно собираются наркоманы, чтобы уколаться ?

0. Никогда
1. Несколько раз или меньше
2. Несколько раз в месяц
3. Раз в неделю или чаще

9. Как часто за последние 6 месяцев Вы бывали в тех местах / помещениях, где обычно собираются наркоманы, чтобы покурить “крэк” или какой-нибудь другой наркотик ?

0. Никогда
1. Несколько раз или меньше
2. Несколько раз в месяц
3. Раз в неделю или чаще

10. Какой ответ наиболее точно описывает то, как Вы дезинфицировали (обеззараживали, чистили, промывали) Ваши иглы на протяжении последних 6 месяцев ?

0. Я не кололся последние 6 месяцев
1. Я всегда использую новые иглы
2. Я всегда дезинфицирую мою иглу
прямо

- перед использованием
3. Я всегда дезинфицирую мою иглу
после
использования
4. Иногда я дезинфицирую мою иглу,
иногда
нет
5. Я никогда не дезинфицирую мою
иглу

11. Если Вы дезинфицировали (обеззараживали, чистили) Вашу иглу на протяжении последних 6 месяцев, то как Вы это делали ? (выберите все варианты ответов, которые подходят)

0. Я не кололся последние 6 месяцев
1. Мылом и водой или только водой
2. Спиртом
3. Отбеливателем
4. Кипятком
5. Другое: _____
6. Я не дезинфицировал мои иглы
последние
6 месяцев
7. Я ВСЕГДА использовал новые иглы
на
 протяжении последних 6 месяцев

12. Как часто за последние 6 месяцев Вы пользовались и / или обменивались (делились) с кем-либо водой, которая уже была использована для очистки игл ?

- 0. Никогда
- 1. Несколько раз или меньше
- 2. Несколько раз в месяц
- 3. Раз в неделю или чаще

13. Как часто за последние 6 месяцев Вы обменивались (делились) посудой, в которой приготавливали наркотик ?

- 0. Никогда
- 1. Несколько раз или меньше
- 2. Несколько раз в месяц
- 3. Раз в неделю или чаще

14. Как часто за последние 6 месяцев Вы обменивались (делились) ватой ?

- 0. Никогда
- 1. Несколько раз или меньше
- 2. Несколько раз в месяц
- 3. Раз в неделю или чаще

15. Как часто за последние 6 месяцев Вы обменивались (делились) с кем-либо наркотиком, используя один шприц (Ваш или чей-то) для переноса наркотика в другой шприц(ы) ?

- 0. Никогда
- 1. Несколько раз или меньше
- 2. Несколько раз в месяц
- 3. Раз в неделю или чаще

Часть II: Половая жизнь

16. К какой категории Вы себя относите ?

- | | | |
|----|--------------------------|----------------|
| 1. | <input type="checkbox"/> | Гетеросексуал |
| 2. | <input type="checkbox"/> | Гомосексуалист |
| 3. | <input type="checkbox"/> | Бисексуал |

Пожалуйста, обратите внимание: В последующих вопросах под “сексом” подразумевается любой влагалищный контакт, анальный контакт или оральный секс

17. С каким количеством мужчин Вы имели секс за последние 6 месяцев ?

- | | | |
|----|--------------------------|---------------------|
| 0. | <input type="checkbox"/> | 0 мужчин |
| 1. | <input type="checkbox"/> | 1 мужчина |
| 2. | <input type="checkbox"/> | 2-3 мужчины |
| 3. | <input type="checkbox"/> | 4 мужчины или более |

18. С каким количеством женщин Вы имели секс за последние 6 месяцев ?

- | | | |
|----|--------------------------|---------------------|
| 0. | <input type="checkbox"/> | 0 женщин |
| 1. | <input type="checkbox"/> | 1 женщина |
| 2. | <input type="checkbox"/> | 2-3 женщины |
| 3. | <input type="checkbox"/> | 4 женщины или более |

19. Как часто за последние 6 месяцев Вы имели секс с целью получить наркотики ?

- | | | |
|----|--------------------------|---------|
| 0. | <input type="checkbox"/> | Никогда |
|----|--------------------------|---------|

1. Несколько раз или меньше
2. Несколько раз в месяц
3. Раз в неделю или чаще

20. Как часто за последние 6 месяцев Вы давали кому-либо наркотики, чтобы иметь секс с этим человеком (этими людьми) ?

0. Никогда
1. Несколько раз или меньше
2. Несколько раз в месяц
3. Раз в неделю или чаще

21. Как часто за последние 6 месяцев Вам платили деньги за секс с кем-либо ?

0. Никогда
1. Несколько раз или меньше
2. Несколько раз в месяц
3. Раз в неделю или чаще

22. Как часто за последние 6 месяцев Вы платили кому-либо деньги, чтобы иметь секс с этим человеком (этими людьми) ?

0. Никогда
1. Несколько раз или меньше
2. Несколько раз в месяц
3. Раз в неделю или чаще

23. Как часто за последние 6 месяцев Вы имели секс с кем-то, у кого был СПИД или кто был ВИЧ-инфицирован (не зависимо от того, знали ли Вы это или обнаружили позднее) ?

- | | | |
|----|--------------------------|--------------------------|
| 0. | <input type="checkbox"/> | Никогда |
| 1. | <input type="checkbox"/> | Несколько раз или меньше |
| 2. | <input type="checkbox"/> | Несколько раз в месяц |
| 3. | <input type="checkbox"/> | Раз в неделю или чаще |

24. Как часто за последние 6 месяцев Вы использовали презервативы, когда имели секс с кем-либо ?

- | | | |
|----|--------------------------|------------------------------------|
| 0. | <input type="checkbox"/> | Я не имел секс последние 6 месяцев |
| 0. | <input type="checkbox"/> | Всегда |
| 1. | <input type="checkbox"/> | Обычно |
| 2. | <input type="checkbox"/> | Иногда |
| 3. | <input type="checkbox"/> | Никогда |

Часть III: Озабоченность по поводу ВИЧ и тестирования на СПИД

Если Вы знаете, что Вы ВИЧ-инфицированы, перейдите сразу к вопросу № 28

25. Насколько Вас волнует возможность заразиться ВИЧ или СПИДом ?

- | | | |
|----|--------------------------|--------------|
| 0. | <input type="checkbox"/> | Совсем нет |
| 1. | <input type="checkbox"/> | Немного |
| 2. | <input type="checkbox"/> | Умеренно |
| 3. | <input type="checkbox"/> | Значительно |
| 4. | <input type="checkbox"/> | Очень сильно |

26. Насколько Вас волнует то, что у Вас уже возможно был шанс заразиться ВИЧ или СПИДом ?

ПРИЛОЖЕНИЕ 3

Шкала общей оценки функционирования

Код пациента Дата: _____

Оцените психологические, социальные и профессиональные аспекты функционирования, используя гипотетический континуум “психическое здоровье - болезнь”. Не включайте нарушения функционирования вследствие физических или внешних ограничений.

- Код (Примечание: используйте промежуточные значения кода где необходимо, например, 45, 68, 72)
- 100 Отличное функционирование в широком спектре различных видов активности, жизненные проблемы никогда не выходят из-под контроля, востребован(а) другими из-за его или ее многочисленных положительных качеств. Симптомов нет.
- 91
- 90 Симптомы отсутствуют или минимальны (например, умеренное волнение перед экзаменами), хорошее функционирование во всех областях, заинтересован(а) и вовлечен(а) в широкий набор различных видов активности, социально эффективен(на), в целом удовлетворен(на) жизнью, проблемы и волнения ограничиваются повседневными событиями и заботами
- 81 (например, случающиеся время от времени ссоры с членами семьи).
- 80 Если симптомы выявляются, то они представляют собой преходящие и ожидаемые реакции на психосоциальные стрессоры (например, трудность сосредоточения после семейной ссоры); только незначительные нарушения в социальных, профессиональных или учебных аспектах функционирования
- 71 (например, временное отставание в школьной) программе
- 70 Ряд маловыраженных симптомов (например, подавленное настроение и умеренная бессонница) ИЛИ некоторые трудности в социальных, профессиональных или учебных аспектах функционирования (например, случающиеся время от времени прогулы или кража из дома), но в целом функционирование довольно хорошее, имеет некоторое количество хороших
- 61 межличностных контактов.
- 60 Умеренная симптоматика (например, вялый аффект и излишне обстоятельная речь, случающиеся время от времени приступы паники) ИЛИ умеренные трудности в социальных, профессиональных или учебных аспектах функционирования
- 51 (например, мало друзей, конфликты с коллегами)

- 50 | Серьезная симптоматика (например, суицидальные идеи, сильно выраженные навязчивые ритуалы, частое воровство в магазинах) ИЛИ любые серьезные трудности в социальных, профессиональных или учебных аспектах функционирования
- 41 | (например, нет друзей, не задерживается долго на одной работе)
- 40 | Некоторые нарушения в общении или при тестировании ориентированности в реальном мире (например, речь иногда нелогичная, невразумительная или не по делу) ИЛИ существенные нарушения в нескольких сферах, таких как работа или учеба, семейные отношения, суждения, мышление, или настроение (например, человек в депрессии избегает друзей, пренебрегает семьей и не способен работать; ребенок часто бьет меньших детей,
- 31 | ведет себя вызывающе дома и не успевает в школе)
- 30 | Поведение в значительной степени находится под влиянием маний или галлюцинаций ИЛИ серьезные нарушения в общении и суждениях (например, иногда бессвязная речь, действия явно неадекватные, озабоченность совершением суицида) ИЛИ неспособность функционировать во всех сферах
- 21 | (например, проводит весь день в постели, нет работы, дома, друзей)
- 20 | Есть некоторая опасность нанесения ущерба себе или окружающим (например, попытки суицида без четкого ожидания смерти; частое насилие; маниакальное возбуждение) ИЛИ время от времени не удается поддерживать минимальную личную гигиену (например, пачкается фекалиями) ИЛИ существенные нарушения общения
- 11 | (например, в основном бессвязная речь или молчание).
- 10 | Постоянно сохраняющаяся опасность нанесения серьезного ущерба себе или окружающим (например, повторяющиеся эпизоды насилия / агрессии) ИЛИ постоянно сохраняющаяся неспособность поддерживать минимальную личную гигиену ИЛИ серьезная попытка
- 1 | самоубийства с четким ожиданием смерти
- 0 | Неадекватная информация.

ПРИЛОЖЕНИЕ 4

ИНТЕРВЬЮ ДЛЯ ДИНАМИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ АНГЕДОНИИ (ШКАЛА
ФЕРГЮСОНА)Код пациента

Дата _____

Как Вы оцениваете свой *интерес к жизни* за время после предыдущего визита или за последнюю неделю, включая выходные, если Вы отвечаете впервые на эту анкету?

Как часто возникал интерес к следующим видам активности за время после предыдущего визита или за последнюю неделю, включая выходные, если Вы отвечаете впервые на эту анкету?

Оцените свой интерес в отношении следующих видов активности в целом: достижения целей (завершение проектов, выполнение домашней работы, выполнение поставленных задач), хобби (чтение книг, спорт, кино, видеоигры, театр и др. проведение досуга), общения с семьей и друзьями (совместные вечеринки, посещение зрелищных мероприятий, игры с детьми), чувственного опыта (приятные запахи, музыка, любование пейзажем, горячая ванна, массаж), еды, секса (сексуальные фантазии, объятия, поцелуи, половой контакт), духовной и религиозной жизни (молитвы, медитации, посещение церкви).

	ОТСУТСТВУЕТ Нет или клинически незначим	ЭПИЗОДИЧЕСКИ Нечасто, до 30% времени (меньше чем 6 дней за две недели или 3 дня за неделю)	БОЛЬШУЮ ЧАСТЬ ВРЕМЕНИ Часто, 31-75% времени (от 6 до 10 дней за две недели или от 3 до 5 дней за неделю)	ПОЧТИ ПОСТОЯННО Регулярно, больше 75% времени (12-14 дней за две недели или 6-7 дней за неделю)
ОТСУТСТВУЕТ Интерес к жизни не снижен	0			
ЛЕГКАЯ АНГЕДОНИЯ Незначительное снижение интереса к жизни	0	1	1	2
УМЕРЕННАЯ АНГЕДОНИЯ Умеренное снижение интереса к жизни		1	2	3
ВЫРАЖЕННАЯ АНГЕДОНИЯ Значительное снижение интереса к жизни		2	3	4
ОЧЕНЬ ВЫРАЖЕННАЯ АНГЕДОНИЯ Практически никаких интересов		3	4	4

3. Сколько удовольствия Вы получали от выполнения этих видов деятельности за время после предыдущего визита или за последнюю неделю, включая выходные, если Вы отвечаете впервые на эту анкету?

4. Как часто Вы испытывали удовольствие от них за время после предыдущего визита или за последнюю неделю, включая выходные, если Вы отвечаете впервые на эту анкету?

Оцените способность испытывать удовольствие от следующих видов активности в целом: достижения целей (завершение проектов, выполнение домашней работы, выполнение поставленных задач), хобби (чтение книг, спорт, кино, видеоигры, театр и др. проведение досуга), общения с семьей и друзьями (совместные вечеринки, посещение зрелищных мероприятий, игры с детьми), чувственного опыта (приятные запахи, музыка, любование пейзажем, горячая ванна, массаж), еды, секса (сексуальные фантазии, объятия, поцелуи, половой контакт), духовной и религиозной жизни (молитвы, медитации, посещение церкви).

	ОТСУТСТВУ ЕТ Нет или клинически не значим	ЭПИЗОДИЧЕС КИ Нечасто, до 30% времени (меньше чем 6 дней за две недели или 3 дня за неделю)	БОЛЬШУЮ ЧАСТЬ ВРЕМЕНИ Часто, 31-75% времени (от 6 до 10 дней за две недели или от 3 до 5 дней за неделю)	ПОЧТИ ПОСТОЯННО Регулярно, больше 75% времени (12-14 дней за две недели или 6-7 дней за неделю)
ОТСУТСТВУЕТ Сохраняется способность испытывать удовольствие	0			
ЛЕГКАЯ АНГЕДОНИЯ Незначительное снижение способности испытывать удовольствие	0	1	1	2
УМЕРЕННАЯ АНГЕДОНИЯ Умеренное снижение способности испытывать удовольствие		1	2	3
ВЫРАЖЕННАЯ АНГЕДОНИЯ Значительное снижение способности испытывать удовольствие		2	3	4
ОЧЕНЬ ВЫРАЖЕННАЯ АНГЕДОНИЯ Практически не получает удовольствия		3	4	4

ПРИЛОЖЕНИЕ 5

Шкала ангедонии Чапмана

Код пациента

Дата _____

Пожалуйста, ответьте, подходит ли Вам каждое утверждение или нет. Пожалуйста, не пропускайте ни одного утверждения. Очень важно, чтобы Вы отвечали на каждый вопрос, даже если Вы не уверены, является ли ответ наиболее правильным. Возможно, что некоторые утверждения отражают Ваше состояние только тогда, когда Вы употребляли наркотик. В этом случае отвечайте так, как если бы Вы не имели подобного опыта.

Некоторые утверждения могут быть похожи на другие, но все они немного отличаются друг от друга. Отвечайте на каждый вопрос в отдельности и не думайте о том, как Вы ответили на предыдущий похожий вопрос.

Шкала физической ангедонии

- | | | | |
|----|---|----------|-------------|
| 1. | Обычно занятия сексом доставляют мне чрезвычайное удовольствие. | согласен | не согласен |
| 2. | Когда я ем то, что мне нравится, обычно я стараюсь есть медленнее, чтобы продлить удовольствие. | согласен | не согласен |
| 3. | Обычно я испытываю удовольствие от прикосновения к шелку, бархату или меху | согласен | не согласен |
| 4. | Иногда я испытываю удовольствие от ощущения силы в моих мышцах. | согласен | не согласен |
| 5. | Занятия танцами или мысли об этом всегда казались мне глупыми или скучными. | согласен | не согласен |
| 6. | Органная музыка всегда кажется мне скучной и утомительной. | согласен | не согласен |
| 7. | Для меня всегда важен вкус пищи. | согласен | не согласен |
| 8. | Я получаю очень мало удовольствия от физических упражнений, таких | согласен | не согласен |

как прогулки, плавание или занятия спортом.

- | | | | |
|-----|--|----------|-------------|
| 9. | Какие-либо сексуальные отношения редко доставляли мне удовольствие. | согласен | не согласен |
| 10. | Когда я слышу хорошую песню, обычно я не испытываю желания подпевать. | согласен | не согласен |
| 11. | Я всегда ненавижу ощущение изнеможения от интенсивной деятельности. | согласен | не согласен |
| 12. | Обычно мне не важен цвет вещей. | согласен | не согласен |
| 13. | Шуршание листьев не доставляет мне особого удовольствия. | согласен | не согласен |
| 14. | Лежать на пляже немногим веселее, чем дома. | согласен | не согласен |
| 15. | На свете существует не так много вещей, доставляющих истинное удовольствие. | согласен | не согласен |
| 16. | Я не понимаю, почему некоторые люди так интересуются музыкой. | согласен | не согласен |
| 17. | Цветы не столь красивы, как многие утверждают. | согласен | не согласен |
| 18. | Мне нравится, когда мне делают массаж спины. | согласен | не согласен |
| 19. | У меня никогда не возникало желания посетить какие-нибудь аттракционы в парке развлечений. | согласен | не согласен |
| 20. | Мне нравится пробовать новую еду. | согласен | не согласен |
| 21. | Пламя и тепло камина не вызывают у меня чувства умиротворения и спокойствия. | согласен | не согласен |
| 22. | Поэты всегда преувеличивают красоту природы и радость, которую она приносит. | согласен | не согласен |
| 23. | Когда я вижу статую, у меня возникает желание дотронуться до нее. | согласен | не согласен |
| 24. | У меня есть несколько любимых блюд. | согласен | не согласен |
| 25. | Я не понимаю, почему людям нравится смотреть на звезды по ночам. | согласен | не согласен |
| 26. | Обычно у меня не возникает желания пробовать новую пищу. | согласен | не согласен |
| 27. | Мне никогда не хотелось снять ботинки и пройтись по лужам босиком. | согласен | не согласен |
| 28. | Я не придаю значения внешнему виду пищи. | согласен | не согласен |
| 29. | Когда я прохожу мимо пекарни, запах свежего хлеба обычно вызывает у меня чувство голода. | согласен | не согласен |
| 30. | Мне нравится ощущать сильное теплое рукопожатие. | согласен | не согласен |
| 31. | Обычно я испытываю дискомфорт, когда мои друзья ко мне прикасаются. | согласен | не согласен |

- | | | |
|--|----------|-------------|
| 32. Я никогда не испытывал оживления во время грозы. | согласен | не согласен |
| 33. Мне нравится любоваться открывающимися с высоты видами. | согласен | не согласен |
| 34. Прогулки обычно доставляют мне удовольствие и расслабление. | согласен | не согласен |
| 35. Шум дождя, падающего на крышу, дает мне ощущение уюта и безопасности. | согласен | не согласен |
| 36. Мне нравится играть с мягкими пушистыми котятами и щенками и гладить их. | согласен | не согласен |
| 37. Звуки органной музыки обычно вызывают у меня глубокое волнение. | согласен | не согласен |
| 38. Красивые пейзажи восхищают меня. | согласен | не согласен |
| 39. Обычно мне приятно смотреть, как идет первый снег. | согласен | не согласен |
| 40. Секс – это приятно, но не настолько, как утверждает большинство людей. | согласен | не согласен |
| 41. Иногда я танцую в одиночестве, чтобы почувствовать, как мое тело движется под музыку. | согласен | не согласен |
| 42. У меня редко возникает желание петь в душе. | согласен | не согласен |
| 43. Вся пища кажется мне одинаковой на вкус. | согласен | не согласен |
| 44. Когда я вижу толстый мягкий ковер, у меня иногда возникает желание снять ботинки и пройтись по нему босиком. | согласен | не согласен |
| 45. После напряженного дня медленная прогулка обычно меня успокаивает. | согласен | не согласен |
| 46. Яркие огни города – захватывающее зрелище. | согласен | не согласен |
| 47. Красоту заката солнца сильно преувеличивают. | согласен | не согласен |
| 48. Мне всегда приятно, когда человек, о котором я забочусь, прикасается ко мне. | согласен | не согласен |
| 49. Медленная музыка кажется мне скорее скучной, чем расслабляющей. | согласен | не согласен |
| 50. Обычно я стараюсь принять ванну или душ как можно быстрее. | согласен | не согласен |
| 51. Запах готовящегося ужина едва ли повысит мой аппетит. | согласен | не согласен |
| 52. Проходя мимо цветов, я часто останавливаюсь, чтобы их понюхать. | согласен | не согласен |
| 53. Секс доставляет мне наибольшее удовольствие в жизни. | согласен | не согласен |
| 54. Запускать воздушного змея мне кажется глупым занятием. | согласен | не согласен |
| 55. Я не люблю загорать, от этого мне просто становится жарко. | согласен | не согласен |
| 56. Звуки парада не восхищают меня. | согласен | не согласен |

- | | | | |
|----|--|----------|-------------|
| 57 | Массаж обычно помогает снять усталость или боль в мышцах. | согласен | не согласен |
| 58 | Когда мне немного грустно, я часто пою, чтобы поднять настроение. | согласен | не согласен |
| 59 | Когда я принимаю ванну, приятная мыльная пена оказывает расслабляющее и освежающее действие. | согласен | не согласен |
| 60 | Небольшая прогулка позволяет почувствовать себя лучше. | согласен | не согласен |
| 61 | Меня восхищает вид танцующих языков пламени в камине. | согласен | не согласен |

Шкала социальной ангедонии

- | | | | |
|-----|---|----------|-------------|
| 1. | Иметь близких друзей не так важно, как считают многие. | согласен | не согласен |
| 2. | Для меня не важно, есть ли у меня близкие друзья. | согласен | не согласен |
| 3. | Я предпочитаю смотреть телевизор, а не проводить время с другими людьми. | согласен | не согласен |
| 4. | Мне значительно приятнее ездить в машине с попутчиком. | согласен | не согласен |
| 5. | Мне нравится совершать междугородние звонки друзьям и родственникам. | согласен | не согласен |
| 6. | Занятия с детьми очень утомительны. | согласен | не согласен |
| 7. | Мне нравится разглядывать фотографии друзей. | согласен | не согласен |
| 8. | Хотя существуют вещи, которые мне нравится делать одному, обычно я получаю больше удовольствия от совместных занятий. | согласен | не согласен |
| 9. | Иногда я глубоко привязываюсь к людям, с которыми провожу много времени. | согласен | не согласен |
| 10. | Иногда люди считают, что я застенчивый, в то время как я просто хочу побыть один. | согласен | не согласен |
| 11. | Когда у моих близких друзей все в порядке, мне тоже становится хорошо. | согласен | не согласен |
| 12. | Когда кто-то из моих близких подавлен, я тоже огорчаюсь. | согласен | не согласен |
| 13. | Мои эмоциональные реакции сильно отличаются от реакций других людей. | согласен | не согласен |
| 14. | Когда я остаюсь один, мне не нравится, когда мне звонят по телефону или стучат в дверь. | согласен | не согласен |
| 15. | Мне может быть хорошо просто оттого, что я нахожусь с друзьями. | согласен | не согласен |
| 16. | Когда что-либо тревожит меня, мне нравится поговорить об этом с другими людьми. | согласен | не согласен |
| 17. | Я предпочитаю хобби и занятия на отдыхе, не предполагающие участия других людей. | согласен | не согласен |
| 18. | Мне доставляет удовольствие петь вместе с другими. | согласен | не согласен |

- | | | |
|---|----------|-------------|
| 19. Я испытываю чувство защищенности, зная, что у меня есть друзья, которые заботятся обо мне. | согласен | не согласен |
| 20. Когда я переезжаю в другой город, у меня возникает сильное желание найти новых друзей. | согласен | не согласен |
| 21. Обычно людям легче жить, если они эмоционально не вовлечены в жизнь других людей. | согласен | не согласен |
| 22. Хотя я знаю, что должен испытывать привязанность к другим людям, на самом деле я этого не чувствую. | согласен | не согласен |
| 23. Зачастую люди ожидают, что я проведу с ними больше времени, чем хочется мне. | согласен | не согласен |
| 24. Мне нравится, когда друзья делятся со мной своими чувствами. | согласен | не согласен |
| 25. Когда другие рассказывают мне о своих проблемах и трудностях, я обычно слушаю их с интересом и вниманием. | согласен | не согласен |
| 26. У меня никогда не было настоящих друзей в школе. | согласен | не согласен |
| 27. Обычно я предпочитаю оставаться в одиночестве, думая и мечтая. | согласен | не согласен |
| 28. Я слишком независим для того, чтобы привязываться к другим людям. | согласен | не согласен |
| 29. Нет ничего хуже, чем долгая беседа с кем-либо о чем-то личном. | согласен | не согласен |
| 30. Мне грустно видеть, что все мои школьные друзья разбежались в разные стороны после окончания школы. | согласен | не согласен |
| 31. Мне часто трудно отказаться от беседы с близким другом, даже если у меня много дел. | согласен | не согласен |
| 32. Не стоит тратить столько сил, чтобы заводить новых друзей. | согласен | не согласен |
| 33. Для меня есть вещи более важные, чем неприкосновенность личной жизни. | согласен | не согласен |
| 34. Люди, которые хотят узнать меня поближе, обычно вскоре сдаются. | согласен | не согласен |
| 35. Я могу быть счастлив, живя в одиночестве в хижине в лесу или горах. | согласен | не согласен |
| 36. В случае выбора я бы предпочел находиться с людьми, чем оставаться в одиночестве. | согласен | не согласен |
| 37. Я замечал, что люди слишком часто считают, что их повседневная жизнь и мнения будут мне интересны. | согласен | не согласен |
| 38. Я не чувствую настоящей эмоциональной близости со своими друзьями. | согласен | не согласен |
| 39. У меня никогда не было тесных отношений с людьми. | согласен | не согласен |
| 40. По многим причинам я предпочитаю общение с животными общению с людьми. | согласен | не согласен |

ПРИЛОЖЕНИЕ 6

ОПРОСНИК ДЕПРЕССИИ БЕКА

Код пациента

Дата _____

Инструкция. Вам предлагается ряд утверждений. Выберите одно утверждение в каждой группе, которое **ЛУЧШЕ ВСЕГО** описывает Ваше состояние **ЗА ПРОШЕДШУЮ НЕДЕЛЮ, ВКЛЮЧАЯ СЕГОДНЯШНИЙ ДЕНЬ**. Обведите кружком номер утверждения, которое Вы выбрали. Если в группе несколько утверждений в равной мере хорошо описывают Ваше состояние, обведите каждое из них. Прежде чем сделать свой выбор, внимательно прочтите все утверждения в каждой группе.

А

- 0 у меня нет плохого настроения
- 1 я испытываю подавленность или тоску
- 2А я постоянно испытываю подавленность или тоску и не могу от них избавиться
- 2Б я настолько несчастен, а настроение такое плохое, что это доставляет мне мучение
- 3 я настолько несчастен, а настроение такое плохое, что я не могу этого вынести

Б

- 0 я не испытываю особого пессимизма или растерянности по поводу будущего
- 1 я испытываю растерянность по поводу будущего
- 2А я чувствую, что у меня впереди ничего нет
- 2Б я чувствую, что никогда не смогу преодолеть свои трудности
- 3 я чувствую, что будущее безнадежно и что уже ничего нельзя исправить

В

- 0 я не испытываю ничего похожего на несостоятельность
- 1 я считаю, что у меня больше неудач, чем у обычного человека
- 2А я чувствую, что слишком мало сделал чего-либо стоящего или заслуживающего внимания
- 2Б оглядываясь на свою жизнь, я вижу лишь череду неудач
- 3 я чувствую, что полностью несостоятелен как личность (отец, мать, муж, жена)

Г

- 0 я вполне удовлетворен собой
- 1А я скучаю большую часть времени
- 1Б я не получаю такого удовлетворения, как раньше
- 2 я вообще не получаю удовлетворения
- 3 любое событие вызывает во мне недовольство

Д

- 0 я не чувствую за собой никакой вины
- 1 я кажусь себе плохим, недостойным значительную часть дня
- 2А я испытываю чувство вины
- 2Б я кажусь себе плохим, недостойным практически все время
- 3 мне постоянно кажется, что я очень плохой и никчемный человек

Е

- 0 мне неоткуда ждать наказания
- 1 я чувствую, что со мной может что-нибудь случиться
- 2 я чувствую, что меня наказывают или что вот-вот буду наказан
- 3А я чувствую, что заслуживаю наказания
- 3Б я хочу, чтобы меня наказали

Ж

- 0 я в себе не разочарован
- 1А я разочарован в себе
- 1 Б я себе не нравлюсь
- 2 я испытываю отвращение к самому себе
- 3 я самого себя ненавижу

З

- 0 я не считаю, что я чем-то хуже других
- 1 я слишком критично воспринимаю свои слабости и ошибки
- 2А я виню себя за то, что все идет не так
- 2Б я знаю за собой очень много серьезных недостатков

И

- 0 у меня нет даже мысли нанести себе вред
- 1 у меня возникают мысли о самоубийстве, но я не буду этого делать
- 2А мне было бы лучше умереть
- 2Б у меня есть план, как покончить с собой
- 2С я чувствую, что моей семье было бы легче, если бы я умер
- 3 я бы убил себя сам, если бы смог

К

- 0 я плачу не чаще обычного
- 1 сейчас я плачу чаще, чем обычно
- 2 я все время плачу и не могу остановиться
- 3 раньше я мог заплакать, но теперь этого не получается, даже когда я хочу

ОПРОСНИК ДЕПРЕССИИ БЕКА**Л**

- 0 сейчас я не более раздражен, чем обычно
- 1 я раздражаюсь и досажую больше, чем обычно
- 2 я все время испытываю раздражительность
- 3 меня уже не раздражают вещи, которые должны были бы раздражать

М

- 0 я не утратил интереса к людям
- 1 я теперь меньше интересуюсь людьми
- 2 я утратил почти весь интерес к людям и они не вызывают у меня каких-либо чувств
- 3 я утратил интерес к людям, их существование меня не заботит

Н

- 0 я столь же нерешителен, как и раньше
- 1 я не так, как раньше, уверен в себе и стараюсь отложить принятие решения на потом
- 2 я не решаюсь на что-либо без посторонней помощи
- 3 я вообще больше не могу принимать решения

О

- 0 я выгляжу не хуже, чем раньше
- 1 я обеспокоен тем, что выгляжу постаревшим и непривлекательным
- 2 я замечаю в своей внешности устойчивые изменения, которые делают меня непривлекательным
- 3 я чувствую, что моя внешность стала безобразной, отталкивающей

П

- 0 я могу работать так же хорошо, как раньше
- 1 А мне требуются дополнительные усилия, чтобы начать что-либо делать
- 1 Б я не работаю так же хорошо, как раньше
- 2 мне нужно приложить значительные усилия, чтобы заставить себя что-нибудь делать
- 3 я совсем не могу работать

Р

- 0 я сплю, как обычно
- 1 утром я просыпаюсь непривычно усталым
- 2 я просыпаюсь на 2-3 часа раньше обычного, и мне тяжело засыпать
- 3 я просыпаюсь раньше обычного и сплю не более 5 часов

С

- 0 я утомляюсь не больше обычного
- 1 я утомляюсь быстрее, чем раньше
- 2 я утомляюсь от любого дела
- 3 я утомлен настолько, что не могу ничего делать

Т

- 0 мой аппетит не хуже, чем раньше
- 1 мой аппетит не так хорош, как раньше [
- 2 мой аппетит сильно ухудшился
- 3 у меня вообще больше нет аппетита

У

- 0 если я и потерял в весе за последнее время, то немного
- 1 я потерял больше 2 кг веса
- 2 я потерял больше 4 кг веса
- 3 я потерял больше 6 кг веса

Ф

- 0 я думаю о своем здоровье не чаще, чем обычно
- 1 я обеспокоен из-за болей или других ощущений в теле, из-за расстройства желудка, запоров
- 2 я настолько сконцентрирован на том, что и как я чувствую, что думать о чем-то другом мне трудно
- 3 я полностью погружен в свои ощущения

Х

- 0 я не заметил никаких изменений в моей половой жизни
- 1 моя половая активность меньше, чем раньше
- 2 моя половая активность значительно снизилась
- 3 я утратил половую активность

ПРИЛОЖЕНИЕ 7

Шкала тревоги Спилбергера

Код
пациента _____ Дата _____

Инструкция: прочитайте внимательно каждое из приведенных предложений и зачеркните цифру справа под утверждением, соответствующим Вашему самочувствию в данный момент. Над вопросом долго не задумывайтесь, так как правильных или неправильных ответов нет.

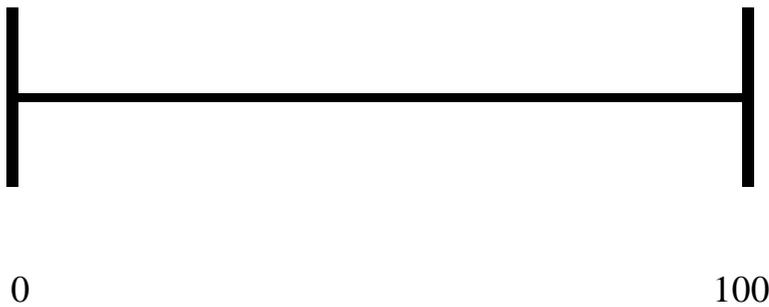
		Нет, это не так	Пожалуй так	Верно	Совершенно верно
1.	Я спокоен	1	2	3	4
2.	Мне ничего не угрожает	1	2	3	4
3.	Я нахожусь в напряжении	1	2	3	4
4.	Я испытываю сожаление	1	2	3	4
5.	Я чувствую себя свободно	1	2	3	4
6.	Я расстроен	1	2	3	4
7.	Меня волнуют возможные неудачи	1	2	3	4
8.	Я чувствую себя отдохнувшим	1	2	3	4
9.	Я встревожен	1	2	3	4
10.	Я испытываю чувство внутреннего удовлетворения	1	2	3	4
11.	Я уверен в себе	1	2	3	4
12.	Я нервничаю	1	2	3	4
13.	Я не нахожу себе места	1	2	3	4
14.	Я взвинчен	1	2	3	4
15.	Я не чувствую скованности, напряженности	1	2	3	4
16.	Я доволен	1	2	3	4
17.	Я озабочен	1	2	3	4
18.	Я слишком возбужден и мне не по себе	1	2	3	4
19.	Мне радостно	1	2	3	4
20.	Мне приятно	1	2	3	4

Инструкция: прочитайте внимательно каждое из приведенных предложений и зачеркните цифру справа под утверждением, соответствующим Вашему самочувствию в данный момент. Над вопросом долго не задумывайтесь, так как правильных или неправильных ответов нет.

		Почти никогда	Иногда	Часто	Почти всегда
21.	Я испытываю удовольствие	1	2	3	4
22.	Я обычно быстро устаю	1	2	3	4
23.	Я легко могу заплакать	1	2	3	4
24.	Я хотел бы быть таким же счастливым, как другие	1	2	3	4
25.	Нередко я проигрываю из-за того, что недостаточно быстро принимаю решения	1	2	3	4
26.	Обычно я чувствую себя бодрым	1	2	3	4
27.	Я спокоен, хладнокровен и собран	1	2	3	4
28.	Ожидаемые трудности обычно очень тревожат меня	1	2	3	4
29.	Я переживаю из-за пустяков	1	2	3	4
30.	Я вполне счастлив	1	2	3	4
31.	Я принимаю все слишком близко к сердцу	1	2	3	4
32.	Мне не хватает уверенности в себе	1	2	3	4
33.	Обычно я чувствую себя в безопасности	1	2	3	4
34.	Я стараюсь избегать критических ситуаций и трудностей	1	2	3	4
35.	У меня бывает хандра	1	2	3	4
36.	Я доволен	1	2	3	4
37.	Всякие пустяки отвлекают и волнуют меня	1	2	3	4
38.	Я так сильно переживаю свои разочарования, что потом долго не могу о них забыть	1	2	3	4
39.	Я уравновешенный человек	1	2	3	4
40.	Меня охватывает сильное беспокойство, когда я думаю о своих делах и заботах.	1	2	3	4

ПРИЛОЖЕНИЕ 8**ШКАЛА ВЛЕЧЕНИЯ К ОПИОИДАМ**

На данном отрезке штрихом отметьте силу Вашего влечения к каким-либо опиоидам за последние 7 дней (включая героин, метадон, лекарствам, содержащим кодеин и пр.).

Совсем не тянуло**Очень сильно тянуло**

ПРИЛОЖЕНИЕ 9

ОПРОСНИК КАЧЕСТВА ЖИЗНИ SF-36

1. В целом Вы бы оценили состояние Вашего здоровья

- Отличное
- Очень хорошее
- Хорошее
- Посредственное
- Плохое

2. Как бы Вы в целом оценили свое здоровье сейчас по сравнению с тем, что было год назад.

- Значительно лучше, чем год назад
- Несколько лучше, чем год назад
- Примерно так же, как год назад
- Несколько хуже, чем год назад
- Гораздо хуже, чем год назад

3. Следующие вопросы касаются физических нагрузок, с которыми Вы, возможно, сталкиваетесь в течение своего обычного дня. Ограничивает ли Вас состояние Вашего здоровья в настоящее время в выполнении перечисленных ниже физических нагрузок? Если да, то в какой степени?

	Да, значительно ограничивает	Да, немного ограничивает	Нет, совсем не ограничивает
А. Тяжелые физические нагрузки, такие как бег, поднятие тяжестей, занятие силовыми видами спорта.			
Б. Умеренные физические нагрузки, такие как передвинуть стол, поработать с пылесосом, собирать грибы или ягоды.			
В. Поднять или нести сумку с продуктами.			
Г. Подняться пешком по лестнице на несколько пролетов.			
Д. Подняться пешком по лестнице на один пролет.			

Е. Наклониться, встать на колени, присесть на корточки.			
Ж. Пройти расстояние более одного километра.			
З. Пройти расстояние в несколько кварталов.			
И. Пройти расстояние в один квартал.			
К. Самостоятельно вымыться, одеться.			

4. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше физическое состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего:

	Да	Нет
А. Пришлось сократить количество времени, затрачиваемое на работу или другие дела.		
Б. Выполнили меньше, чем хотели.		
В. Вы были ограничены в выполнении какого-либо определенного вида работ или другой деятельности.		
Г. Были трудности при выполнении своей работы или других дел (например, они потребовали дополнительных усилий).		

5. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше эмоциональное состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего

	Да	Нет
А. Пришлось сократить количество времени, затрачиваемого на работу или другие дела.		
Б. Выполнили меньше, чем хотели.		
В. Выполняли свою работу или другие дела не так аккуратно, как обычно.		

6. Насколько Ваше физическое и эмоциональное состояние в течение последних 4 недель мешало Вам проводить время с семьей, друзьями, соседями или в коллективе?

- Совсем не мешало
- Немного
- Умеренно
- Сильно
- Очень сильно

7. Насколько сильную физическую боль Вы испытывали за последние 4 недели?

- Совсем не испытывал(а)
- Очень слабую
- Слабую
- Умеренную
- Сильную
- Очень сильную

8. В какой степени боль в течение последних 4 недель мешала Вам заниматься Вашей нормальной работой (включая работу вне дома или по дому)?

- Совсем не мешала
- Немного
- Умеренно
- Сильно
- Очень сильно

9. Следующие вопросы касаются того, как Вы себя чувствовали и каким было Ваше настроение в течение последних 4 недель. Пожалуйста, на каждый вопрос дайте один ответ, который наиболее соответствует Вашим ощущениям.

	Все время	Большую часть времени	Часто	Иногда	Редко	Совсем нет
А. Вы чувствовали себя бодрым (ой)?						
Б. Вы сильно нервничали?						
В. Вы чувствовали себя таким(ой) подавленным (ой) что ничто не могло Вас взбодрить?						
Г. Вы чувствовали себя спокойным(ой) и умиротворенным (ой)?						

Д. Вы чувствовали себя полным (ой) сил и энергии?						
Е. Вы чувствовали себя упавшим(ой) духом и печальным(ой)?						
Ж. Вы чувствовали себя измученным(ой)?						
З. Вы чувствовали себя счастливым(ой)?						
И. Вы чувствовали себя уставшим(ей)?						

10. Как часто за последние 4 недели Ваше физическое или эмоциональное состояние мешало Вам активно общаться с людьми (навещать друзей, родственников и т. п.)?

- Все время
 Большую часть времени
 Иногда
 Редко
 Ни разу

11. Насколько **ВЕРНЫМ** или **НЕВЕРНЫМ** представляются по отношению к Вам каждое из ниже перечисленных утверждений?

	Определенно верно	В основном верно	Не знаю	В основном неверно	Определенно неверно
а. Мне кажется, что я более склонен к болезням, чем другие					
б. Мое здоровье не хуже, чем у большинства моих знакомых					
в. Я ожидаю, что мое здоровье ухудшится;					
г. У меня отличное здоровье					

ПРИЛОЖЕНИЕ 10**Оценка качества жизни**

Отметьте галочкой один квадратик в каждом из разделов, приведенных ниже. Укажите те ответы, которые наилучшим образом отражают состояние Вашего здоровья на сегодняшний день.

Подвижность

- ₀ Я не испытываю никаких трудностей при ходьбе
- ₁ Я испытываю некоторые трудности при ходьбе
- ₂ Я прикован (-а) к постели

Уход за собой

- ₀ Я не испытываю никаких трудностей при уходе за собой
- ₁ Я испытываю некоторые трудности с мытьем или одеванием
- ₂ Я не в состоянии сам(-а) мыться и одеваться

Привычная повседневная деятельность (например: работа, учеба, работа по дому, участие в делах семьи, досуг)

- ₀ Моя привычная повседневная деятельность дается мне без труда
- ₁ Моя привычная повседневная деятельность для меня несколько затруднительна
- ₂ Я не в состоянии заниматься своей привычной повседневной деятельностью

Боль / Дискомфорт

- ₀ Я не испытываю боли или дискомфорта
- ₁ Я испытываю умеренную боль или дискомфорт
- ₂ Я испытываю сильную боль или дискомфорт

Тревога / Депрессия

- ₀ Я не испытываю тревоги или депрессии
- ₁ Я испытываю тревогу или депрессию
- ₂ Я испытываю сильную тревогу или депрессию

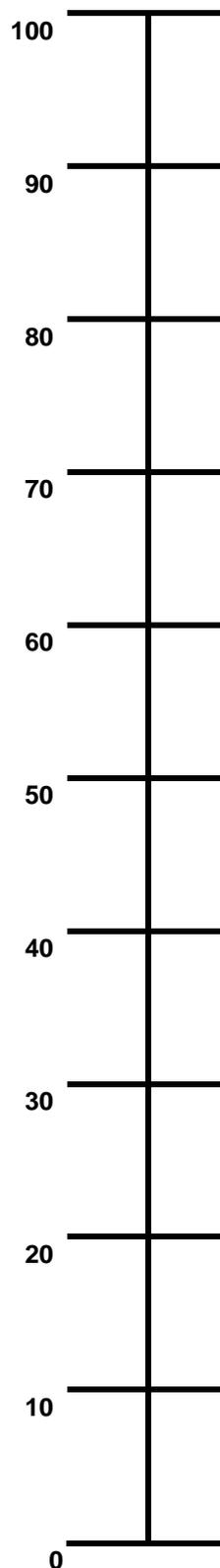
Наилучшее состояние здоровья, которое можно себе представить

Для того, чтобы помочь Вам высказать свое мнение о том, насколько плохо или хорошо Ваше состояние здоровья, мы изобразили шкалу, похожую на термометр, на которой наилучшее состояние здоровья, которое Вы можете себе представить, обозначено цифрой 100, а наихудшее состояние, которое Вы можете себе представить, обозначено цифрой 0.

Мы бы хотели, чтобы на этой шкале Вы указали, насколько хорошим или плохим по Вашему мнению является состояние Вашего здоровья на сегодняшний день. Для этого Вы должны провести линию от квадрата в низу до той точки на шкале, которая соответствует состоянию Вашего здоровья на сегодняшний день.

Состояние Вашего
здоровья на
сегодняшний день

Наихудшее состояние здоровья, которое можно себе представить



ПРИЛОЖЕНИЕ 11

ШКАЛА ОЦЕНКИ СИМПТОМОВ

Код пациента

Дата _____

Визит № _____

ПРОЧИТАЙТЕ ПАЦИЕНТАМ: Мы хотели бы задать Вам несколько вопросов о Вашем самочувствии. Нам интересно, не произошли ли какие-нибудь изменения со времени последнего такого опроса. Очень важно, чтобы Вы отвечали на эти вопросы честно (насколько возможно).

<u>Симптом</u>	<u>Наличие симптома</u> 0=Да 1=Нет	<u>Количество дней, на протяжении которых наблюдался симптом (с момента прошлого опроса)</u>	<u>Показано дальнейшее обследование 0=Да 1=Нет</u> (если ответ "Да", заполните форму 08 - Изменения в состоянии здоровья пациента)
1. Тошнота или рвота	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>
2. Запор	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>
3. Боли/спазмы в животе или колики	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>
4. Понос	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>
5. Желтушные глаза	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>
6. Сыпь на коже/эритема	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>
7. Нервозность, беспокойство.	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>
8. Проблемы со сном (бессонница).	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>
9. Тревога	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>
10. Утомляемость	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>
11. Сонливость, вялость	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>
12. Раздражительность, нервозность	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>
13. Головокружение	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>
14. Сухость во рту	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>
15. Головная боль	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>

16. Тремор	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Потеря аппетита	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Чрезмерная жажда	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Учащенный пульс	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Другие проблемы (уточнить)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Другие проблемы (уточнить)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>