

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ВИВИТРОЛА (НАЛТРЕКСОН ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ В ИНЪЕКЦИЯХ) В ЗАРУБЕЖНОЙ ПРАКТИКЕ

Николай Николаевич Иванец, МарияАлексеевна Винникова

Национальный научный центр наркологии (и.о. директора — М.А. Винникова) МЗСР РФ, г. Москва

Терапия алкогольной зависимости в настоящее время является актуальной проблемой, которой уделяется приоритетное значение. Это связано с масштабами распространенности злоупотребления алкоголем и алкогольной зависимости в России. Современные подходы к лечению алкогольной зависимости строятся на принципах комплексности, дифференцированности и патогенетической обоснованности применения тех или иных лекарственных средств. Наибольший интерес в этом направлении представляет группа блокаторов опиатных рецепторов.

Разработка патогенетической терапии ПВА (патологического влечения к алкоголю) базируется на современных представлениях о патогенетических механизмах алкогольной зависимости [1, 2, 3, 4, 5, 6]. Согласно накопленным знаниям в области медицинской биологии возникновение ПВА детерминировано дисбалансом в таких нейромедиаторных системах, как адренергическая, дофаминергическая и серотонинергическая, а так же в системе эндогенных опиатов [1, 7, 8]. Такие представления позволяют применять в качестве средств, обладающих высоким терапевтическим потенциалом, блокаторы опиатных рецепторов.

Пероральная форма налтрексона уже более 20 лет используется для лечения алкогольной зависимости. Налтрексон показал свою эффективность во многих рандомизированных контролируемых исследованиях [9, 10, 11]. Большинство этих исследований показывают, что блокаторы снижают эйфоризирующий эффект алкоголя и избирательно влияют на патологическое влечение к алкоголю [10]. Особенно высока эффективность терапии блокаторами при их комплексном использовании с психотерапией [12].

Психотерапевтическое воздействие, так же как и использование психофармакотерапии, является патогенетической терапией, т.к. влияет на патологическое влечение к алкоголю — стержневое звено зависимости [2, 8]. По данным ряда авторов, наиболее эффективными психотерапевтическими методиками, используемыми в сочетании с приемом налтрексона, являются клиентцентрированная и поведенческая психотерапия [14].

Однако наиболее сложной проблемой является поддержание комплаенса больным при лечении блокаторами опиатных рецепторов. Такие особенности пациентов наркологического профиля, как нестойкая мотивация на длительное лечение, аутохтонные обострения синдрома патологического влечения, связанные как с тяжестью проявлений болезни, так и с ее последствиями — поражения центральной нервной системы, нарастание психоорганических расстройств, снижение критических способностей, нарушения адаптационных возможностей, диктуют необходимость усовершенствования имеющихся подходов к терапии этого контингента больных.

Ретроспективный анализ терапии пероральной формой налтрексона показал, что большинство пациентов не завершило курс лечения [15]. Это, по сути, мешает установить реальную эффективность данного препарата. Несоблюдение режима лечения вызывает повышение риска рецидива заболевания более, чем в 4 раза [16]. Таким образом, все вышеперечисленные проблемы в значительной степени ограничивают клиническое использование препарата [17, 18].

В большинстве зарубежных исследований, в которых изучалась лекарственная терапия алкогольной зависимости, сравнивались различия в результатах лечения, оцениваемых по употреблению алкоголя недавно отказавшимися от него лицами. Как правило, сравнивали тех, кто принимал лекарственные препараты, и тех, кто получал плацебо, при этом пациентам обеих групп проводилась психосоциальная терапия. К типичным результатам лечения относят увеличение трезвости, оцениваемой по доле больных, сохраняющих трезвость, или по продолжительности периода воздержания от алкоголя (время до рецидива); уменьшение количества употребляемого алкоголя или частоты выпивок, оцениваемых по количеству дней употребления алкоголя или количеству стандартных доз алкоголя, употребляемых в течение одного дня. Воздержание от приема алкоголя является наиболее строгим критерием эффективности и потому предпочтительным, однако сокращение употребления алкоголя может также привести к снижению болезненности, связанной с хрониче-

ческой алкогольной интоксикацией. Оценка приведенных ниже исследований проводилась по результатам двойных слепых, плацебо-контролируемых клинических испытаний.

Наблюдения, свидетельствующие о том, что у животных μ -опиоидные (морфиноподобные) агонисты вызывают увеличение употребления алкоголя, а μ -опиоидные антагонисты — сокращение [19, 20], послужило основанием для проведения клинических испытаний налтрексона при лечении больных с алкогольной зависимостью. Было сформулировано предположение о том, что этот препарат ограничивает употребление алкоголя и увеличивает период воздержания от него, уменьшая степень позитивного подкрепления, выраженность эффекта удовольствия и выраженность патологического влечения к алкоголю. Налтрексон и другие μ -опиоидные антагонисты блокируют вызываемое алкоголем высвобождение дофамина в восходящем ядре (*nucleus accumbens*) [21, 22]. Лица, у которых сформировалось бытовое пьянство, принимая налтрексон, сообщают о менее приятном и более выраженном седативном действии алкоголя, а также о тягостных ощущениях после его приема [23]. Больные алкогольной зависимостью, которые в процессе лечения налтрексоном продолжали выпивать, отмечали более слабую степень опьянения и обнаруживали меньшую вероятность перехода к «тяжелому» пьянству [11]. Налтрексон в одинаковой степени снижает тягу к алкоголю как у больных алкоголизмом [23], так и при социальном употреблении алкоголя.

В нескольких двойных слепых плацебо-контролируемых испытаниях было установлено, что налтрексон эффективен в комбинации с социально-психологическими методами лечения алкогольной зависимости. В 12-недельном плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом испытании налтрексон был назначен в дозе 50 мг/сутки 70 мужчинам с алкогольной зависимостью, проходившим амбулаторный курс психотерапии. В группе больных, принимавших налтрексон, по сравнению с группой, получавшей плацебо, реже фиксировались случаи приема алкоголя (4% по сравнению с 14% количества дней исследования) и в дальнейшем реже (соответственно 23% и 54%) возобновлялось «тяжелое» употребление алкоголя (определяемое как потребление в течение дня не менее пяти стандартных доз алкоголя) [11]. В двойном слепом исследовании в группе больных из 97 мужчин и женщин с алкогольной зависимостью [12], которые проходили 12-недельный курс психотерапии (при этом для части пациентов психотерапия была направлена на укрепление индивидуальных навыков приспособления и предотвращение срыва, а другая часть паци-

ентов проходила поддерживающую психотерапию), назначался налтрексон (50 мг/сутки) или плацебо. В группе больных, принимавших налтрексон, уровень употребления алкоголя был значительно ниже, а процент больных, воздерживавшихся от алкоголя, был выше, чем в группе, получавшей плацебо. «Тяжелое» употребление алкоголя возобновилось менее чем у половины больных в группе, принимавшей налтрексон, по сравнению с 80% больных в группе, получавшей плацебо. Применение налтрексона было наиболее эффективным у больных, которые при включении в исследование сообщили о выраженном влечении к алкоголю («тяге») [24]. Было обнаружено взаимодействие медикаментозного лечения и психотерапии. Оно проявлялось в том, что налтрексон способствовал трезвости у больных, вовлеченных в поддерживающую терапию, но не у больных, участвующих в психотерапии, направленной в основном на улучшение навыков приспособления. С другой стороны, в случаях приема налтрексона и употребления алкоголя лица, проходившие курс психотерапии, направленной в основном на улучшение навыков преодоления срыва, были в меньшей степени склонны к «тяжелому» употреблению алкоголя по сравнению с больными, которым была предписана поддерживающая терапия.

В других исследованиях не выявлено доказательств эффективности налтрексона. В рандомизированном исследовании 108-ми больных с алкогольной зависимостью и злоупотреблением кокаином и опиатами, которым на фоне социально-психологических мероприятий назначались плацебо или налтрексон в дозе 50 или 100 мг/сутки, последний не влиял на употребление алкоголя [25]. Аналогично, в 12-недельном двойном слепом рандомизированном испытании, проведенном в Великобритании, у 175 больных алкоголизмом, участвующих в минимальных реабилитационных мероприятиях, показатели, связанные со злоупотреблением алкоголем, не изменились ни в группе, которой назначалось плацебо, ни в группе, принимавшей налтрексон (50 мг/сутки) [26]. В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном испытании 64 больных с сочетанной алкогольной и кокаиновой зависимостью эффективность налтрексона (50 мг/сутки) не отличалась от эффективности плацебо [27].

Существует несколько объяснений положительного действия налтрексона на употребление алкоголя в одних исследованиях и отсутствия такового в других. В одном из исследований налтрексона с отрицательным результатом [26] с учетом умеренности действия изучаемого вещества размер выборки был недостаточен для фиксирования различий

между группами, в которых назначались либо плацебо, либо активное вещество. В другом исследовании с отрицательным результатом [27] больные злоупотребляли несколькими психоактивными веществами, что могло ограничивать эффективность налтрексона. Важно также отметить проблему соблюдения больными терапевтического режима. В исследовании, проведенном в Великобритании, в котором был получен отрицательный результат, применение налтрексона позволило сократить количество употребляемого больными алкоголя и кратность выпивок в течение одного дня по сравнению с группой, получавшей плацебо, но только у тех, кто в процессе лечения принял не менее 80% предписанного препарата [26]. Важность проблемы соблюдения терапевтических мероприятий подтверждается данными американского исследования, в котором сравнивалась эффективность действия налтрексона и плацебо в терапии 97 больных алкоголизмом, еженедельно посещавших врача. У больных, которые лучше соблюдали график приема налтрексона, значительно реже отмечались эпизоды «тяжелого» употребления алкоголя и было меньшее количество дней, когда они употребляли алкоголь, по сравнению с больными в группе, в которой назначалось плацебо (соответственно 14 и 52%; 2,8 и 11%), тогда как у больных, не придерживавшихся схемы назначения налтрексона, эти показатели не различались [13]. В течение первых 90 дней отказа от алкоголя, когда вероятность срыва достаточно велика, рекомендуется назначать налтрексон в дозировке 50 мг/сутки, однако в некоторых случаях используют дозировки от 25 до 100 мг/сутки. Среди побочных эффектов чаще всего наблюдаются тошнота (10%), головная боль (7%), тревога (2%) и седация (2%) [28]. Налтрексон устраняет чувствительность к опиоидным препаратам в течение последующих 72 часов; если для оказания неотложной помощи необходимо назначить опиоидный анальгетик, введение более высокой дозы опиатов может преодолеть эту нечувствительность, но при этом следует обязательно контролировать функцию дыхания. Дозировка 300 мг/сутки налтрексона может оказывать гепатотоксическое действие, что редко бывает при дозе 50 мг/сутки [29]. Концентрации аминотрансфераз в сыворотке крови у больных, принимающих налтрексон, часто ниже, чем у больных, получающих плацебо, вероятно, вследствие уменьшения количества употребляемого алкоголя. Тем не менее, больным с заболеваниями печени налтрексон следует назначать с осторожностью, периодически проверяя функции печени [30].

Однако эффективность использования блокаторов опиатных рецепторов при лече-

нии зависимости от алкоголя уже не оспаривается исследователями и практиками. Отечественный опыт показал, что повысить эффективность лечебных программ помогает комплексный подход к терапии, и использование в первую очередь тех лекарственных средств, которые направлены на снижение патологического влечения к алкоголю, что, в свою очередь, повышает мотивацию на поддержание трезвого образа жизни, длительное лечение и длительный прием поддерживающей терапии [31].

С целью решения выше рассмотренных проблем был разработан новый препарат налтрексона с длительным высвобождением действующего вещества. Налтрексон с длительным высвобождением (extended-release naltrexone, Vivitrex, Vivitrol) — новая форма налтрексона, которая предназначена для внутримышечного введения. Этот препарат вводится раз в месяц, таким образом, длительность его действия составляет 4 недели. Вивитрол имеет относительно плавный фармакокинетический профиль с небольшими флюктуациями в течение дня или без них [32]. Вивитрол был одобрен для клинического применения и утвержден Администрацией США по продуктам питания и лекарственным средствам (FDA) для лечения алкогольной зависимости в апреле 2006 года [33].

До настоящего времени было проведено уже сравнительно много рандомизированных контролируемых исследований Вивитрола. Результаты основных из них представлены ниже.

Первое базовое исследование Вивитрола было проведено в период 2002-2003 годы [34], в США. Данное исследование являлось двойным слепым плацебо контролируемым, и включало одну из самых больших групп больных алкогольной зависимостью, когда-либо получавших подобное лечение в рамках одной научной работы - 627 пациентов. В общей сложности 401 пациент (64%) получил 6 инъекций и 463 (74%) не менее 4-х инъекций

Пациенты, получавшие лечение Вивитролом 380 мг отмечали примерно на 25% более выраженное снижение количества эпизодов злоупотребления алкоголем по сравнению с получавшими плацебо (Рисунок 1). Пациенты, получавшие Вивитрол в дозе 190 мг отмечали снижение подобных эпизодов на 17% по сравнению с группой, получавшей плацебо ($p=0,07$). Ни количество «опасных» дней, ни частота дней употребления алкоголя не снижались на фоне лечения. В соответствии с отмеченным снижением количества эпизодов злоупотребления алкоголем было выявлено снижение уровней гамма-глутамил трансферазы (ГГТ) на 15%. Частота встречаемости

Таблица 1

Причины выхода из исследования

Побочные эффекты	380 mg (n=205)	190 mg (n=210)	Плацебо (n=209)	P, 380 mg vs placebo	P, 380 mg vs 190 mg
Тошнота, местные реакции, головные боли	29 (14,1%)	14 (6,7%)	14 (6,7%)	0,001	0,001
Серьезные побочные эффекты	11 (5,4%)	10 (4,8%)	15 (7,2%)		

тошноты не была связана с количеством эпизодов злоупотребления алкоголем. Это исследование показало, что Вивитрол в сочетании с сеансами стандартной психосоциальной поддержки значительно снижает частоту злоупотребления алкоголем в большой группе больных с различными клинико-динамическими и социально-демографическими показателями. Эффективность лечения зависела от пола пациентов, а также от воздержания от приёма алкоголя до начала лечения. Эффективность дозы Вивитрола 380 мг проявлялась уже в течение первого месяца лечения и сохранялась в течение всех 24 недель.

Побочные эффекты имели место как минимум у 10% пациентов, получавших длительно действующий налтрексон. Наиболее частыми среди них были тошнота, головная боль и слабость. Примерно в 95% случаев тошнота была слабой, кроме того, подавляющее большинство подобных эпизодов были отмечены в течение первого месяца лечения. Тошнота и снижение аппетита чаще встречались у пациентов, которые получали лечение Вивитролом в дозе 380 мг. В месте инъекции часть пациентов отмечала болезненность. Среди пациентов, получавших вивитрол в дозе 380 мг это имело место в 15,9% случаев, а в дозе 190 мг — в 13,6% случаев. Среди пациентов, получавших плацебо в объёме 4 мл — в 17,6%, а 2 мл — в 9,2% случаев. 7 пациентов (около 1%) отказались продолжать лечение вследствие местных реакций, из них 4 пациента, получавших Вивитрол в дозе 380 мг, 2 пациента, получавших данный препарат в дозе 190 мг и 1 пациент,

получавший плацебо в объёме 4 мл.

Инъекции Вивитрола хорошо переносились, было отмечено всего несколько серьёзных нежелательных явлений, при этом не было отмечено признаков гепатотоксического действия.

Прекратили участие в исследовании вследствие развития побочных эффектов 29 пациентов (14,1%), получавших Вивитрол в дозе 380 мг, 14 пациентов (6,7%), получавших Вивитрол в дозе 190 мг и 14 пациентов (6,7%), получавших плацебо ($p=0.01$) (Таб. 1).

При сравнении налтрексона 380 мг с налтрексоном 190 мг и плацебо, различия прежде всего объяснялись большей частотой тошноты, местных реакций и головных болей среди получавших Вивитрол 380 мг (Таблица 2). Количество пациентов, имевших серьёзные нежелательные явления, было схожим в разных группах: 11 (5,4%) среди получавших Вивитрол в дозе 380 мг, 10 (4,8%) среди получавших Вивитрол 190 мг и 15 (7,2%) среди получавших плацебо. Наиболее частым серьёзным нежелательным явлением была госпитализация с целью алкогольной детоксикации. Два серьёзных нежелательных явления (эозинофильная пневмония и интерстициальная пневмония) были расценены исследователями как «возможно связанные с исследуемым препаратом». Оба этих серьёзных нежелательных явления имели место у пациентов, получавших налтрексон в дозе 380 мг, и благополучно разрешились после проведенной терапии. Эти осложнения ранее не отмечались при назначении налтрексона или ПЛГ (полилактидеког-

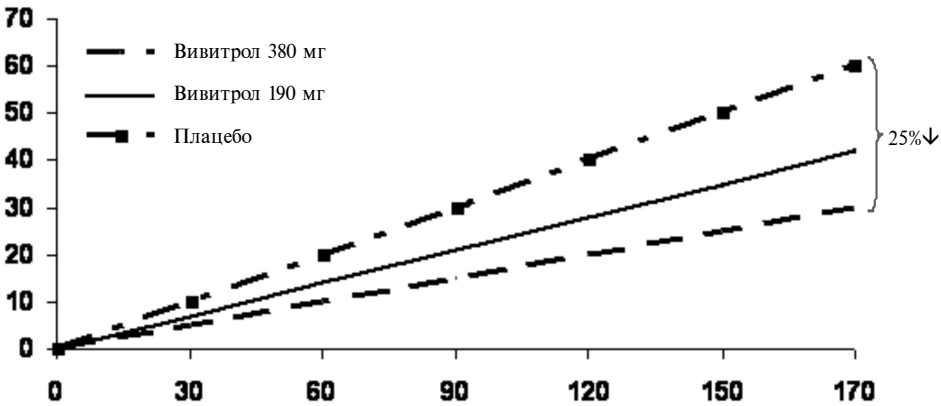


Рис. 1. Частота рецидивов в группах.

Таблица 2

Частота побочных эффектов в группах

Побочные эффекты	380 mg (n=205)	190 mg (n=210)	Плaцебо (n=209)	P, 380 mg vs placebo	P, 380 mg vs 190 mg
Тошнота	33	25	11	<0,001	
Головная боль	22	16	16		
Усталость	20	16	11	0,01	
Бессонница	14	13	12		
Рвота	14	11	6		
Снижение аппетита	13	6	1	<0,001	0,02
Диарея	13	11	9		
Головокружение	13	11	4	0,001	
Боль в месте инъекции	12	9	9	0,04	
Назофарингит	11	15	12		
Инфекции верхних дыхательных путей	10	7	9		

ликолидных) микросфер. На фоне лечения уровни АСТ и АЛТ не претерпевали существенных изменений. Более того, не обнаружено влияние препарата на соотношение количества пациентов с повышением уровня АСТ или АЛТ более 3-х нормальных значений в различных группах лечения.

Основной оценивавшийся в данном исследовании показатель — количество дней злоупотребления алкоголем, является наиболее важным критерием для оценки тяжести алкогольной зависимости и имеет как клиническое, так и социальное значение. Среди всех показателей он наиболее сильно коррелирует с неблагоприятными последствиями алкогольной зависимости, такими как нарушения правил дорожного движения, межличностными конфликтами и травматизмом.

Снижение злоупотребления алкоголем приводит к улучшению различных аспектов здоровья и качества жизни больных, что было подтверждено в дальнейших исследованиях. Необходимо учитывать и то обстоятельство, что алкогольная зависимость является хроническим заболеванием, в связи с чем, ни один вид лечения не позволяет полностью исключить риск злоупотребления алкоголем и рецидива. В связи с этим следует отметить важное клиническое преимущество Вивитрола: препарат может успешно применяться в комбинации с другими видами лечения, включая различные лекарственные средства и/или психотерапию.

В дальнейшем было проведено расширенное исследование Вивитрола на той же выборке больных [35, 36], которое продолжалось более 12-ти месяцев. Авторы сделали заключение, что продолжительность эффекта лечения, у пациентов, которые продолжали принимать Вивитрол, превышает этот период. Важно отметить, что пациенты, которые в основном (первом) исследовании получали психосоци-

альную поддержку и плацебо, в данном исследовании начинали получать психосоциальную поддержку и Вивитрол, при этом, у них отмечалось снижение количества рецидивов и запоев. Лечение Вивитролом в дозах 190 мг и 380 мг обычно хорошо переносилось на протяжении 1,5 лет без признаков токсичности для печени и с низкой вероятностью прекращения лечения вследствие неблагоприятных эффектов. Результаты как основного, так и расширенного исследования продемонстрировали значительную эффективность Вивитрола в лечении алкогольной зависимости.

При изучении эффективности препарата в группе пациентов (выборка составляла 82 пациентов), которые добровольно воздерживались от приема алкоголя в течение 4х или более дней до начала лечения, были получены следующие результаты [37]. Среди пациентов, получавших консультации (психосоциальную поддержку частота обострения была значительно выше в группе получавшей Вивитрол 380 мг по сравнению с плацебо: (Рисунок 2). Средняя продолжительность времени до любого употребления алкоголя составляла 41 день для группы Вивитрол 380 мг против 12 дней для плацебо. Степень полного воздержания в конце исследования (24 недели) составляла 32% для пациентов из группы Вивитрол 380 мг по сравнению с 11% для пациентов из группы плацебо. (P=0,02)

Авторы отметили, что у пациентов, получавших 380 мг Вивитрола, отмечалось значительно меньше дней употребления алкоголя в месяц, чем у пациентов, получавших плацебо (среднее количество дней, 0,7 против 7,2, соответственно; P=0,005). Продолжительность времени до развития рецидива заболевания была значительно больше для группы больных, получавших Вивитрол 380 мг по сравнению с плацебо (>180 дней против 20 дней, соответственно; P=0,04). В то же время, количество

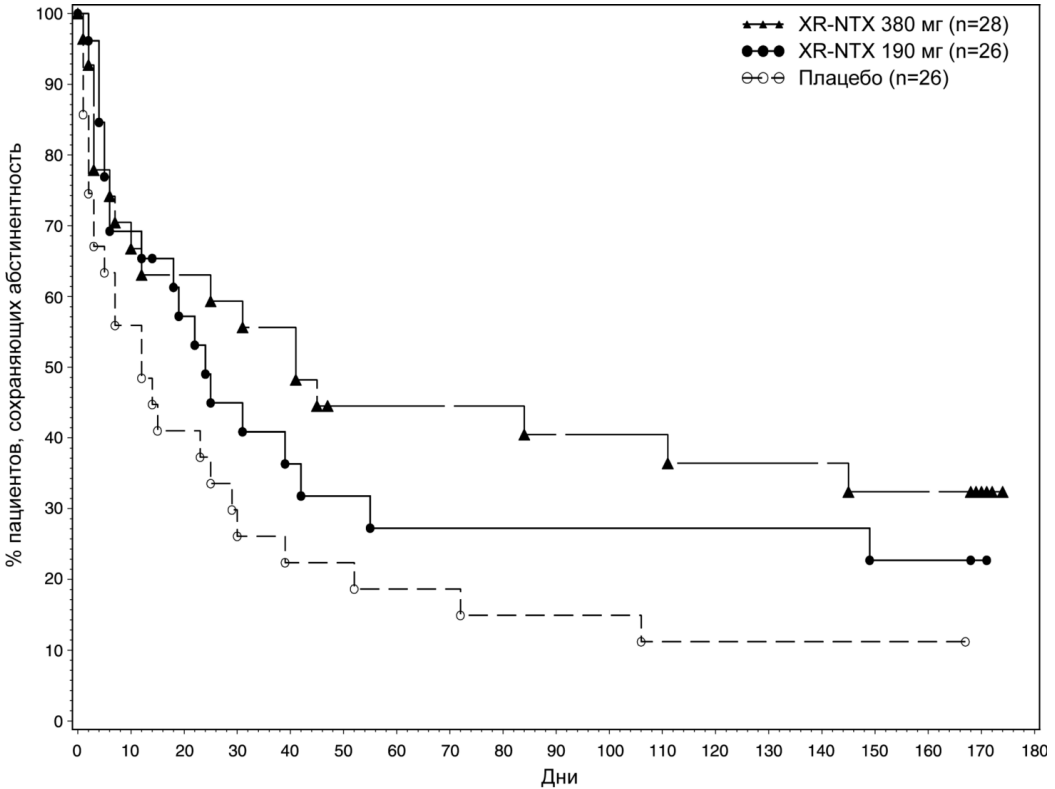


Рисунок 2. Количество пациентов (%), сохраняющих трезвость при приеме Вивитрола 380 и 190 мг по сравнению с плацебо.

дней активного употребления алкоголя в месяц у пациентов, получавших Вивитрол 380 мг также было гораздо меньше, чем у пациентов, получавших плацебо (среднее число дней, 0,2 против 2,9, соответственно; $P=0,007$). Кроме того, в группе получающих Вивитрол 380 мг число пациентов, ответивших на лечение было более чем в 2 раза выше, чем в группе плацебо. (70% в сравнении с 30%, соответственно $P=0,006$ Ответ на лечение определялся как не более чем 2 дня активного употребления алкоголя в любой последовательный 28 дневный период).

Учитывая, что пациенты в группе, получавшей Вивитрол 380 мг значительно в меньшей степени подвергались воздействию алкогольной интоксикации, то и уровень ГГТ (гамма-глутамил-транспептидаза) снижался значительно быстрее у этой группы пациентов по сравнению с группой плацебо (обобщенный анализ оценочных уравнений, $P=0,03$).

Очень большое значение в настоящее время приобретает динамика и оценка качества жизни пациентов при использовании тех или иных терапевтических подходов. Оценивалось влияние инъекций Вивитрола на качество жизни пациентов с зависимостью от алкоголя [38]. Проведенное 24-недельное двойное слепое плацебо контролируемое исследование

Вивитрола выявило его безопасность и эффективность. Пациентам с алкогольной зависимостью DSM-IV ($N=624$) рандомизированно раз в месяц в течении 6 месяцев делалась инъекция Вивитрола 380 мг, 190 мг или плацебо в комбинации с психосоциальной поддержкой (BRENDA). Качество жизни оценивалось посредством опросника SF-36v2. Данное исследование наглядно показало, что пациенты с алкогольной зависимостью изначально (перед включением в исследование, на фоне хронической алкогольной интоксикации) имеют низкие показатели качества жизни, практически по всем показателям (Таблица 3). При применении же лечения, данные показатели имеют яркую тенденцию к улучшению (Таблица 3). При этом, авторы отмечают, что исходные значения были значительно ниже нормы для населения США, и колебались от 58 до 61 баллов (по осям «психическое здоровье» и «жизнеспособность» при стремлении к 100. Использование Вивитрола в комплексе с психотерапией позволило значительно улучшить данные показатели. В то же время, авторы отмечают достаточно стабильные цифры по осям «физическое функционирование», «физическое поведение», «боль», которые в результате терапии претерпевают минимальные изменения. Был сделан вывод о том, что улучшение качества

Таблица 3

Усредненные показатели по опроснику SF-36 у больных, получавших Вивитрол 380 мг, 190 мг в сравнении с плацебо

Оси SF-36	Исходные данные	Период лечения	Среднее изменение в LS (95% CI)
Психическое здоровье			
Плацебо/BRENDА	61,1	69,4	8,3 (6,2, 10,5)
190 мг/BRENDА	60	69,5	8,8 (6,7, 11,0)
380 мг/BRENDА	58,6	71,5	11,5(9,3, 13,7)*
Эмоциональное поведение			
Плацебо/BRENDА	73,7	82,4	8,5 (5,7, 11,3)
190 мг/BRENDА	73	83,8	10,3 (7,4, 13,1)
380 мг/BRENDА	70,7	83,5	11,7 (8,9, 14,6)
Социальное функционирование			
Плацебо/BRENDА	68,9	79,9	11,1 (8,2, 14,1)
190 мг/BRENDА	68,5	80,7	12,5 (9,5, 15,5)
380 мг/BRENDА	64,3	82,3	16,6 (13,6, 19,6)*
Жизнеспособность			
Плацебо/BRENDА	52,9	62,3	9,2 (7,1, 11,4)
190 мг/BRENDА	52,4	60,9	7,9 (5,7, 10,0)
380 мг/BRENDА	51,2	62,4	10,3 (8,1, 12,4)
Общее состояние здоровья			
Плацебо/BRENDА	68,2	70,1	2,5 (0,6, 4,3)
190 мг/BRENDА	65,8	71,8	5,1 (3,2, 7,0)
380 мг/BRENDА	68	72,5	5,0 (3,1, 6,9)
Физическое функционирование			
Плацебо/BRENDА	88	87,6	0,3 (-1,6, 2,1)
190 мг/BRENDА	85,7	88,9	2,4 (0,6, 4,3)
380 мг/BRENDА	86,5	89,9	3,2 (1,3, 5,1)*
Физическое поведение			
Плацебо/BRENDА	78,2	84,8	6,3 (3,5, 9,1)
190 мг/BRENDА	78,2	85,6	7,2 (4,3, 10,0)
380 мг/BRENDА	77,4	86	8,4 (5,6, 11,2)
Телесная боль			
Плацебо/BRENDА	75,5	77,5	1,7 (-1,0, 4,4)
190 мг/BRENDА	74,5	78,3	2,9 (0,2, 5,6)
380 мг/BRENDА	76,5	76,4	0,3 (-2,4, 3,0)

*P<0,05 Вивитрол 380 мг в сравнении с плацебо

жизни пациентов напрямую связано с поддержанием трезвости и значительным уменьшением рецидивов и срывов в группе пациентов, получавших Вивитрол.

В ходе 6-месячного, многоцентрового, плацебо контролируемого исследования, включавшего и подгруппы сильно пьющих, страдающих ожирением пациентов или пациентов, применяющих во время исследования NSAID (нестероидные противовоспалительные лекарственные средства) был проведен всесторонний анализ влияния Вивитрола на функции печени[439].

От пациентов не требовалось воздерживаться от приема алкоголя к моменту первой инъекции, и они не исключались из исследования, если продолжали употреблять алкоголь. В дополнение к лечению исследуемым препаратом, пациентам во время визитов в клинику предоставлялась также психосоциальная поддержка. Лабораторная оценка фун-

кции печени была проведена у 193 пациентов, принимающих Вивитрол в дозе 380 мг, 193 пациентов, принимающих Вивитрол в дозе 190 мг и 198 пациентов, получающих плацебо. Из этой большой выборки всего лишь 2 пациента были исключены из исследования из-за связанных с печенью неблагоприятных явлений. Результаты проведенного исследования позволили сделать вывод о том, что Вивитрол в дозах 380 мг, 190 мг является достаточно безопасным препаратом. Не было получено свидетельств о еще большем повышении высоких (> 3 х норм) значений аминотрансфераз за первые несколько недель лечения препаратом Вивитрол. Степень связанных с функцией печени неблагоприятных явлений была низкой и различие между группами, применяющими Вивитрол в любой дозе и плацебо было незначительным. Значения ГТТ были значительно ниже в группе пациентов, получающих во время исследования Вивитрол в дозе 380 мг,

чем в группе, получающей плацебо. Это благоприятное влияние Вивитрола 380 мг, как уже упоминалось выше, вызвано именно воздержанием от употребления алкоголя, и главным образом, снижения количества запоев.

Несмотря на то, что Вивитрол проявил себя, как эффективный модификатор вредного потребления алкоголя, некоторые пациенты во время лечения будут продолжать пить, временами активно. Ключевым выводом данного исследования явилось то, что применение Вивитрола в подгруппе пациентов, продолжающих активно принимать алкоголь во время исследования, не вызывало повышения уровня сывороточных трансаминаз. Эти данные говорят о том, что Вивитрол не обладает гепатотоксичностью. Применение Вивитрола (в любой дозе) у пациентов страдающих ожирением, а также совместное назначение NSAID (нестероидных противовоспалительных средств) не вызывало повышения уровней аминотрансфераз по сравнению с плацебо. Проведенный анализ научных работ показывает перспективность использования инъекционной длительно действующей формы налтрексона (Вивитрола) в наркологической практике. Большей частью, это касается больных с зависимостью от алкоголя. Несомненно, более быстрое внедрение препарата как в стационарную, так и в амбулаторную практику расширит возможности терапии и для врача, и для пациента.

В заключении хотелось бы еще раз подчеркнуть, что механизмы формирования алкогольной зависимости достаточно сложны, в них задействованы многие нейромедиаторные системы: дофаминовая, ГАМК-ергическая, серотонинергическая, система опиатных рецепторов и др. В связи с этим терапевтические программы должны быть комплексными и сочетать в себе воздействие на различные звенья патогенеза. Только при соблюдении этого условия возможно достижение положительных результатов лечения, заключающееся в формировании длительных, стабильных ремиссий.*

ЛИТЕРАТУРА

1 Анохина И.П. Биологические механизмы зависимости от психоактивных веществ (патогенез). В кн. Лекции по наркологии. Изд. третье, переработанное и расширенное /Под ред. проф. Иванца Н.Н. - М.: Медпрактика, 2001. С. 13 – 33.

2 Иванец Н.Н. Современная концепция терапии наркологических заболеваний. В кн.: Лекции по наркологии. Изд. третье, переработанное и расширенное /Под ред. проф. Иванца Н.Н. - М.: Медпрактика, 2001. С. 105 – 117.

3 Block B. A., Holland R.T. Recidivist Alcoholics: A double-blind, placebo-controlled study of Fluvoxamin // Alcohol and Alcoholism. – 1993. – V. 38. - № 2. – P. 253.

4 Erickson C.K. The neurochemistry of craving // Treatment today. – 1995. – Vol. 7. – № 2. – P. 8 – 9.

5 Erickson C.K. Review of neurotransmitters and their role in alcoholism treatment // Alcohol & Alcoholism. – 1996. – Vol. 13. – Suppl. 1. – P. 5 – 11.

6 Ludwig A.M. Biology of alcohol psychosocial factors / Eds. B. Kissin, H. Begleiter. – New York, 1983. – P. 197-214.

7 Анохина И.П. Биологические механизмы зависимости от психотропных веществ // Вопросы наркологии. 1995. №. 2. С. 27 – 31.

8 Анохина И. П., Балашов А. М., Коган Б. М., Панченко Л.Ф. Роль опиатной системы в механизмах формирования алкогольной зависимости // Вопросы наркологии. 1989. №. 3. С. 3 – 11.

9 Srisurapanont M, Jarusuraisin N. Opioid antagonists for alcohol dependence. Cochrane Database Syst Rev. 2005;1: CD001867.

10 Volpicelli JR, Watson NT, King AC, Sherman Ce, O'Brien CP. Effect of naltrexone on alcohol «high» in alcoholics. //Am J Psychiatry. – 1995. – V. 152. – P. 613–615.

11 Volpicelli JR, Alterman AI, Hayashida M, O'Brien CP. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. //Arch Gen Psychiatry. – 1992. – V. 49. – P. 876–880.

12 O' Malley S. S., Jaffe A. J., Chang G et al. Naltrexone and coping skills therapy for alcohol dependence: a controlled study // Archives of General Psychiatry. – 1992. – Nov. Vol. 49. – P. 881- 887.

13 Volpicelli J. R., Rhines K. S., Rhines J. S. et al. Naltrexone and alcohol dependence: role of subject compliance. // J. Arch. Gen. Psychiatry. – 1997. Aug. – Vol. 54. - № 8. – P. 737 – 742.

14 Soyka M. Klinische Erfahrungen mit Naltrexon in der alkoholabhaengigkeit. //Psycho. – 22. – 1996. - №. 6. – s. 429 – 433

15 Harris KM, DeVries A, Dimidjian K. Trends in naltrexone use among members of a large private health plan. Psychiatr Serv. 2004;55(3):221.

16 Pettinati HM, Volpicelli JR, Pierce JD Jr, et al. Improving naltrexone response: an intervention for medical practitioners to enhance medication compliance in alcohol dependent patients. J Addict Dis. 2000; 19(1): 71-83.

17 Bouza C, Angeles M, Munoz A, et al. Efficacy and safety of naltrexone and acamprosate in the treatment of alcohol dependence: a systematic review. Addiction. 2004; 99: 811-828.

18 Mark TL, Kranzler HR, Song X. Understanding US addiction physicians' low rate of naltrexone prescription. Drug alcohol Depend. 2003; 71: 219-228.

* Данная публикация является перепечаткой статьи из номера «РМЖ. Неврология/психиатрия», 2008, Том 16, № 26 (336), 2008, стр. 1790–1795.

- 19 Hubbell CL, Czirr SA, Hunter GA, Beaman CM, LeCann NC, Reid LD. Consumption of ethanol solution is potentiated by morphine and attenuated by naloxone persistently across repeated daily administrations. // *Alcohol*. — 1986. — V.3. — P. 39–54.
- 20 Froechlich JC, Harts J, Lumeng L, Li TK. Naloxone attenuates voluntary ethanol intake in rats selectively bred for the high ethanol preference. // *Pharmacol biochem Behav*. — 1990. — V. 35. — P. 385–390.
- 21 Gessa GL, Muntoni F, Collu M, Vargiu L, Mereu G. Low doses of ethanol activate dopaminergic neurons in the ventral tegmental area. // *Brain Res*. — 1985. — V. 348. — P. 201–203.
- 22 Benjamin D, Grant E, Pohorecky LA. Naltrexone reverses ethanol-induced dopamine release in the nucleus accumbens in awake, freely moving rats. // *Brain Res*. — 1993. — V. 621. — P. 137–140.
- 23 Swift RM, Whelihan W, Kuznetsov O, Buongiorno G, Hsuing H. Naltrexone-induced alterations in human ethanol intoxication. // *Am J Psychiatry*. — 1994. — V. 151. — P. 1463–1467.
- 24 Jaffe AJ, Rounsaville B, Chang G., Schottenfeld RS, Meyer RE, O'Malley SS. Naltrexone, relapse prevention, and supportive therapy with alcoholics: an analysis of patient treatment matching. // *J. Consult Clin Psychol*. — 1996. — V. 64. — P. 1044–1053.
- 25 McCaul ME, Wand GS, Sullivan J, Munford G, Quigley J. Beta-naltrexol level predicts alcohol relapse. // *Alcohol Clin Exp Res* (in press), abstract.
- 26 Chick J. UK multicentre study of naltrexone as adjunctive therapy in the treatment of alcoholism: efficacy results. // Presented at the 10th World Psychiatry Conference, Madrid, Spain, August 24, 1996.
- 27 Hersh D, Van Kirk JR, Kranzler HR. Naltrexone treatment of comorbid alcohol and cocaine use disorders. // *Psychopharmacology (Berl)*. — 1998. — V. 139. — P. 44–52.
- 28 Croop RS, Faulkner EB, Labriola DF. The safety profile of naltrexone in the treatment of alcoholism: results from a multicentre usage study. // *Arch Gen Psychiatry*. — 1997. — V. 54. — P. 1130–1135.
- 29 Berg BJ, Pettinati HM, Volpicelli JR. A risk-benefit assessment of naltrexone in the treatment of alcohol dependence. // *Drug Saf*. — 1997. — V. 15. — P. 274–282.
- 30 Naltrexone and alcoholism treatment. Treatment improvement protocol (TIP) series 28. Rockville. Md.: Center for Substance Abuse Treatment, 1998. (DHHS publication no. (SMA) 98–3206.) www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=hstat5.chapter.51510
- 31 Винникова М.А. Лобачева А.С., Басманова Т.В., Бойко Е.О., Гуревич Г.П. Антаксон в терапии патологического влечения к алкоголю: результаты сравнительных исследований // *Ж. «Вопросы наркологии»-М.* — 2007. — №1. — С.5–11.
- 32 Dunbar JD, Turncliff RZ, Dong Q, et al. Single and multiple dose pharmacokinetics of long-acting naltrexone. *Alcohol Clin Exp Res*. 2006; 30: 480–490.
- 33 Интернет-ресурс: www.bio-medicine.org/medicine-news/Alcoholism-Drug-Vivitrol-Approved-By-FDA-9455-1.
- 34 Garbutt JC, Kranzler HR, O'Malley SS, et al. Efficacy and tolerability of long-acting injectable naltrexone for alcohol dependence: a randomized controlled trial. // *JAMA*. 2005. V. 293. — P. 1617–1625.
- 35 Gastfriend D.R., Dong Q., Loewy J. et al. Durability of Effect of Long-Acting Injectable Naltrexone The Journal of Family Practice Vol. 5, No. 3 / March 2006
- 36 Gastfriend DR, Dong Q, Loewy J, et al. Durability of effect of long-acting injectable naltrexone. Presented at Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 2005; Atlanta, GA.
- 37 O'Malley SS, Garbutt JC, Gastfriend DR, et al. Efficacy of Extended-Release Naltrexone in Alcohol-Dependent Who are Abstinent Before Treatment // *J Clin Psychopharm*. 2007. — V. 27. — No.5. — P. 507–512.
- 38 Kranzler HR, Song Liou et al. Effect of long-acting injectable Naltrexone on Quality of Life. Presented at Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 2005; Atlanta, GA.
- 39 Lucey M.R., Silverman B.H., Illeperuma A., O'Brien C.P. Hepatic Safety of Once-Monthly Injectable Extended-Release Naltrexone Administered to Actively Drinking Alcoholics // *Alc. Clin Exp. Research*. — V. 32. — No. 3. — 2008. — P. 498–504.