

Избирательное применение налтрексона без предварительной детоксикации для лечения алкогольной зависимости: результаты клинических испытаний с использованием плацебо и применением двойного слепого метода*

ХЕЙНАЛА П.,^{1,2} АЛТО Х.,^{1,3} КИЯНМАА К.,¹ ЛОННКВИСТ Ю.,¹ КУОППАСАЛМИ К.,¹ СИНКЛЭЙР Д.Д.¹

¹ — Отделение психического здоровья и алкогольных исследований Национального института здравоохранения, Хельсинки, Финляндия;

² — Финский фонд алкогольных исследований, Хельсинки, Финляндия;

³ — Отдел исследований алкогольных заболеваний, Университет Хельсинки, Финляндия.

Показана эффективность курсового применения (12 недель) антагониста опиатных рецепторов налтрексона в сочетании с психотерапией для лечения алкоголизма. В настоящем исследовании участвовал 121 пациент с диагнозом “алкогольная зависимость”, подтвержденным с помощью опросника DSM-IV. От пациентов не требовали соблюдать трезвость до начала испытаний. С ними в амбулаторных условиях проводили курс направленной когнитивной (n=67) или общей (n=54) рациональной психотерапии. В течение первых 12 недель лечения испытуемые ежедневно принимали налтрексон (50 мг в сутки, n=63) или плацебо (n=58). В течение последующих 20 недель налтрексон или плацебо употреблялись только при возникновении компульсивного влечения к алкоголю (так называемое целенаправленное применение). Для оценки результатов исследования использовался двойной слепой метод. Пациентов распределяли по группам случайным образом. В течение первых 12 недель 16,5% пациентов нарушали протокол испытаний, а в последующий период их число возросло вдвое. Данный показатель не отличался в изучавшихся группах испытуемых. К концу первых 12 недель наилучший результат наблюдался в группе, где налтрексон применялся на фоне когнитивной психотерапии, а наихудший — в группе когнитивной терапии в сочетании с плацебо. Эти различия сохранялись и в течение последующих 20 недель испытаний. Эффект налтрексона не отличался от эффекта плацебо у пациентов, с которыми проводили общую психотерапию. Применение налтрексона в сочетании с когнитивной психотерапией вызывало статистически значимое увеличение доли больных (с 3 до 27 %), воздерживавшихся от запойного типа употребления алкоголя, и снижение абсолютного количества употребляемого алкоголя (с 354±62 до 231±40 г абс. чистого алкоголя в неделю) другими больными. Результаты настоящего исследования подтверждают возможность применения налтрексона с целью предупреждения рецидива в моменты возникновения непреодолимого влечения к алкоголю с потерей самоконтроля и указывают на необязательность соблюдения больными трезвости и проведения детоксикации при назначении налтрексона.

Введение

Эффективность налтрексона для лечения алкоголизма убедительно подтверждена рядом клинических испытаний [1,10,19,20]. Первым из них было исследование группы Волпицелли, которое использовало плацебо-контроль и двойной слепой метод в условиях клиники и продемонстрировало способность налтрексона уменьшать употребление алкоголя и частоту эпизодов запоев [19]. Для пациентов, принимавших налтрексон, было характерно ослабление алкогольной мотивации и более редкое употребление алкоголя по сравнению с применением плацебо.

Эти результаты были воспроизведены группой О’Мэлли [10], показавшей, что по сравнению с плацебо налтрексон уменьшает частоту запоев, число нетрезвых дней и общее количество употребляемого алкоголя. Отмечалась и зависимость эффективности лечения налтрексоном от сочетания с психотерапией, особенно — с направленной когнитивной терапией.

Оказалось, что одним из важных предпосылок эффективности лечения с помощью фармакологических средств является настрой пациента на лечение. Это было показано в клинических испытаниях, выполненных группой Волпицелли [20], в которых пациентам, соблюдающим трезвость, назначали налтрексон (50 мг ежедневно) или плацебо. В этих условиях у высокомотивированных индивидуумов была выявлена статистически значимая отрицательная корреляция между уровнем их мотивации к лечению налтрексоном и количеством нетрезвых дней. У низкомотивированных индивидуумов, напротив, налтрексон не влиял на алкогольную мотивацию и улучшал только состояние соответствующих ферментных систем печени.

Результаты доклинических исследований и некоторых клинических испытаний указывают на зависимость эффективности налтрексона от протокола его применения [1, 4, 13, 21, 22]. Налтрексон не был эффективен в клинических испытаниях, которые требовали от пациентов соблюдать трезвость, и в доклинических исследованиях на крысах, в которых он как антагонист опиатных рецепторов применялся только в период лишения алкоголя. Положительный эффект налтрексона наблюдался, только

* Настоящее исследование проводилось в наркологической клинике Ярвенпяя и в отделении психического здоровья и алкогольных исследований Национального института здравоохранения, Хельсинки при финансовой поддержке Финским фондом алкогольных исследований и Национальным институтом здравоохранения.

если протокол клинических испытаний не препятствовал употреблению спиртного, а также при введении животным антагонистов опиатных рецепторов на фоне их свободного доступа к раствору алкоголя [17]. Это обуславливает необязательность требования предварительного отказа от алкоголя и возможность избирательного применения налтрексона при употреблении спиртного. Кроме того, результаты выполненных ранее исследований свидетельствуют о том, что указанный эффект налтрексона постепенно ослабляется после окончания лечения [12]. Это обосновывает целесообразность более длительного периода соответствующего лечения (более 3—6 мес.).

Цель настоящего исследования состояла в проверке перечисленных выше результатов [1, 10, 11, 19, 20] и оценке указанной стратегии увеличения эффективности налтрексона при лечении зависимости от алкоголя в сравнении с плацебо и с использованием двойного слепого метода. Испытания проводились на базе единого клинического центра, а их продолжительность составляла 32 недели. Протокол испытаний не требовал от испытуемых предварительного отказа от употребления алкоголя. Пациенты в условиях группы проходили курс рациональной когнитивной психотерапии по заранее заданной схеме [6], допускающей употребление алкоголя, или курс общей рациональной психотерапии, ориентированной на полную трезвость. Первые 12 недель рассматривались как период формирования фармакологического эффекта, а последующие 20 недель «избирательного» применения налтрексона (прием только в момент непреодолимого влечения к алкоголю) — как тестовый период.

Методика исследования

В исследовании принимали участие пациенты, которые обратились за амбулаторной помощью по поводу лечения алкоголизма в ответ на объявление о проведении настоящего исследования. По телефону поступило 326 заявок, на основании которых 302 чел. были приглашены на собеседование. Из них 137 чел. прошли собеседование, а 121 — дал письменное информированное согласие на участие в испытаниях. После одной недели применения плацебо, меченного рибофлавином, эти пациенты были случайным образом распределены по группам. Применялись следующие критерии включения в испытания: 1) возраст 21—65 лет, 2) диагноз зависимости от алкоголя по опроснику DSM-IV, 3) употребление 60 и более граммов чистого алкоголя в день за последний месяц, 4) устойчивое социальное положение и наличие независимого источника информации. Для исключения из исследования использовались следующие критерии: 1) употребление наркотиков (включая марихуану), 2) наличие в анамнезе употребления препаратов опия, 3) наличие выраженных психических расстройств, определявшихся с помощью шкалы Структурного Клинического Интервью опросника DSM IV, 4) нарушение здоровья, требующее медицинского вмешательства, 5) употребление психотропных и противосудорожных средств, а также дисульфирама, 6) неудовлетворительное состояние печени (активность аланин- и аспартат-аминотрансфераз в крови выше 250 МЕ/л).

Каждый пациент подписывал документ, в котором констатировалось его согласие участвовать в испытаниях

и информированность относительно условий, которые полностью соответствовали международным критериям GCP (Good Clinical Practice) и Хельсинкской декларации 1964 г. Исследование было разрешено Этическим комитетом Фонда алкогольных исследований Финляндии (разрешение №101096).

Часть из 302 приглашенных на собеседование кандидатов была исключена. Их исключение было связано со следующими причинами: 55 % сами отказались от участия в исследовании, 1% имели в анамнезе другие психические расстройства, 2% страдали другими заболеваниями, требующими медицинского вмешательства, и 2 % жили в условиях социальной нестабильности. В результате в исследование был включен 121 пациент. Среди них было 86 мужчин (71,1 %) и 35 женщин (28,9 %), а их средний возраст составлял $45,5 \pm 7,8$ года.

Испытания проходили в амбулаторных условиях и перед их началом от пациентов не требовали соблюдать трезвость. Они проходили курс направленной когнитивной ($n=67$) или общей рациональной ($n=54$) психотерапии, и им назначался налтрексон (50 мг в сутки, $n=63$) или плацебо ($n=58$). Исследование использовало двойной слепой метод. В течение первых 12 недель лечения пациенты употребляли налтрексон или плацебо ежедневно, а в течение последующих 20 недель — только в ситуациях высокого риска употребления алкоголя или при непреодолимом влечении к нему (избирательное применение).

Капсулы, содержащие налтрексон (ReVia) и плацебо, были подготовлены в фармацевтическом отделении Университета Хельсинки. Это были одинаковые непрозрачные капсулы, содержавшие 50 мг налтрексона гидрохлорида или эквивалентное количество фармакологически неактивного плацебо. Капсулы обоих типов предоставлялись испытуемым штатным фармацевтом во время каждого амбулаторного приема и дополнительно содержали по 100 мг рибофлавина, который использовался как индикатор выполнения пациентом протокола исследования.

Главный признак, по которому судили об эффективности налтрексона, был выбран до начала исследования и занесен в реестр Этического комитета Фонда алкогольных исследований Финляндии. В соответствии с данными предыдущих клинических испытаний налтрексона, таким признаком служило чрезмерное употребление алкоголя [1,10,19] — не менее пяти стандартных доз алкоголя (1 доза равна 12 г чистого алкоголя) за один прием, наличие не менее пяти эпизодов употребления алкоголя в неделю или приход на прием в нетрезвом виде. Другими показателями служили количество употребляемого алкоголя и степень влечения к нему, которые оценивались с помощью дневника употребления алкоголя и финской версии Шкалы Навязчивости Влечения к Алкоголю (OCDS). Дополнительными показателями также служили состояние ферментной системы печени и уровень рибофлавина в моче, которые измеряли раз в 2—4 недели.

Амбулаторный прием пациентов проводили за неделю до лечения, в его начале и затем — в конце 1-, 2-, 3-, 5-, 8-, 12-, 16-, 24- и 32-й недели исследования. На 20-й и 28-й неделе с испытуемыми проводили дополнительную беседу по телефону. Во время каждого посещения и телефонных контактов испытуемые сообщали данные учета количества употребляемого алкоголя. Для этого они в специальном дневнике протоколировали число выпитых

стандартных доз спиртного. На 1-, 2-, 5- и 12-й неделях исследования они участвовали в сеансах групповой когнитивной или общей рациональной психотерапии. При когнитивной психотерапии пациенты обучались психологическим приемам купирования чрезмерного употребления алкоголя в соответствии с руководством, которое используется в наркологической клинике в Ярвенпяя [6]. При этом главное внимание обращалось на то, чтобы употребление алкоголя не превращалось в запой. В процессе общей психотерапии, проходившей в аналогичных условиях, основное внимание обращалось на полное воздержание от употребления алкоголя. Схема исследования представлена на рис. 1.

Результаты исследования

Основные характеристики пациентов, участвовавших в испытаниях ($n=121$), представлены в табл. 1. В среднем это были хорошо образованные, работающие, женатые (замужние) люди, живущие в условиях социальной стабильности. Все они соответствовали диагностическим критериям зависимости от алкоголя опросника DSM-IV. Пациенты были разделены на 4 одинаковые группы, которые не различались по признакам, указанным в табл. 1, и по показателям зависимости от алкоголя. Общее число пациентов, прошедших первые 12 недель испытаний, составило 101 чел. (83,5 %). 84 пациента (69,4 %) выполнили требования протокола всех 32 недель настоящего исследования. Таким образом, доля пациентов, нарушавших протокол испытаний, составляла 16,5 % в течение первого 12-недельного периода и 30,6 % — к концу его второй фазы. Данный показатель также не отличался у пациентов указанных выше групп.

Основные результаты исследования представлены на рис. 2 и 3, которые включают всех испытуемых ($n=121$). По

Таблица 1

Основные характеристики испытуемых.
Пациенты были разделены на четыре одинаковые группы, которые не различались по данным признакам

Показатель	Величина
Средний возраст стандартное отклонение, г	45,5 7,8
Пол	число пациентов и их доля (%)
Мужчины	86 (71,1)
Женщины	35 (28,9)
Семейное положение	
Холостой (незамужняя)	14 (11,6)
Женатый (замужем)	88 (72,7)
Вдовец (вдова) или в разводе	19 (15,7)
Условия жизни	
Одинокий (одинокая)	25 (20,7)
Вместе с семьей	90 (74,4)
Вместе с детьми	6 (5,0)
Трудовая деятельность	
Безработный	16 (13,2)
Имеется постоянная работа	91 (75,2)
Пенсионер или студент	14 (11,6)
Наличие в анамнезе лечения алкоголизма	
Нет	78 (64,5)
Детоксикация (без сохранения трезвости)	14 (11,6)
Лечение алкоголизма в специализированной клинике	16 (13,2)
Лечение алкоголизма в больнице	13 (10,7)

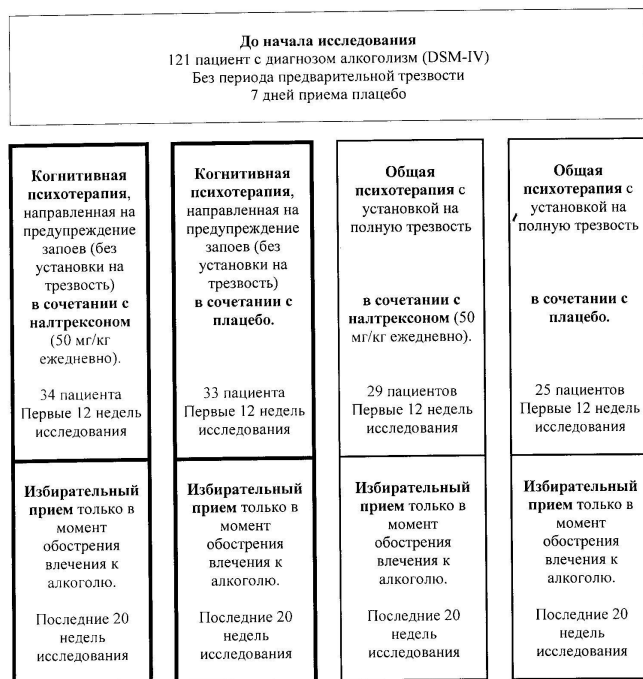


Рис 1. Схема исследования с указанием типа групп, числа пациентов и длительности периодов постоянного и избирательного приема налтрексона или плацебо.

главному показателю, выбранному для данного исследования, во всех группах наблюдалось выраженное влияние самой процедуры испытаний, которое было статистически значимым по критерию Каплана—Мэйера ($P=0,0397$) (см. рис. 2). Статистически значимой была и зависимость данного показателя от сочетания типа лекарственного средства (налтрексон или плацебо) с характером психотерапии. При этом наилучший результат наблюдался при сочетании налтрексона с когнитивной психотерапией.

Результат применения налтрексона был наиболее выражен по показателю доли пациентов, избегавших чрезмерного употребления алкоголя в течение всего периода исследования (рис. 3). Налтрексон вызывал статистически значимое улучшение этого показателя по сравнению с плацебо в группах когнитивной психотерапии ($P=0,008$, точный метод Фишера). В группах общей психотерапии, напротив, данный показатель был несколько лучше в группе плацебо, хотя это различие не было статистически значимым. Эффект налтрексона в группе когнитивной психотерапии был также более выраженным, чем в группе общей психотерапии ($P=0,041$).

Аналогичная картина наблюдалась и по критерию доли пациентов, которые не могли удержаться от чрезмерного употребления алкоголя в течение всего периода испытаний. При сочетании когнитивной психотерапии с

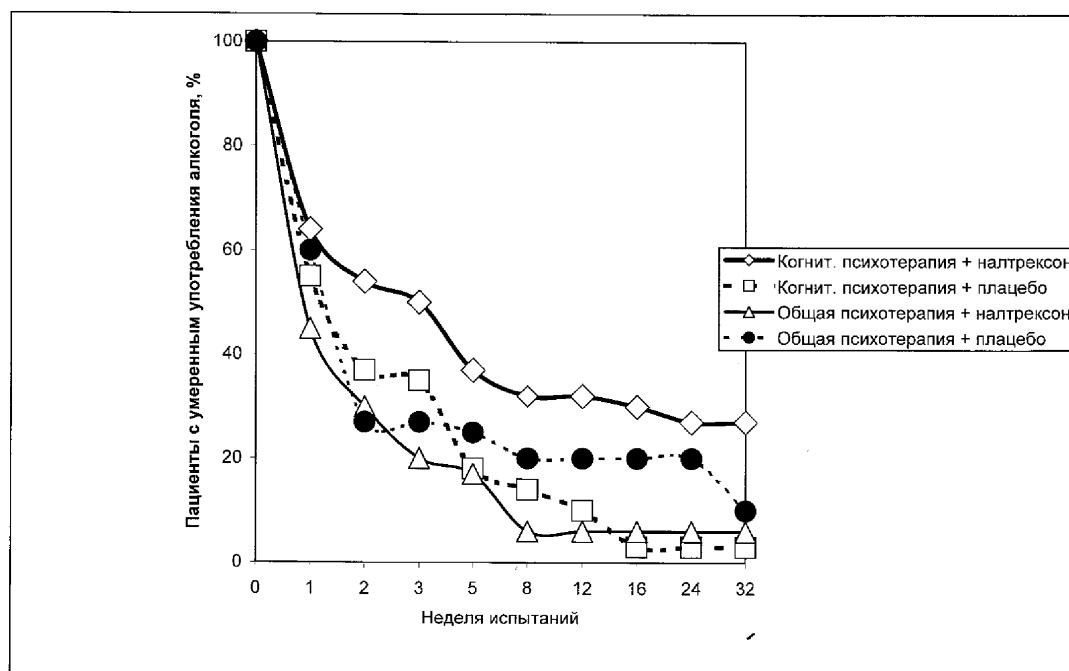


Рис. 2. Изменение доли пациентов (%), которые в процессе испытаний избегали чрезмерного употребления алкоголя (употребление менее пяти стандартных доз за один прием, наличие менее пяти эпизодов употребления алкоголя в неделю и приход на прием в трезвом виде).

налтрексоном один эпизод чрезмерного употребления алкоголя возникал у 19,1% пациентов, а при ее сочетании с плацебо — всего лишь у 3,2% испытуемых. В случае применения общей психотерапии разницы между назначением налтрексона и плацебо практически не было (соответственно 12,5 и 10,0 %). Такой показатель, как возникновение не более одного эпизода чрезмерного употребления алкоголя в период испытаний, был равен 38,2 % при сочетании когнитивной психотерапии с налтрексоном и 6,1 % — при ее сочетании с плацебо. При применении общей психотерапии эффект налтрексона не отличался от плацебо

(соответственно 17 и 20 %). Такая зависимость эффекта фармакологического средства от характера психотерапии была статистически значима по критерию χ^2 с поправкой Йэйта ($\chi^2 = 12,02$, $df = 1$, $P < 0,001$). Различия по показателю количества употреблявшегося алкоголя выявили в целом аналогичную картину. При этом наилучший результат наблюдался при сочетании налтрексона с когнитивной психотерапией, что было наиболее заметно во время последних 8 недель испытаний (см. табл. 2).

В период избирательного применения изучавшегося лекарственного средства (во время последних 20 недель

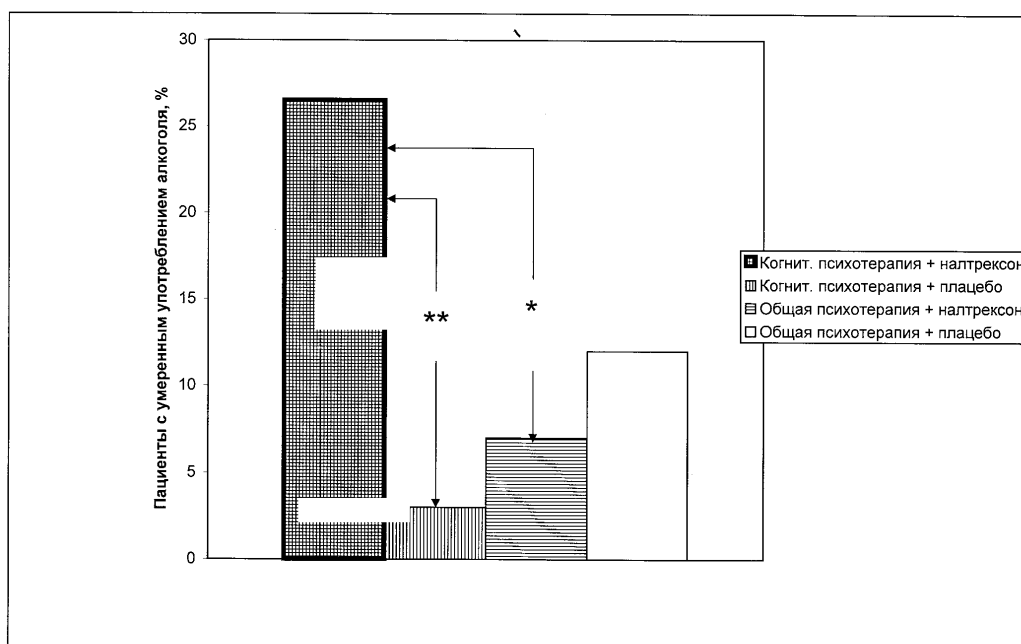


Рис. 3. Доля пациентов (%), которые в течение всего периода испытаний избегали чрезмерного употребления алкоголя. Достоверные различия по точному методу Фишера: * — $P=0,041$, ** — $P=0,008$

испытаний) отмечался неодинаковый расход пилюль в разных группах испытуемых. По этому показателю различие достигало уровня статистической значимости при сравнении группы, принимавшей налтрексон в сочетании с общей психотерапией ($3,4 \pm 0,3$ пилюли в неделю), с группой, употреблявшей его в условиях когнитивной психотерапии ($2,1 \pm 0,23$ пилюли в неделю) (см. табл. 3).

В табл. 4 представлены нежелательные эффекты, ощущавшиеся пациентами, в числе которых, однако, не было

признаков синдрома отмены алкоголя. Переносимость налтрексона, оценивавшаяся по этим признакам, в целом не отличалась от плацебо ($\chi^2 = 2,91$, $df = 1$, $P > 0,05$), хотя число жалоб, высказывавшихся пациентами, было довольно высоко. Ни по одному из указанных признаков не наблюдалось статистически значимых различий между объединенными по видам психотерапии группами, получавшими налтрексон или плацебо. Однако общая частота жалоб зависела от характера применявшейся психотерапии. Так, в условиях общей психотерапии таких жалоб было больше среди пациентов, получавших налтрексон, чем в группе с плацебо ($\chi^2 = 5,77$, $df = 1$, $P < 0,05$). В то же время аналогичный эффект налтрексона не был статистически значимым в условиях когнитивной психотерапии.

Таблица 2

**Еженедельное употребление алкоголя
в течение последних 8 недель испытаний
(средняя величина $\pm$ стандартная ошибка)**

	Когнитивная психотерапия	Общая психотерапия
Налтрексон	231 40*	357 81
Плацебо	354 62	326 80

Примечание. * — статистически значимая разница по Т-критерию ($P=0,05$) по сравнению с остальными тремя группами

Таблица 3

**Еженедельный расход пилюль
в течение последних 20 недель испытаний
(средняя величина $\pm$ стандартная ошибка)**

	Когнитивная психотерапия	Общая психотерапия
Налтрексон	2,1 0,2**	3,4 0,3
Плацебо	2,7 0,3	2,4 0,5

Примечание. ** — статистически значимая разница ($P=0,005$) между группами с различным характером психотерапии

Обсуждение результатов

Эффект налтрексона по избранным критериям статистически значимо отличался от плацебо, когда они применялись в сочетании с когнитивной терапией, что выглядело как уменьшение частоты эпизодов чрезмерного употребления алкоголя. При этом налтрексон не оказывал статистически значимого влияния на продолжительность и частоту периодов трезвости.

Можно думать, что причиной довольно хорошего соблюдения протокола испытаний пациентами всех групп было наличие процедуры психотерапии. В сочетании с достаточной полнотой и надежностью первичных данных это обеспечило возможность статистически обоснованного вывода о межгрупповых различиях, которые выявлялись даже без исключения пациентов, не соблюдавших полностью режим трезвости по протоколу испытаний.

В целом, результаты настоящего исследования подтверждают данные других испытаний [1,10,19,20], в том числе выводы недавнего исследования, выполненного в

Таблица 4

Число и доля пациентов (%), обнаруживших в период испытаний нежелательные ощущения

	Когнитивная психотерапия + налтрексон	Когнитивная психотерапия + плацебо	Общая психотерапия + налтрексон	Общая психотерапия + плацебо	Налтрексон	Плацебо
Число пациентов	34	33	29	25	63	58
Кишечные расстройства	6 (17,6)	3 (9,1)	6 (20,7)	3 (12,0)	12 (19,0)	6 (10,3)
Головная боль	4 (11,8)	6 (18,2)	2 (6,9)	4 (16,0)	6 (9,5)	10 (17,2)
Половые расстройства	4 (11,8)	2 (6,1)	6 (20,7)	2 (8,0)	10 (15,9)	4 (6,9)
Усталость днем	3 (8,8)	2 (6,1)	6 (20,7)	2 (8,0)	9 (14,3)	4 (6,9)
Тошнота	3 (8,8)	0 (0,0)	4 (13,8)	2 (8,0)	7 (11,1)	2 (3,4)
Сухость во рту	1 (2,9)	1 (3,0)	3 (10,3)	2 (8,0)	4 (6,3)	3 (5,2)
Поллакиурия	3 (8,8)	2 (6,1)	1 (3,4)	0 (0,0)	4 (6,3)	2 (3,4)
Бессонница	1 (2,9)	2 (6,1)	1 (3,4)	1 (4,0)	2 (3,2)	3 (5,2)
Другие	7 (20,6)	6 (18,2)	11 (37,9)	6 (24,0)	18 (28,6)	12 (20,7)
Всего	17 (50,0)	16 (48,5)	21 (72,4)*	10 (40,0)	38 (60,3)	26 (44,8)

Примечание. * — статистически значимая разница ($P<0,05$) по сравнению с назначением плацебо в сочетании с общей психотерапией. Другие различия незначимы

Швеции [2,8]. В этих исследованиях, использовавших плацебо-контроль, также показана эффективность налтрексона в сочетании с когнитивной психотерапией, но не в сочетании с общей психотерапией. Вместе с нашими данными это исследование свидетельствует о том, что налтрексон может быть с успехом использован для лечения алкоголизма при обязательном условии его назначения в сочетании с соответствующей рациональной психотерапией. Аналогичный вывод можно сделать и по результатам исследования группы О'Мэлли [10].

Главное различие между использовавшимися разновидностями рациональной психотерапии состояло в том, что когнитивная психотерапия не сочеталась с требованием обязательной трезвости, тогда как общая психотерапия включала требование полной трезвости во время испытаний. Данные доклинических исследований на животных также свидетельствуют о том, что наиболее выраженное влияние налтрексон оказывает на добровольное употребление раствора алкоголя в условиях свободного доступа к нему [14,15]. Эти особенности действия налтрексона на употребление алкоголя, по-видимому, объясняются имеющей место в этих условиях блокадой синаптических эффектов эндорфинов, которые высвобождаются в нервных окончаниях под влиянием алкоголя. Выявленный в настоящем исследовании факт отсутствия влияния налтрексона на продолжительность эпизодов воздержания от употребления алкоголя также соответствует известным данным о том, что применение налтрексона в период воздержания от употребления алкоголя не снижает риск его чрезмерного употребления [16]. Для объяснения этих особенностей действия налтрексона были предложены две теории. Согласно первой из них, в условиях блокады налтрексоном способности алкоголя активировать центральную систему положительного подкрепления алкогольная мотивация ослабляется по механизму угасания условнорефлекторных связей [14]. Вторая гипотеза предполагает, что налтрексон может, по крайней мере, отчасти способствовать восстановлению самоконтроля пациентов благодаря ослаблению алкогольной эйфории [13, 20] или психостимулирующему действию умеренных доз алкоголя [5].

Результаты настоящего исследования показывают возможность успешного и безопасного применения налтрексона у больных алкоголизмом пациентов без предварительного периода трезвости. В некоторых исследованиях уже предпринимались подобные попытки назначать налтрексон, не требуя от пациентов предварительной детоксикации [3,7,9]. Однако в настоящем исследовании налтрексон был впервые использован для лечения пристрастия к алкоголю у пациентов, продолжавших употреблять алкоголь. Ранее было показано, что существует лишь незначительная перекрестная чувствительность к алкоголю и наркотическим веществам, имеющим сродство к опиатным рецепторам. Это, по-видимому, может служить объяснением того факта, что настоящее исследование не выявило значимых побочных эффектов налтрексона у пациентов с диагнозом *алкоголизм*. При этом переносимость налтрексона была даже лучше, чем в тех клинических испытаниях [10,19], которые проводились после предварительной детоксикации. В нашем исследовании мы не наблюдали статистически значимых различий между пациентами, употреблявшими

налтрексон или плацебо, по частоте возникновения жалоб, которые могли бы расцениваться в качестве симптомов побочного действия. Эти данные указывают на безопасность назначения налтрексона и необязательность предварительного воздержания от алкоголя, что делает данное лекарственное средство доступным для большего числа пациентов [16].

В период избирательного применения налтрексона (последние 20 недель испытаний) пациенты, принимавшие его в сочетании с когнитивной психотерапией, израсходовали меньше капсул этого лекарственного средства по сравнению с пациентами, с которыми проводили общую рациональную психотерапию. Поскольку протокол испытаний в этот период предписывал пациентам принимать предложенные им капсулы только при возникновении или угрозе алкогольного эксцесса, данный результат косвенно свидетельствует и об ослаблении их алкогольной мотивации. Это является дополнительным указанием на то, что эффективность налтрексона в случае его сочетания с когнитивной психотерапией не была связана с приемом более значительных доз этого лекарственного средства.

Эффект лечения, достигнутый в течение первых 12 недель постоянного приема налтрексона, сохранялся и в течение последующих 20 недель его избирательного применения. Аналогичное избирательное применение налтрексона применялось и в экспериментах на животных [18], и в клинических испытаниях, которые не использовали двойной слепой метод [7, 16]. Тем не менее, настоящая работа является первым исследованием данного типа, в котором были соблюдены все необходимые контрольные процедуры. Взяты вместе, результаты испытаний продолжительностью 12 [1,10,19], 24 [2] и 32 недели (настоящее исследование) свидетельствуют о том, что налтрексон сохраняет свою эффективность в течение всего периода лечения, хотя имеются указания на то, что этот эффект может ослабляться по прошествии нескольких недель после отмены курса лечения [2,8,17]. Фактически это означает, что пациентам следует принимать налтрексон неопределенно долго. В этом случае ежедневный же прием этого лекарственного средства был бы слишком дорог и мог вызывать гиперчувствительность опиатных рецепторов и некоторые другие нежелательные эффекты. В связи с этим более приемлемым представляется прием налтрексона только при возникновении непреодолимого влечения к алкоголю.

Список литературы

1. Anton R.F., Moak D.H., Waid L.R., Latham P.K., Malcolm R.J., Dias J.K. Naltrexone and Cognitive Behavioral Therapy for the Treatment of Outpatient Alcoholics: Results of a Placebo-Controlled Trial // Am. J. Psychiatry. — 1999. — 156. — P. 1758-1764.
2. Balldin J., Berglund M., Borg S. A randomized 6 month double-blind placebo-controlled study of naltrexone and coping skills education programme // Alcohol Alcohol. — 1997. — 32. — P. 325.
3. Bohn M.J., Kranzler H.R., Beazoglou D., Staehler B.A. Naltrexone and brief counseling to reduce heavy drinking // Am. J. Addictions. — 1994. — 3. — P. 91-99.
4. Hyttia P., Sinclair J.D. Responding for oral ethanol after naloxone treatment by alcohol-preferring AA rats // Alcohol Clin. Exp. Res. — 1993. — 17. — P. 631-636.
5. Kiiama K., Hoffman P.L., Tabakoff B. Antagonism of the behavioral effects of ethanol by naltrexone in BALB/c, C57BL/6, and DBA/2 mice // Psychopharmacology. — 1983. — 79. — P. 291-294.

6. Koski-Jannes A. Alcohol addiction and self-regulation. A controlled trial of a relapse prevention program for Finnish inpatient alcoholics. The Finnish Foundation for Alcohol Studies. Academic dissertation, Helsinki. — 1992. — Vol. 41.
7. Kranzler H.R., Tennen H., Penta C., Bohn M.J. Targeted naltrexone treatment of early problem drinkers // *Addictive Behaviors*. — 1997. — 22. — P. 431-436.
8. Menzies M., Ballin J., Berglund M., Borg S. Six-month follow-up of interaction effect between naltrexone and coping skills therapy in outpatient alcoholism treatment // *Alcohol Alcoholism*. — 1999. — 34. — P. 454.
9. Maxwell S., Shinderman M.S. Use of naltrexone in the treatment of alcohol use disorders in patients with concomitant mental illness // *J. Addictive Dis.* — 2000. — 19. — P. 61-69.
10. O'Malley S.S., Jaffe A.J., Chang G., Schottenfeld R.S., Meyer R.E., Rounsaville B. Naltrexone and coping skills therapy for alcohol dependence // *Arch. Gen. Psychiatry*. — 1992. — 49. — P. 881-887.
11. O'Malley S.S., Croop R.S., Wroblewski J.M., Labriola D.F., Volpicelli J.R. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence: a combined analysis of two trials // *Psychiatry Annals*. — 1995. — 25. — P. 681-688.
12. O'Malley S.S., Jaffe A.J., Chang G., Rode S., Schottenfeld R.S., Meyer R.E., Rounsaville B. Six-month follow-up of naltrexone and psychotherapy for alcohol dependence // *Arch. Gen. Psychiatry*. — 1996. — 53. — P. 217-224.
13. O'Malley S.S., Jaffe A.J., Rode S., Rounsaville B.J. Experience of a "slip" among alcoholics treated with naltrexone or placebo // *Am. J. Psychiatry*. — 1996. — 153. — P. 281-283.
14. Sinclair J.D. Drugs to decrease alcohol drinking // *Annals Medicine*. — 1990. — 22. — P. 357-362.
15. Sinclair J.D. Laboratory animal research in the discovery and development of the new alcoholism treatment using opioid antagonists // *Scand. J. Laboratory Animal Science*. — 1996. — 23, Suppl. 1. — P. 379-390.
16. Sinclair J.D. New treatment options for substance abuse from a public health viewpoint // *Annals Medicine*. — 1998. — 30. — P. 406-411.
17. Sinclair J.D. Evidence about the use of naltrexone and for different ways of using it in the treatment of alcoholism // *Alcohol Alcoholism*. — 2001. — 36(3). — P. 2-10.
18. Sinclair J.D., Vilamo L., Jakobson B. Selective extinction of alcohol drinking in rats with decreasing doses of opioid antagonists // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* — 1994. — 18. — P. 489-493.
19. Volpicelli J.R., Alterman A.I., Hayashida M., O'Brien C.P. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence // *Arch. Gen. Psychiatry*. — 1992. — 49. — P. 876-880.
20. Volpicelli J.R., Rhines K.C., Rhines J.S., Volpicelli L.A., Alterman A.I., O'Brien C.P. Naltrexone and alcohol dependence: role of subject compliance // *Arch. Gen. Psychiatry*. — 1997. — 54. — P. 737-742.
21. Volpicelli J.R., Watson N.T., King A.C., Sherman C.E., O'Brien C.P. Effect of naltrexone on alcohol "high" in alcoholics // *Am. J. Psychiatry*. — 1995. — 152. — P. 613-615.
22. Weiss F., Mitchiner M., Bloom F.E., Koob G.F. Free-choice responding for ethanol versus water in alcohol preferring (P) and unselected Wistar rats is differentially modified by naloxone, bromocriptine, and methysergide // *Psychopharmacology (Berl)*. — 1990. — 101. — P. 178-186.

TARGETED USE OF NALTREXONE WITHOUT PRIOR DETOXIFICATION IN THE TREATMENT OF ALCOHOL DEPENDENCE: A FACTORIAL DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL

Heinrich P., Alho H., Kiiianmaa K., Lunnqvist J., Kuoppasalmi K., Sinclair J.D.

Several studies have shown the opioid antagonist naltrexone to be effective when combined with psychosocial therapies for the treatment of alcoholics with fixed medication and time (12 weeks). In this study, 121 non-abstinent alcohol-dependent (DSM-IV) outpatients were treated with sessions of cognitive coping skills (n=67) or supportive (n=54) therapy and either 50 mg/day of naltrexone (n=63) or placebo (n=58) daily for the first 12 weeks and thereafter for 20 weeks only when craving alcohol (i.e., "targeted medication") in a prospective one-center dual double-blind, randomized clinical trial. The dropout rate for all subjects was 16.5% during the first twelve-week period and approximately twice that level by the end of the study. There were no significant group differences in study completion and therapy participation rates. After the continuous medication (12 weeks), the Coping/Naltrexone group had the best outcome and Coping/Placebo had the worst. This difference remained during the targeted medication period (the following 20 weeks). Naltrexone was not better than placebo in the supportive groups, but it had a significant effect in the coping groups: 27 % of the Coping/Naltrexone patients had no relapses to heavy drinking throughout the 32 weeks compared to only 3 % of the Coping/Placebo patients. Our data confirms the original finding of the efficacy of naltrexone in conjunction with coping skills therapy. In addition our data show that detoxification is not required, and that targeted medication taken only when craving occurs is effective in maintaining the reduction to heavy drinking.