

Продолжительное лечение опиоидной зависимости инъекционным налтрексоном длительного действия: наблюдение из практики

СИВОЛАП Ю.П. д.м.н., профессор кафедры психиатрии и медицинской психологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, клиника психиатрии им. С.С. Корсакова, Москва;
e-mail: yura-sivolap@yandex.ru

САВЧЕНКОВ В.А. к.м.н., зав. отделением неотложной наркологической помощи клиники психиатрии им. С.С. Корсакова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, Москва

Приведено описание возникновения стойкой ремиссии неблагоприятного случая опиоидной зависимости с ранним началом болезни, выраженными изменениями личности и полинаркоманическими тенденциями под влиянием контролируемого введения инъекционного налтрексона с медленным высвобождением. Делается вывод о положительной корреляции между продолжительностью и эффективностью терапии.

Ключевые слова: опиоидная зависимость, лечение, инъекционный налтрексон с медленным высвобождением

Введение

Опиоидная зависимость относится к болезням, трудно поддающимся лечению. Неблагоприятное течение болезни, неудовлетворительная эффективность терапии и низкая частота ремиссии определяются стойкими нейроадаптивными сдвигами и глубокими, подчас необратимыми личностными изменениями, развивающимися при систематическом злоупотреблении опиоидами [1, 14].

Частота ремиссии при опиоидной зависимости не превышает 8—11%, причём большинство немногочисленных случаев стойкого воздержания от опиоидов характеризуется вторичными (викарными) аддиктивными расстройствами, а именно склонностью к употреблению неопиоидных психоактивных веществ (ПАВ), в том числе алкоголя, и формированию второй зависимости от них [1].

Рекомендованное ВОЗ лечение опиоидной зависимости основано на применении лигандов опиоидных рецепторов и включает два ведущих и в определённой степени альтернативных подхода [2, 7, 14]:

- 1) заместительная поддерживающая терапия агонистами опиоидных рецепторов;
- 2) противорецидивная (поддерживающая) терапия налтрексоном.

В некоторых протоколах опиоидной детоксикации, наряду с лигандами опиоидных рецепторов, используются также альфа-2-адреномиметики — клонидин и лофексидин [14].

В Российской Федерации использование опиоидных агонистов при наркотической зависимости запрещено законом, и единственным научно обоснованным методом терапии, разрешённым в отечественной наркологической практике, является лечение налтрексоном.

По ряду причин в США, а затем и в других странах, налтрексон сначала стали использовать для лечения алкоголизма и лишь позже — для лечения опиоидной зависимости.

Клинические эффекты налтрексона определяются антагонистическим («блокирующим») влиянием на опиоидные рецепторы, препятствующим проявлению подкрепляющих свойств этанола и наркотиков опиоидного ряда, что служит обоснованием применения данного препарата в лечении алкогольной и опиоидной зависимости.

В течение многих лет налтрексон был представлен двумя лекарственными формами — капсулами и таблетками, предназначенными для приёма внутрь.

Наиболее существенным недостатком перорального налтрексона служит нежелание пациентов принимать препарат, и недостаточный комплаенс определяет невысокую общую эффективность терапии [11].

Значительно более оптимистические ожидания связываются с применением инъекционного налтрексона с медленным высвобождением (ИНМВ) активного вещества, обеспечивающим поддержание его терапевтической концентрации в крови в течение 28 дней. Внутримышечное введение препарата один раз в месяц (вместо ежедневного приёма внутрь) в значительной степени способствует решению проблемы низкого комплаенса и недостаточного удержания пациентов в лечебных программах.

Показания к применению ИНМВ в клинической практике включают алкоголизм и опиоидную зависимость.

Двойные слепые плацебо-контролируемые исследования демонстрируют эффективность ИНМВ при алкоголизме, значительно превосходящую эффектив-

ность плацебо [12, 13] и, в сравнении с данными других исследований, эффективность остальных методов противоалкогольной терапии [4, 10].

Назначение ИНМВ пациентам, страдающим опиоидной зависимостью, способствует воздержанию от опиоидов, повышает удержание в других лечебных программах, уменьшает влечение к наркотику и предупреждает развитие рецидива [6, 8].

Дополнительным существенным преимуществом ИНМВ по сравнению с пероральными формами налтрексона является практическое отсутствие гепатотоксического действия, что объясняется парентеральным введением и очень слабой выраженностью или даже сведением к нулю эффекта «первого прохождения» (first pass effect) препарата через печень [5].

Назначение перорального налтрексона при опиоидной детоксикации у многих пациентов приводит к резкому транзиторному повышению сывороточной активности трансаминаз и гамма-глутамилтранспептидазы, что, возможно, объясняется хроническими вирусными гепатитами, наблюдающимися у большинства потребителей инъекционных наркотиков, и связанной с этим повышенной чувствительностью к гепатотоксическому действию лекарств [1].

Стандартный курс лечения включает 6 инъекций ИНМВ и, таким образом, продолжается полгода. В то же время практика лечения лиц, зависимых от ПАВ, позволяет высказывать предположение, что более длительное применение лекарственных средств с доказанной клинической эффективностью может приводить к более высоким результатам терапии.

Высокая эффективность длительной превентивной терапии опиоидной зависимости с применением ИНМВ (вивитрола) иллюстрируется следующим наблюдением.

Клиническое наблюдение

Ольга А., 1990 г.р., студентка.

Диагноз: F11.2. Опиоидная зависимость, стойкая ремиссия без вторичных аддитивных расстройств.

Указаний на злоупотребление алкоголем и другими ПАВ (не считая никотиновой зависимости) и психические расстройства у родителей и других родственников пациентки нет.

Ольга — младшая из двух сестёр. Отец рано оставил семью. Девочки воспитывались матерью.

Старшая сестра пациентки здорова.

Ольга с ранних лет была деятельной, общительной, целеустремлённой, хорошо училась в школе. Несмотря на определённую независимость в суждениях и поступках, была дисциплинированной, ровной и доброжелательной с окружающими. Проблем с поведением ни в школе, ни дома не возникало.

В пятнадцатилетнем возрасте в жизни Ольги наступили резкие изменения, связанные с тем, что она вошла в круг неблагополучных сверстников, активно употребляющих различные ПАВ. Попробовала и вскоре стала систематически употреблять каннабиноиды, кустарные психостимуляторы, алкоголь и опиоиды, преимущественно героин. Примерно через год сформировалась очевидная опиоидная зависимость с непреодолимой потребностью в наркотике, необходимостью в его ежедневном приёме, невозможностью прекращения употребления и синдромом отмены. Наряду с героином часто употребляла неопиоидные ПАВ, включая алкоголь.

С самого начала употребления наркотиков и алкоголя разительно изменилось поведение: ещё недавно послушная дочь и хорошая ученица, Ольга стала демонстрировать подчеркнутую самостоятельность, перестала подчиняться матери, без спросу уходила из дома, нередко исчезала на несколько дней подряд без известий о себе. В общении с матерью появились грубость, лживость; достаточно быстро стала откровенно манипулировать матерью.

Школьная успеваемость резко снизилась, с трудом переходила из класса в класс.

Для приобретения ежедневной дозы героина или других ПАВ продавала предметы собственной одежды и вещи из дома, занимала деньги в долг у знакомых, брала банковские кредиты.

По настоянию матери проходила курсы лечения в различных, в том числе зарубежных, клиниках. Воздерживалась от употребления героина не дольше нескольких недель, максимум (после курса лечения в Германии) трёх месяцев. В непродолжительные периоды воздержания употребляла алкоголь, часто в больших количествах и по нескольку дней подряд, и неопиоидные наркотики.

В мае 2009 г. прошла курс детоксикации в отделении неотложной наркологической помощи клиники психиатрии им. С.С. Корсакова, и сразу после выписки уехала в реабилитационный центр в Санкт-Петербург, где находилась до конца августа и получала психотерапевтическую помощь.

В реабилитационном центре охотно участвовала в лечебных программах, чувствовала себя хорошо, влечения к наркотику не испытывала.

Помимо психотерапии, Ольге ежемесячно вводили вивитрол. И пациентка, и её мать были информированы о том, что препарат в то время был зарегистрирован в России и разрешен для лечения алкоголизма, и что разрешение на его применение в лечении опиоидной зависимости только предстоит. Тем не менее, по настоянию матери вивитрол впервые был введен в конце мая 2009 г. и вводился, за небольшими исключениями, ежемесячно вплоть до мая 2012 г.

Обсуждение

После возвращения из реабилитационного центра в привычную среду вновь стало возникать желание употребить героин или хотя бы алкоголь. Но, как выразилась сама пациентка, «заново связываться с наркотиками не захотелось, преодолела себя». Пытаясь найти замену в алкоголе, несколько раз употребляла пиво, до полутора литров в день. Ожидаемого и привычного прежде чувства расслабления и освобождения от неприятных переживаний не наступало. Наутро после алкогольного эксцесса болели руки и ноги, отмечался жидкий стул, настроение было резко сниженным; состояние напоминало смягчённые проявления синдрома отмены опиоидов.

Отсутствие притягательных эффектов алкоголя и плохое самочувствие наутро после алкогольных эксцессов послужили причиной их полного прекращения. Героин, равно как и другие запрещённые наркотики, после выписки из клиники им. С.С. Корсакова пациентка не употребляла.

Поначалу пациентка, всякий раз по надуманным поводам, пыталась отказаться от очередной инъекции Вивитрола, но мать больной, получавшая соответствующие разъяснения врачей и психологов, твердо контролировала терапию и сопровождала дочь во время её визитов в клинику для введения препарата.

Осенью 2009 г. в психическом состоянии и поведении Ольги наступили стабильные благотворные изменения и критическое отношение к зависимости от наркотиков.

Полностью восстановились и даже улучшились (что пациентка объясняет собственным «взрослением») отношения с матерью.

С той же осени уже по собственной инициативе обращалась к лечащему врачу за очередной инъекцией препарата, но контроль комплайенса матерью пациентки был прекращён лишь полутора годами позже, и с весны 2011 г. Ольга наносила ежемесячные визиты в клинику самостоятельно.

В настоящее время Ольга учится на последнем курсе института с благоприятными профессиональными перспективами (с третьего курса трудится в крупной компании с ожидаемым карьерным ростом после получения диплома). Готовится к замужеству.

Последняя инъекция Вивитрола произведена в мае 2012 г. Пациентка освидетельствована врачами клиники им. С.С. Корсакова, курс противорецидивного лечения налтрексоном признан завершённым, показаний для продолжения фармакотерапии не определено.

Клинические беседы и результаты психологического тестирования, проведённого в июле 2012 г., не выявили характерных для больных наркоманией признаков деформации личности по аддиктивному типу.

Приведённое клиническое наблюдение демонстрирует относительно раннее начало активного употребления алкоголя и наркотиков. Принимая во внимание отсутствие явных личностных девиаций и нарушения межличностных отношений до болезни и в настоящее время, в период устойчивой ремиссии, а также быстрое восстановление полноценного социального функционирования после прекращения употребления ПАВ, можно высказать предположение, что ключевую роль в развитии аддиктивных расстройств у пациентки (наряду с другими гипотетическими причинами) сыграл фактор воспитания в неполной семье, существенно повышающий риск развития пограничных психических расстройств и химических зависимостей у подростков и лиц молодого возраста [3, 15]. Важно также принимать во внимание, что сам по себе подростковый возраст существенно повышает риск злоупотребления ПАВ, равно как депрессий и суицидов [9].

Примечательна трансформация отношения пациентки к лечению и динамика редукции аддиктивных расстройств по время терапии: если поначалу она неохотно соглашалась на инъекции, пыталась от них отказаться, то уже через полгода демонстрировала мотивацию к продолжению лечебного курса.

Безусловно, продолжительное удержание пациентки в лечебной программе и достижение стойкой ремиссии во многом обусловлены фармакокинетическими особенностями Вивитрола, вводимого один раз в месяц и не требующего ежедневного контроля комплайенса.

Заслуживает внимания характерная для опиоидной зависимости тенденция к злоупотреблению алкоголем в начальном периоде ремиссии наркомании, с быстрым угасанием этой тенденции, что отражает двойной эффект Вивитрола и его способность предотвращать как рецидивы опиоидной зависимости, так и формирование вторичного алкоголизма.

Таким образом, приведённое клиническое наблюдение демонстрирует возможность достижения стойкой ремиссии неблагоприятно протекающей опиоидной зависимости с ранним началом, выраженной деформацией личности по аддиктивному типу и полинаркоманическими тенденциями при длительном — в данном случае трёхлетнем — применении Вивитрола.

Описанный случай из практики и многие другие клинические наблюдения, не вошедшие в данную публикацию, подтверждают правомерность предположения о зависимости результатов лечения Вивитролом от продолжительности терапии.

Список литературы

1. Сиволап Ю.П., Савченков В.А. Злоупотребление опиоидами и опиоидная зависимость. — М.: Медицина, 2005. — 304 с.
2. Bart G. Maintenance medication for opiate addiction: the foundation of recovery // *J. Addict. Dis.* — 2012. — Vol. 31 (3). — P. 207—225.
3. Beardslee W.R., Gladstone T.R., Wright E.J., Cooper A.B. A family-based approach to the prevention of depressive symptoms in children at risk: evidence of parental and child change // *Pediatrics.* — 2003. — Vol. 112 (2). — P. 119—131.
4. Bell R.L., Franklin K.M., Hauser S.R., Zhou F.C. Introduction to the special issue «Pharmacotherapies for the treatment of alcohol abuse and dependence» and a summary of patents targeting other neurotransmitter systems // *Recent. Pat. CNS Drug Discov.* — 2012. — Vol. 7 (2). — P. 93—112.
5. Brewer C., Streel E. Recent developments in naltrexone implants and depot injections for opiate abuse: the new kid on the block is approaching adulthood // *Adicciones.* — 2010. — Vol. 22 (4). — P. 285—291.
6. Gastfriend D.R. Intramuscular extended-release naltrexone: current evidence // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* — 2011. — Vol. 1216. — P. 144—166.
7. Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence. — Geneva: World Health Organization, 2009. — 110 p.
8. Krupitsky E., Nunes E.V., Ling W. et al. Injectable extended-release naltrexone for opioid dependence // *Lancet.* — 2011. — Vol. 378 (9792). — P. 665—672.
9. Makhija N.J. Childhood abuse and adolescent suicidality: a direct link and an indirect link through alcohol and substance misuse // *Int. J. Adolesc. Med. Health.* — 2007. — Vol. 19 (1). — P. 45—51.
10. Mann K. Pharmacotherapy of alcohol dependence: a review of the clinical data // *CNS Drugs.* — 2004. — Vol. 18 (8). — P. 485—504.
11. Morgenstern J., Kuerbis A.N., Chen A.C. et al. A randomized clinical trial of naltrexone and behavioral therapy for problem drinking men who have sex with men // *J. Consult. Clin. Psychol.* — 2012. [Epub ahead of print].
12. O'Malley S.S., Garbutt J.C., Gastfriend D.R. et al. Efficacy of extended-release naltrexone in alcohol-dependent patients who are abstinent before treatment // *J. Clin. Psychopharmacol.* — 2007. — Vol. 27 (5). — P. 507—512.
13. Pettinati H.M., Gastfriend D.R., Dong Q. et al. Effect of extended-release naltrexone (XR-NTX) on quality of life in alcohol-dependent patients // *Alcohol Clin. Exp. Res.* — 2009. — Vol. 33 (2). — P. 350—356.
14. Stotts A.L., Doherty C.L., Kosten T.R. Opioid dependence treatment: options in pharmacotherapy // *Expert. Opin. Pharmacother.* — 2009. — Vol. 10 (11). — P. 1727—1740.
15. Tomcikova Z., Madarasova Geckova A., Reijneveld S.A., van Dijk J.P. Parental divorce, adolescents' feelings toward parents and drunkenness in adolescents // *Eur. Addict. Res.* — 2011. — Vol. 17 (3). — P. 113—118.

PROLONGED TREATMENT OF OPIOID DEPENDENCE WITH LONG-ACTING NALTREXONE INJECTION: THE OBSERVATION OF PRACTICE

SIVOLAP Ju.P., SAVCHENKOV V.A.

The description of a stable remission in worst case of opioid dependence with early-onset, severe personality changes and tendency to polydrug abuse influenced by controlled treatment with injectable extended-release naltrexone is given. It is concluded that there is the positive correlation between the duration and effectiveness of therapy.

Key words: opioid dependence; treatment; injectable extended-release naltrexone