

25 лет исследований эффективности и безопасности применения различных лекарственных форм налтрексона для лечения синдрома зависимости от опиоидов

Крупницкий Е.М.^{1,2}, Блохина Е.А.², Ярославцева Т.С.², Звартау Э.Э.²

¹Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Обзорная статья

Резюме. В обзоре представлены результаты двойных слепых рандомизированных исследований применения различных лекарственных форм антагониста опиоидных рецепторов налтрексона (пероральной, имплантируемой, инъекционной) для стабилизации ремиссии и профилактики рецидива у больных с синдромом зависимости от опиоидов (СЗО), выполненных авторами в течение последней четверти века. По данным этих исследований, депо-формы налтрексона (имплантируемая и инъекционная) являются более эффективными, чем пероральная, и позволяют отчасти решить проблему приверженности терапии, возникающую при использовании пероральной лекарственной формы налтрексона. Имплантат налтрексона эффективнее перорального препарата улучшал результаты лечения СЗО, и за счёт этого – приверженность и результаты антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции у больных с зависимостью от опиоидов. Лекарственные формы налтрексона пролонгированного действия характеризуются высокой эффективностью, хорошей переносимостью и открывают новые перспективы в терапии опиоидной зависимости.

Ключевые слова: Синдром зависимости от опиоидов, налтрексон, пролонгированные лекарственные формы, фармакотерапия, ВИЧ-инфекция.

Информация об авторах:

Крупницкий Евгений Михайлович – e-mail: kruenator@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0529-4525>

Блохина Елена Андреевна – e-mail: blokhinaelena@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5811-9897>

Ярославцева Татьяна Сергеевна* – e-mail: tatianayaroslavlvtseva@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2529-9243>

Звартау Эдвин Эдуардович – e-mail: zvartau@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3597-7482>

Как цитировать: Крупицкий Е.М., Блохина Е.А., Ярославцева Т.С., Звартау Э.Э. 25 лет исследований эффективности и безопасности применения различных лекарственных форм налтрексона для лечения синдрома зависимости от опиоидов...

Конфликт интересов: Е.М. Крупицкий - заместитель главного редактора.

25 years of studies on the efficacy and safety of different formulations of naltrexone for the opioid use disorder treatment

Evgeny M. Krupitsky^{1,2}, Elena A. Blokhina², Tatiana S. Yaroslavtseva², Edwin E. Zvartau²

¹V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russia

²I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Review article

Summary. The article overviews the results of the studies of different formulations of opioid antagonist naltrexone (oral, injectable and implantable) for stabilization of remission and relapse prevention in patients with opioid dependence conducted by authors during the last twenty five years. Based on the results of these studies, long-acting sustained release formulations of naltrexone (injectable and implantable) are more effective than oral formulation and may solve the problem of poor adherence to oral naltrexone. Naltrexone implant is more effective than oral formulation for both relapse prevention and improving adherence to antiretroviral therapy in patients with opioid dependence. Depot formulations of naltrexone are effective, well tolerated and open a new perspective for the treatment of opioid dependence.

Key words: opioid dependence, naltrexone, extended release depot formulations, pharmacotherapy, HIV.

Information about the authors:

Evgeny M. Krupitsky – e-mail: krupenator@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0529-4525>

Elena A. Blokhina – e-mail: blokhinaelena@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5811-9897>

Tatiana S. Yaroslavtseva* – e-mail: tatianayaroslavtseva@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2529-9243>

Edwin E. Zvartau – e-mail: zvartau@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3597-7482>

To cite this article: Krupitsky EM, Blokhina EA, Yaroslavtseva TS, Zvartau EE. 25 years of studies on the efficacy and safety of different formulations of naltrexone for the treatment for opioid use disorder...

Conflict of interest: Evgeny M. Krupitsky is a deputy editors-in-chief

***Автор, ответственный за переписку:** Ярославцева Татьяна Сергеевна – e-mail: tatianayaroslavtseva@gmail.com

Corresponding author: Tatiana S. Yaroslavtseva – e-mail: tatianayaroslavtseva@gmail.com

Введение. Налтрексон – антагонист опиоидных рецепторов, одобренный в 1984 году американской Администрацией по контролю над лекарственными средствами и пищевыми продуктами (FDA) для лечения опиоидной зависимости. Препарат был одобрен на основании его фармакологического профиля: он является антагонистом μ -опиоидных рецепторов и блокирует действие опиатов [9]. Антагонизм имеет конкурентный характер, поэтому степень блокады зависит от соотношения концентрации агониста и антагониста, а также от их аффинности к рецепторам. На первый взгляд, налтрексон является практически идеальным средством для лечения синдрома зависимости от опиоидов (СЗО): одна таблетка (50 мг) блокирует субъективные эффекты героина на 24-36 часов, препарат удобен в применении (1 таблетка ежедневно или по 2 таблетки через день), он безопасен (терапевтические дозы не вызывают серьезных побочных эффектов), хорошо переносится, не имеет аддиктивного потенциала и к его блокирующему действию не развивается толерантность. Однако существует одна проблема, которая существенно снижает эффективность налтрексона и ограничивает его использование для лечения опиоидной зависимости: пациенты не хотят принимать этот препарат ежедневно в соответствии с врачебными рекомендациями. Только отдельные группы высокомотивированных больных опиоидной наркоманией демонстрируют более высокую приверженность данному виду терапии. Например, в США это врачи и юристы, которые могут потерять лицензию в случае возврата к употреблению наркотиков, а также условно освобожденные, употребление наркотиков которыми может привести к аресту [8, 25, 34].

В нескольких исследованиях, проведенных в США, было продемонстрировано положительное влияние психосоциальной и поведенческой терапии на результаты лечения зависимости от опиатов налтрексоном. В двух из них, терапия налтрексоном была эффективна в сочетании с материальным подкреплением [3, 28]. В других был показан позитивный результат комбинации налтрексона с индивидуальной [30] и групповой [29] психотерапией. Однако в работах, посвященных исследованию поведенческой терапии в сочетании с налтрексоном, в частности, применению поощрения отрицательных анализов мочи на наличие наркотиков [30], эффективность психотерапии была сравнительно низкой, что, по мнению Nunes и соавторов [24], может быть примером наличия порога, после которого поведенческие интервенции не оказывают существенного влияния на приверженность терапии налтрексоном.

В руководстве ВОЗ по фармакотерапии опиоидной зависимости отмечается, что эффективность перорального налтрексона была показана в довольно ограниченном числе исследований. При этом больные, принимавшие налтрексон, реже употребляли героин и занимались криминальной деятельностью, чем пациенты, не принимавшие данный препарат, однако процент участников исследований, соблюдающих режим терапии, был очень низким

[7]. Вместе с тем, наше исследование эффективности налтрексона для лечения опиоидной зависимости, проведенное в Санкт-Петербурге, убедительно продемонстрировало, что культуральные особенности также могут влиять на эффективность терапии пероральным налтрексоном, и, в частности, в России налтрексон более эффективен, чем в других странах по данным аналогичных зарубежных исследований [18].

Налтрексон – единственное средство специфической фармакотерапии опиоидной наркомании, одобренное для применения в Российской Федерации. Данный препарат доступен как в пероральной лекарственной форме (таблетки и капсулы), так и в двух формах пролонгированного действия (инъекционной и имплантируемой). Результаты исследований различных лекарственных форм налтрексона, выполненных авторами данной статьи в течение последней четверти века, приведены ниже.

Исследования перорального налтрексона. Налтрексон *per se*. Наше первое сравнительно небольшое (52 участника) пилотное двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование налтрексона для лечения опиоидной зависимости началось в конце 90х годов [18]. В то время Россия столкнулась с быстро растущей эпидемией ВИЧ-инфекции и героиновой наркомании. Лечение опиоидной зависимости заключалось в детоксикации и последующей реабилитации, направленной на воздержание от употребления наркотиков, но процент рецидивов был очень высок [1]. Мы предположили, что налтрексон может быть достаточно эффективным средством фармакотерапии зависимости от опиатов в России, так как пациенты, страдающие героиновой наркоманией, в большинстве своем были представлены молодыми людьми, проживавшими с родителями, которые, чаще всего и являлись инициаторами лечения и могли ежедневно контролировать прием налтрексона. Кроме того, героиновая зависимость в то время, как правило, не сопровождалась употреблением других наркотиков. Таким образом, налтрексон представлялся перспективным средством для лечения данного заболевания.

Исследование оценивало эффективность налтрексона для предотвращения рецидивов у пациентов с зависимостью от опиатов, а также его эффективность для снижения риска распространения ВИЧ-инфекции. Пятьдесят два участника с диагнозом «синдром зависимости от опиатов», прошедшие детоксикацию в наркологических стационарах Санкт-Петербурга или Ленинградской области и подписавшие информированное согласие (средний возраст $22 \pm 2,5$ года), были рандомизированы для прохождения 6 месячного курса терапии в две группы. В одной из исследуемых групп (опытной) участники получали таблетки 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 таблеток плацебо. По протоколу исследования близкий родственник (мать или супруг/супруга) должны были ежедневно контролировать прием препаратов. Комплаенс с приемом медикаментов 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. Восьмидесяти одному пациенту было предложено участие в программе лечения, 62 человека дали согласие на участие, из них 52 соответствовали критериям включения и были рандомизированы. Таким образом, выборку можно считать репрезентативной и адекватно представляющей общую популяцию больных с синдромом зависимости от опиатов.

Статистически значимые различия между группами по удержанию в программе и количеству рецидивов наблюдались начиная с первого месяца и сохранялись на протяжении всего исследования. К концу шестого месяца терапии 12 из 27 пациентов, получавших налтрексон (44,4%), воздерживались от систематического употребления опиатов по сравнению с 4 пациентами из 25 в группе плацебо (16%) ($p < 0,05$). Среди больных, остававшихся в исследовании, комплаенс с приемом исследуемого препарата был достаточно высок (85-95%), возможно, вследствие контроля со стороны родственников. Среди пациентов, удерживавшихся в программе лечения, наблюдалось также снижение выраженности поведения, связанного с риском ВИЧ-инфицирования, постепенное уменьшение влечения к опиатам, проявлений тревоги, депрессии, ангедонии, а также общее улучшение функционирования. При этом различий в динамике вышеперечисленных психометрических показателей между исследуемыми группами выявлено не было. Однако процент пациентов, удерживающихся в программе лечения, был значимо выше в группе, получавшей налтрексон, и, следовательно, число больных с положительной динамикой психометрических показателей было выше в этой группе.

Данная работа показала, что в России существуют социально-экономические и культурологические особенности, определяющие более высокий уровень комплаенса с приемом налтрексона по сравнению с США [18]. Так как инъекционный путь распространения ВИЧ-инфекции в России является основным, то использование налтрексона представляется целесообразным не только для улучшения результатов лечения зависимости от опиатов, но также и для противодействия распространению ВИЧ-инфекции. Определенным ограничением более широкого применения данного препарата является его сравнительно высокая цена.

Таким образом, первое проведенное нами исследование убедительно показало преимущества перорального налтрексона относительно плацебо. Однако 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 проявления постабстинентного синдрома (влечение к опиатам, депрессию, ангедонию). В наших более ранних работах было показано, что селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) (циталопрам) способны уменьшать проявления постабстинентного синдрома и, в частности, тревогу и депрессию, однако данные средства не предотвращают возврат пациента к употреблению наркотиков [13]. В связи с этим, мы предположили, что сочетание налтрексона с СИОЗС поможет снизить выраженность постабстинентных расстройств, и, тем самым, улучшить комплаенс с приемом налтрексона, а за счет этого – повысить эффективность терапии опиойной наркомании данным препаратом.

Налтрексон в сочетании с психотропными лекарственными средствами. *Налтрексон и СИОЗС:* В нашем первом двойном слепом пилотном исследовании, проведенном в России, было показано, что налтрексон более эффективен, чем плацебо для предотвращения рецидива у пациентов с героиновой зависимостью [18]. Однако налтрексон не оказывал достоверного влияния на такие симптомы постабстинентного синдрома, как влечение к опиатам, депрессия, тревога и ангедония. Очевидно, что постабстинентный синдром нередко становится причиной прекращения терапии и рецидива зависимости. Мы предположили, что антидепрессанты могут уменьшить выраженность постабстинентных расстройств и, таким образом, улучшить комплаенс, а следовательно – и результаты терапии налтрексоном.

Целью нашего следующего исследования было изучение эффективности совместного применения налтрексона и антидепрессанта флуоксетина в сравнении с каждым из этих препаратов в отдельности и с плацебо [19]. Это наше второе исследование перорального налтрексона было более масштабным: в него было включено 280 пациентов с диагнозом героиновая наркомания, прошедших детоксикацию в наркологических стационарах Санкт-Петербурга и Ленинградской области. Все участники подписали информированное согласие и были рандомизированы в одну из четырех исследуемых групп в соответствии с двойным слепым дизайном с двойной маскировкой. В течение 6 месяцев пациенты проходили сеансы индивидуального консультирования и получали медикаментозное лечение в зависимости от распределения по группам (по 70 человек в каждой): Налтрексон (Н, 50 мг ежедневно) + Флуоксетин (Ф, 20 мг ежедневно); Налтрексон + Флуоксетин плацебо (ФП); Налтрексон плацебо (НП) + Флуоксетин; и Налтрексон плацебо + Флуоксетин плацебо. В качестве основного показателя эффективности был выбран рецидив зависимости от опиатов. В соответствии с протоколом исследования на каждом визите (1 раз в 2 недели) проводили скрининг мочи на наличие наркотиков, краткие квантифицированные психометрические оценки, а также определение комплаенса с приемом препарата по рибофлавиновому маркеру в моче. Более детальная психометрическая оценка проводилась через 3 и 6 месяцев с момента

включения в исследование. 414 пациентам было предложено участие в проекте, 343 согласились и из них 280 соответствовали критериям и были рандомизированы. К концу шестого месяца исследования 43% участников 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 пациентов удерживающихся в программе лечения к концу шестого месяца, был достоверно выше в группах, получавших пероральный налтрексон (Н+Ф и Н+ФП) по сравнению с группой НП+ФП ($p<0,001$) и НП+Ф ($p<0,01$). Результаты, полученные в группе флуоксетина (НП+Ф), достоверно 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 достоверным ($p=0,08$). Вероятно, это связано с тем, что на начальном этапе у женской части когорты отмечались более высокие уровни постабстинентных расстройств (тревоги, депрессии и влечения к опиатам) по сравнению с мужчинами.

Таким образом, в данном исследовании была подтверждена эффективность налтрексона по сравнению с плацебо для предотвращения рецидива у больных опиоидной наркоманией в России. 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 [19]. В целом, однако, антидепрессанты не оказывали значимого влияния на улучшение результатов лечения налтрексоном. Вместе с тем, пероральная форма налтрексона как сама по себе, так и в комбинации с флуоксетином, хорошо переносилась и не вызывала серьезных побочных эффектов.

Налтрексон и пресинаптические альфа-адреномиметики. Небольшое пилотное исследование, проведенное в США на пациентах с опиоидной зависимостью ($N=18$) показало, что комбинация налтрексона и лофексидина (пресинаптического альфа₂ адреномиметика, обладающего антигипертензивным и стресс-протективным действием, а также эффективно купирующего проявления опиатного абстинентного синдрома) способна несколько улучшить результаты терапии налтрексоном [31]. Антигипертензивные средства и, в частности, лофексидин широко применяются в Великобритании и США для лечения проявлений синдрома отмены опиатов. Пилотное исследование R. Sinha и коллег [31] из Йельского Университета продемонстрировало, что прием лофексидина пациентами, находящимися на

поддерживающей терапии налтрексоном, способен предотвратить возврат к употреблению опиатов. 18 мужчин и женщин, прошедших детоксикацию и подписавших информированное согласие, получали терапию налтрексоном (50 мг) и лофексидином (2,4 мг) ежедневно в течение 1 месяца. В дальнейшем все пациенты продолжали получать налтрексон еще 4 недели, при этом 8 пациентов продолжали сочетанную терапию лофексидином, а 10 получали идентично выглядящее плацебо. Из пациентов, закончивших исследование, у 80% участников из группы комбинированной терапии результат скрининга мочи на наличие наркотиков был отрицательным в течении 4 недель, аналогичный показатель в группе плацебо составил 25%. Специальные исследования, проведенные в лабораторных условиях с 10 пациентами, показали, что лофексидин, в отличие от плацебо, снижает реакцию на стимулы, ассоциированные с употреблением опиатов и на стрессовые стимулы, а также уменьшает стресс-индуцированную тягу к употреблению наркотиков и негативные эмоции, нередко провоцирующие рецидив [31]. Однако полученные результаты следует считать сугубо предварительными ввиду очень небольшого объема выборки больных, участвовавших в исследовании. Как уже упоминалось выше, налтрексон лишён собственного психотропного действия и не оказывает влияния на влечение к употреблению опиатов, импульсивность и стресс. Антагонисты альфа-2 адренорецепторов могут купировать данную симптоматику и, тем самым, повысить эффективность терапии налтрексоном. Таким образом, представлялось логичным предположить, что комбинация налтрексона с гуанфацином может повысить эффективность лечения налтрексоном синдрома зависимости от опиатов. Больные опийной наркоманией (всего 301 человек) после прохождения детоксикации были рандомизированы в 4 исследуемые группы в соответствии с двойным слепым дизайном с двойной маскировкой: налтрексон 50 мг/день + гуанфацин 1 мг/день (Н+Г); налтрексон + плацебо гуанфацина (Н+ГП); плацебо налтрексона + гуанфацин (НП+Г); и двойное плацебо. Первичным показателем оценки эффективности терапии было удержание в программе лечения. В качестве вторичных показателей были выбраны стресс-реактивность и влечение к употреблению наркотиков [15]. К концу 6 месяца лечения в группе Н+Г удерживалось 20 (26,7%) больных, в группе Н+ГП – 15 (19,7%) ($p=0,26$ по сравнению с Н+Г), в группе НП+Г – 5 (6,7%) ($p=0,002$ по сравнению с Н+Г и $p=0,017$ по сравнению с Н+ГП) и в группе двойного плацебо – 8 (10,7%) больных ($p=0,013$ по сравнению с Н+Г). Достоверных отличий между группами Н+Г и Н+ГП по удержанию в программе лечения к концу исследования не выявлено. Гуанфацин достоверно снижал влечение к употреблению опиатов и стресс-реактивность. Налтрексон был более эффективен, чем плацебо в отношении стабилизации ремиссии при опийной наркомании. Комбинация налтрексона и гуанфацина была сравнима по эффективности с

монотерапией налтрексоном. Гуанфацин оказывал умеренный стресспротективный и антикрейвинговый эффекты [15].

Таким образом, ни комбинация налтрексона с флуоксетином (СИОЗС), ни его сочетание с альфа₂-адреномиметиком не приводит к существенному улучшению результатов лечения зависимости от опиатов. В связи с этим, мы решили сменить направление наших научных изысканий и обратить внимание на формы налтрексона пролонгированного действия, как на потенциальное решение основной проблемы терапии налтрексоном – проблемы комплаенса.

Исследования форм налтрексона пролонгированного действия. Имплантируемые формы налтрексона. Первой формой налтрексона пролонгированного действия, зарегистрированной в России, стал имплантат налтрексона (Продетоксон®, Фиделити Капитал, Москва). Эта форма содержит 1000 мг налтрексона, который медленно высвобождается в кровь при подкожной имплантации в переднюю брюшную стенку. В России данный препарат был зарегистрирован в 2005 году. Первоначально в фармакокинетических исследованиях была продемонстрирована его способность блокировать опиатные рецепторы на период в 2 месяца, однако клиническое применение имплантата налтрексона показало, что длительность блокады может составлять 3 месяца [11, 14]. На настоящий момент продетоксон – это единственная в мире официально зарегистрированная имплантируемая форма налтрексона. Мы провели масштабное (306 больных) двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с двойной маскировкой имплантата налтрексона в сравнении с пероральным налтрексоном и плацебо [11, 16].

Больные опийной наркоманией, прошедшие детоксикацию, были рандомизированы в одну из трех групп (102 человека в каждой): имплантат налтрексона (3 имплантации, 1 раз в 2 месяца) + плацебо перорально (НИ+ОП); плацебо-имплантат + пероральный налтрексон 50 мг/сутки (ПИ+ОН) и двойное плацебо (ПИ+ОП). Все препараты были изготовлены в соответствии с двойным слепым дизайном с двойной маскировкой – т.е. активные и плацебо формы имплантата и перорального препарата выглядели абсолютно идентично. Больные посещали исследовательские клиники 1 раз в 2 недели. Во время визитов с ними проводили сеансы индивидуального консультирования, краткую оценку психометрических показателей, а также тестирование мочи на наличие наркотиков; более детальная психометрическая оценка проводилась через 3 и 6 месяцев участия в программе лечения. COMPLAINT с приемом пероральных форм определялся по наличию рибофлавинового маркера в моче.

Статистический анализ выявил существенное преимущество имплантируемой формы налтрексона над пероральной и над плацебо. Так, балл эффективности терапии (БЭТ – рассчитывается как сумма положительных анализов мочи на наркотики и пропущенных проб)

к концу шестого месяца исследования был достоверно ниже ($p < 0,01$) в группе НИ+ОП по сравнению с двумя другими группами и составил 36,4% (НИ+ОП), 57,3% (ПИ+ОН) и 65,9% (ПИ+ОП) соответственно. Анализ кривых выживаемости Каплана-Мейера также показал достоверно более длительное удержание в программе пациентов группы имплантата налтрексона по сравнению с больными двух других групп. Количество нехирургических негативных проявлений (не связанных с процедурой имплантации) составило 1-3% без достоверных различий между исследуемыми группами. Однако количество хирургических осложнений (инфекция в месте имплантации, местные реакции) было значимо больше у больных, получавших НИ+ОП (5% от общего числа имплантаций) чем в двух других группах (1%), причем двое больных из группы имплантата налтрексона прекратили участие в исследовании по причине побочных эффектов. Все выявленные негативные проявления были быстро купированы либо прошли самостоятельно, серьезных негативных проявлений, связанных с проводимой терапией, зарегистрировано не было [16].

Важно отметить, что различий между группами по показателям динамики физической и социальной ангедонии в данном исследовании обнаружено не было, что подтверждает отсутствие влияния налтрексона пролонгированного действия на способность получать удовольствие от нормальных жизненных стимулов [17]. Так же, как и в наших предыдущих исследованиях с пероральным налтрексоном, в данном исследовании у пациентов, удерживающихся в программе лечения независимо от вида терапии, наблюдалось постепенное значительное уменьшение таких симптомов, как тревога, депрессия и влечение к опиатам, причем достоверных различий между группами в динамике этих симптомов выявлено не было [17].

Эффективность перорального налтрексона в данной работе была ниже, чем в наших предыдущих исследованиях [18, 19], что может быть связано с увеличением возраста больных и, следовательно, меньшей степенью контроля комплаенса со стороны родственников. Так, например, в исследовании имплантата налтрексона средний возраст участников составил 28-29 лет, тогда как в более ранних исследованиях перорального налтрексона он был 21-23 года. Пациенты более старшего возраста реже проживают с родственниками, что затрудняет контроль комплаенса.

Таким образом, российская имплантируемая форма налтрексона пролонгированного действия (Продетоксон) более эффективна по сравнению с пероральной формой налтрексона и плацебо имплантатом в отношении предотвращения рецидива героиновой зависимости [16]. Она достаточно хорошо переносится, хотя число хирургических побочных эффектов выше, чем в случае плацебо. Преодолеть блокаду опиатных рецепторов, обусловленную продетоксоном, весьма сложно, однако возможно в случае использования очень высокой дозы

героина (приблизительно в 10 раз больше обычной среднесуточной дозы) [14]. Попытки преодолеть блокаду очень опасны и увеличивают вероятность летальной передозировки [14]. Результаты двух проведенных недавно исследований имплантата налтрексона, разработанного в Австралии, также подтвердили его преимущество над таблетированной формой этого препарата [8,22], однако, следует отметить отсутствие группы плацебо в австралийских исследованиях. Другие пролонгированные формы налтрексона (имплантируемые и инъекционные) находятся на стадии разработки [2,11].

Применение имплантата налтрексона имеет ряд ограничений. Во-первых, процедура имплантации – это малое хирургическое вмешательство, связанное с опасностью развития раневой инфекции (в особенности у ВИЧ-инфицированных наркозависимых) и косметического дефекта. Во-вторых, при желании пациент может самостоятельно удалить имплантат в первые несколько недель после имплантации. В-третьих, у некоторых (около 10%) пациентов действие препарата длится менее 2 месяцев. Инъекционная форма налтрексона (Вивитрол) лишена вышеперечисленных ограничений и характеризуется простотой применения (инъекции вместо хирургического вмешательства), однако обусловленная инъекцией Вивитрола блокада опиатных рецепторов короче – 1 месяц.

Инъекционный налтрексон. За последние 15-20 лет было разработано 3 инъекционные формы налтрексона: Вивитрол® (Alkermes), Депотрекс® (Biotech) и Налтрел® (Drug Abuse Sciences) [33]. Только Вивитрол® был одобрен американской Администрацией по контролю над лекарственными средствами и пищевыми продуктами (FDA) как средство лечения алкогольной зависимости (в 2006 году) и зависимости от опиатов (в 2010 году). Этот препарат вводится внутримышечно, и срок его действия (блокада фармакологических и субъективных эффектов опиатов) составляет один месяц [5]. Вивитрол зарегистрирован в США, некоторых странах Европы и в России. Первое опубликованное исследование инъекционного налтрексона пролонгированного действия было проведено в США с препаратом Депотрекс® [4]. В двойном слепом рандомизированном плацебо контролируемом исследовании приняло участие 60 больных с зависимостью от героина, прошедших детоксикацию. Из них 18 человек получали плацебо, 20 – 192 мг и 22 – 384 мг налтрексона в виде инъекционной депо-формы ежемесячно в течение двух месяцев в комбинации с сеансами противорецидивной психотерапии [4]. Процент пациентов, приверженных лечению к концу второго месяца, был достоверно выше в группах, получавших 192 и 384 мг инъекционного депо-налтрексона (60% и 68% соответственно) по сравнению с группой плацебо (39%). Такой показатель, как время до выбывания из исследования, носил дозозависимый характер и составил 27, 36 и 48 дней в группах плацебо, 192 мг и 384 мг инъекционного налтрексона соответственно. Процент отрицательных анализов мочи на наркотики был наименьшим у пациентов, получавших

плацебо (25,3%) и наибольшим у пациентов, получавших 384 мг инъекционного налтрексона (61,9%). Однако при повторной обработке данных, при которой пропущенные анализы мочи не расценивались как положительные, достоверных отличий между группами по проценту отрицательных анализов мочи на наркотики обнаружено не было [4]. Сравнительно недавно в России завершено масштабное двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое мультицентровое клиническое исследование (III фаза) эффективности Вивитрола для лечения зависимости от опиатов [10,20,21]. Целью первой части данного исследования было оценить эффективность и безопасность инъекционной формы налтрексона пролонгированного действия (Вивитрола) в поддержании ремиссий и профилактике рецидивов опиной наркомании. Больные опиной наркоманией в течение недели после детоксикации были случайным образом распределены в 2 группы, пациенты которых в рамках двойного слепого исследования в течение 24 недель получали ежемесячные инъекции пролонгированной лекарственной формы налтрексона (380 мг) (Вивитрола) или идентично выглядящее плацебо. Всем больным раз в неделю проводили сеанс индивидуальной психотерапии. Контроль ремиссий осуществляли раз в неделю с помощью тестов на наркотики в моче. Клинико-психологические оценки проводили также раз в неделю с помощью батареи международных валидизированных психометрических инструментов. Основным показателем эффективности являлось количество отрицательных анализов мочи на опиаты. Вторичными показателями эффективности были: доля больных, находящихся в ремиссии, частота рецидивов физической зависимости (подтвержденная с помощью налоксоновой пробы), а также интенсивность патологического влечения к опиатам по данным визуальной аналоговой шкалы. Всем участникам, закончившим рандомизированную фазу исследования, было предложено дальнейшее участие в открытой фазе, подразумевавшей получение Вивитрола ежемесячно на протяжении 13 месяцев в сочетании с консультированием. В ходе исследования 250 больных с зависимостью от опиатов были рандомизированы в группу инъекционного пролонгированного налтрексона (Вивитрола) (126 человек, средний возраст 30 лет, 90% мужчины) и плацебо (124 человека, средний возраст 30 лет, 86% мужчины). Средняя ($M \pm SD$) продолжительность зависимости от опиатов в выборке составила 10 (± 4) лет. Доля больных с негативными анализами мочи на опиаты в группе Вивитрола была почти в три раза больше, чем в группе плацебо (медиана: 90% vs 35%; $p=0,0002$). Анализ выживаемости Каплана-Мейера также продемонстрировал достоверные различия между Вивитролом и плацебо по показателю удержания больных в программе лечения, которое было существенно выше в группе Вивитрола. Значимо большая часть больных завершила программу лечения в группе Вивитрола ($N=67$; 53%) – в сравнении с плацебо ($N=47$; 38%; $p=0,017$). Частота восстановления физической зависимости от опиатов в группе Вивитрола была существенно

меньшей, чем в плацебо ($p < 0,0001$). Кроме того, Вивитрол обуславливал быстрое и статистически значимое купирование интенсивности патологического влечения к опиатам, которое на протяжении 8-24 недель терапии оставалось достоверно ниже, чем в плацебо (на 8-й неделе: $-9,7$ vs $-0,5$, $p = 0,0048$; на 24 неделе: $-9,4$ vs $+0,8$; $p = 0,003$) [10,20].

Группы существенно не различались по частоте побочных эффектов, причем выраженных побочных эффектов в данном исследовании вообще зарегистрировано не было. Ни один больной в группе Вивитрола не прекратил участие в программе лечения из-за побочных эффектов. Таким образом, лечение зависимости от опиатов инъекционной пролонгированной лекарственной формой налтрексона (Вивитролом) характеризуется хорошей переносимостью, а также значительно снижает частоту рецидивов зависимости и потребления героина у больных опиной наркоманией [10,20]. На основании результатов данного исследования FDA официально зарегистрировало Вивитрол как средство лечения зависимости от опиатов. Целью второй части данного исследования являлась оценка эффективности и безопасности антагониста опиоидных рецепторов налтрексона пролонгированного действия в форме инъекций (Вивитрол) для лечения больных опиной наркоманией в открытом исследовании продолжительностью 1 год [21]. Пациенты, завершившие 6 месяцев двойного слепого, рандомизированного плацебо-контролируемого исследования налтрексона пролонгированного действия в дозе 380 мг, были включены в открытую фазу для продолжения лечения Вивитролом на протяжении 1 года. Исследование проведено в тринадцати клинических центрах в Российской Федерации. Основным показателем эффективности терапии являлись результаты анализа мочи на содержание опиатов, показателем переносимости – частота нежелательных явлений. В открытую фазу исследования были включены 114 больных, из них 67 ранее в двойной слепой фазе получали Вивитрол и 47 – плацебо. В целом, 62,3% больных (95% ДИ = 52,7%–71,2%) завершили участие открытой фазе исследования. По результатам анализа мочи 50,9% (95% ДИ = 41,5%–60,4%) воздерживались от употребления опиоидов в течение 1 года лечения. Нежелательные явления отмечены у 21,1% участников, большинство случаев (16,7%) были связаны с повышением биохимических показателей функции печени. Серьезных нежелательных явлений зарегистрировано не было [21]. Проведенное исследование показало эффективность и безопасность инъекционной формы налтрексона (Вивитрола) при длительном курсовом лечении [21]. Как и в случае с имплантируемой формой налтрексона [14], блокаду опиатных рецепторов, вызванную инъекционным налтрексоном, возможно преодолеть. Так, в одной из публикаций сообщается о случае преодоления блокады на третьей неделе с момента инъекции [6].

Важно отметить, что в двух независимых сравнительных рандомизированных исследованиях эффективности инъекционного антагониста опиоидных рецепторов налтрексона (Вивитрола) и перорального парциального агониста опиоидных рецепторов бупренорфина, выполненных в США и в Норвегии, было показано, что инъекционный налтрексон не уступает бупренорфину по способности стабилизировать ремиссию, предотвращать рецидив СЗО [23,32] и снижать потребление неопиоидных наркотиков [26,27], а по некоторым данным, инъекционный налтрексон даже превосходит по эффективности бупренорфин [27].

Использование налтрексона для улучшения приверженности и эффективности антиретровирусной терапии у больных с СЗО. Для подавления репликации ВИЧ необходима высокая приверженность пациента антиретровирусной терапии (АРВТ). При этом показатели приверженности АРВТ у больных, страдающих зависимостью от опиоидов, остаются на низком уровне во многом из-за рецидивирующего течения наркологического заболевания. Целью нашего исследования [12] было сравнение эффективности имплантируемой и пероральной форм налтрексона с целью стабилизации ремиссии и профилактики рецидива СЗО, и, за счет этого, улучшения приверженности и эффективности АРВТ. В рамках данного исследования 200 ВИЧ-инфицированных больных с синдромом зависимости от опиоидов, прошедших детоксикацию и впервые начавших прием АРВТ, были случайным образом распределены в 2 группы по 100 человек в каждой и в течение 48 недель получали терапию налтрексоном в одной из двух лекарственных форм: 1) имплантируемая форма (1000 мг налтрексона, подкожно, 4 имплантации с интервалом в 12 недель) в сочетании с плацебо перорально (ежедневно) (НИ) и 2) пероральная форма (50 мг налтрексона ежедневно) (НП) и плацебо-имплантат (4 имплантации с интервалом в 12 недель). Раз в две недели всем участникам предлагали пройти сеанс индивидуального наркологического консультирования. Показателями эффективности терапии были неопределяемый уровень вирусной нагрузки (ВН) ВИЧ (<400 копий/мл) через 24 и 48 недель лечения (первичный показатель), а также количество CD4-лимфоцитов, приверженность АРВТ и наркологическому лечению (вторичные показатели).

Пациенты обеих групп не различались по демографическим и клиническим показателям при включении в исследование. На визитах через 24 недели достоверных различий по количеству пациентов с уровнем ВН ВИЧ ≤ 400 копий/мл между группами НИ и НП выявлено не было (НИ 38% vs НП 35%; $p = 0,77$). Однако к концу 48 недели лечения 66% пациентов группы НИ имели неопределяемый уровень ВН, в то время как в группе НП этот показатель составил 50% ($p = 0,045$). Процент больных, успешно завершивших наркологическое лечение, был достоверно выше в группе имплантата налтрексона по сравнению с группой перорального

налтрексона (32% vs 17% соответственно; $p = 0,02$). На момент завершения исследования доля больных, приверженных АРВТ, также была больше в группе, получавшей пролонгированную форму налтрексона (46% vs 32%; $p = 0,0423$). Среднее количество CD4-лимфоцитов было выше у пациентов, продолжавших терапию налтрексоном, независимо от группы рандомизации, по сравнению с пациентами, досрочно прекратившими наркологическое лечение (медиана (LQ–HQ)): 429 (265–560) клеток/мкл vs 165 (121–276) клеток/мкл (Mixed ANOVA $F_{1,195} = 12,4$; $p = 0,0005$). По частоте нежелательных явлений различий между группами выявлено не было (32% в группе НП vs 29% в группе НИ). За период исследования было зарегистрировано 7 серьезных нежелательных явлений: 3 в группе НИ и 4 в группе НП. Ни одно из них не было связано с приемом исследуемого препарата.

Таким образом, результаты данного исследования [12] показали, что налтрексон в форме имплантата более эффективен для профилактики рецидива опиоидной зависимости по сравнению с налтрексоном в пероральной форме, а также, за счет стабилизации ремиссии СЗО, позволяет улучшить приверженность и эффективность АРВТ у больных с синдромом зависимости от опиоидов и ВИЧ-инфекцией.

Заключение. Исследования, проведенные нами за четвертьвековой период, продемонстрировали эффективность и безопасность различных лекарственных форм налтрексона (пероральная, имплантируемая, инъекционная) для предотвращения рецидива и стабилизации ремиссии у больных с синдромом зависимости от опиоидов. Положительные результаты, полученные в наших исследованиях, возможно, связаны с двумя культурологическими особенностями. Во-первых, в России наркозависимые зачастую проживают с родителями или другими родственниками, которые могут контролировать ежедневный прием таблетированного препарата, однако с увеличением возраста пациентов возможности такого контроля, и, соответственно, эффективность перорального налтрексона значительно снижаются. Во-вторых, опиоидные антагонисты – это единственные средства фармакотерапии, одобренные на сегодняшний день в России, что исключает альтернативные подходы к лечению, основанные на использовании полных агонистов или парциальных агонистов-антагонистов опиоидных рецепторов. Депо-формы налтрексона (имплантируемые и инъекционные) более эффективны, чем пероральные, и это новое перспективное направление в терапии опиоидной зависимости. При этом имплантат налтрексона действует дольше (три месяца), но его применение связано с необходимостью хирургического вмешательства и обусловленными этим проблемами (рубцы, местные реакции, ограничения на количество повторных имплантаций). Инъекционная лекарственная форма налтрексона удобнее и проще в употреблении, но ее действие короче (один месяц). Применение

продолжительных лекарственных форм налтрексона, за счет стабилизации ремиссии зависимости от опиоидов, улучшает приверженность и эффективность антиретровирусной терапии у больных с ВИЧ-инфекцией и СЗО.

Литература / References

1. Анохина И.П. Основные биологические механизмы зависимости от психоактивных веществ. Вопросы наркологии. 2013;6:40-59.
Anohina IP. Main biological mechanisms of psychoactive substance addiction. Voprosy narkologii. 2013;6:40-59. (In Russ.).
2. Крупицкий Е.М., Блохина Е.А. Применение пролонгированных форм налтрексона для лечения зависимости от опиатов. Вопросы наркологии. 2010;4:32-43.
Krupitsky EM, Blokhina EA. Use of prolonged-release forms of naltrexon for the treatment of opiate dependence. Voprosy narkologii. 2010;4:32-43. (In Russ.).
3. Carroll KM, Ball SA, Nich C, O'Connor PG, Eagan DA, Frankforter TL, Triffleman EG, Shi J, Rounsaville BJ. Targeting behavioral therapies to enhance naltrexone treatment of opioid dependence: efficacy of contingency management and significant other involvement. Arch Gen Psychiatry. 2001;58(8):755-61. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.58.8.755>
4. Comer SD, Sullivan MA, Yu E, Rothenberg JL, Kleber HD, Kampman K, Dackis C, O'Brien CP. Injectable, sustained-release naltrexone for the treatment of opioid dependence: a randomized, placebo-controlled trial. Arch Gen Psychiatry. 2006;63(2):210-8. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.2.210>
5. Dunbar JL, Turncliff RZ, Dong Q, Silverman BL, Ehrich EW, Lasseter KC. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of long-acting injectable naltrexone. Alcohol Clin Exp Res. 2006 Mar;30(3):480-90. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2006.00052.x>
6. Fishman M. Precipitated withdrawal during maintenance opioid blockade with extended release naltrexone. Addiction. 2008 Aug;103(8):1399-401. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2008.02252.x>
7. Guidelines for the Psychosocially Assisted Pharmacological Treatment of Opioid Dependence. Geneva: World Health Organization; 2009.
8. Hulse GK, Morris N, Arnold-Reed D, Tait RJ. Improving clinical outcomes in treating heroin dependence: randomized, controlled trial of oral or implant naltrexone. Arch Gen Psychiatry. 2009;66(10):1108-15. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.130>

9. Kleber HD. Pharmacologic treatments for opioid dependence: detoxification and maintenance options. *Dialogues Clin Neurosci.* 2007;9(4):455-70. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2007.9.2/hkleber>
10. Krupitsky E. Injectable extended-release naltrexone for the prevention of relapse to opioid dependence following opioid detoxification. *Neuropsychiatry.* 2012;2(4):355-62.
11. Krupitsky EM, Blokhina EA. Long-acting depot formulations of naltrexone for heroin dependence: a review. *Curr Opin Psychiatry.* 2010;23(3):210-4. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e3283386578>
12. Krupitsky E, Blokhina E, Zvartau E, Verbitskaya E, Lioznov D, Yaroslavtseva T, et al. 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. *Lancet HIV.* 2019;6(4):e221-e229. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(18\)30362-X](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(18)30362-X)
13. Krupitsky EM, Burakov AM, Didenko TY, Romanova T, Grinenko NI, Slavina TY, Grinenko AY, Tcheremissine O. Effects of citalopram treatment of protracted withdrawal (syndrome of anhedonia) in patients with heroin addiction. *Addictive Disorders and Their Treatment.* 2002;1(1):29-33. <https://doi.org/10.1097/00132576-200205000-00006>
14. Krupitsky EM, Burakov AM, Tsoy MV, Egorova VY, Slavina TY, Grinenko AY, Zvartau EE, Woody GE. Overcoming opioid blockade from depot naltrexone (Prodetoxon). *Addiction.* 2007;102(7):1164-5. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2007.01817.x>
15. Krupitsky E, Zvartau E, Blokhina E, Verbitskaya E, Tsoy M, Wahlgren V, et al. Naltrexone with or without guanfacine for preventing relapse to opiate addiction in St.-Petersburg, Russia. *Drug Alcohol Depend.* 2013;132(3):674-80. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2013.04.021>
16. Krupitsky E, Zvartau E, Blokhina E, Verbitskaya E, Wahlgren V, Tsoy-Podosenin M, et al. Randomized trial of long-acting sustained-release naltrexone implant vs oral naltrexone or placebo for preventing relapse to opioid dependence. *Arch Gen Psychiatry.* 2012;69(9):973-81. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2012.1a>
17. Krupitsky E, Zvartau E, Blokhina E, Verbitskaya E, Wahlgren V, Tsoy-Podosenin M, et al. Anhedonia, depression, anxiety, and craving in opiate dependent patients stabilized on oral naltrexone or an extended release naltrexone implant. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2016;42(5):614-20. <https://doi.org/10.1080/00952990.2016.1197231>
18. Krupitsky EM, Zvartau EE, Masalov DV, Tsoi MV, Burakov AM, Egorova VY, et al. Naltrexone for heroin dependence treatment in St. Petersburg, Russia. *J Subst Abuse Treat.* 2004;26(4):285-94. <https://doi.org/10.1016/j.jsat.2004.02.002>
19. Krupitsky EM, Zvartau EE, Masalov DV, Tsoy MV, Burakov AM, Egorova VY, et al. Naltrexone with or without fluoxetine for preventing relapse to heroin addiction in St. Petersburg, Russia. *J Subst Abuse Treat.* 2006;31(4):319-28. <https://doi.org/10.1016/j.jsat.2006.05.005>

20. Krupitsky E, Nunes EV, Ling W, Illeperuma A, Gastfriend DR, Silverman BL. Injectable extended-release naltrexone for opioid dependence: a double-blind, placebo-controlled, multicentre randomised trial. *Lancet*. 2011;377(9776):1506-13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60358-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60358-9)
21. Krupitsky E, Nunes EV, Ling W, Gastfriend DR, Memisoglu A, Silverman BL. Injectable extended-release naltrexone (XR-NTX) for opioid dependence: long-term safety and effectiveness. *Addiction*. 2013;108(9):1628-37. <https://doi.org/10.1111/add.12208>
22. Kunøe N, Lobmaier P, Vederhus JK, Hjerkin B, Hegstad S, Gossop M, Kristensen Ø, Waal H. Naltrexone implants after in-patient treatment for opioid dependence: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2009;194(6):541-6. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.108.055319>
23. Lee JD, Nunes EV Jr, Novo P, Bachrach K, Bailey GL, Bhatt S, et al. Comparative effectiveness of extended-release naltrexone versus buprenorphine-naloxone for opioid relapse prevention (X:BOT): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10118):309-18. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32812-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32812-X)
24. Nunes EV, Rothenberg JL, Sullivan MA, Carpenter KM, Kleber HD. Behavioral therapy to augment oral naltrexone for opioid dependence: a ceiling on effectiveness? *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2006;32(4):503-17. <https://doi.org/10.1080/00952990600918973>
25. O'Brien C, Cornish JW. Naltrexone for probationers and parolees. *J Subst Abuse Treat*. 2006;31(2):107-11. <https://doi.org/10.1016/j.jsat.2006.06.002>
26. Opheim A, Benth JŠ, Solli KK, Kloster PS, Fadnes LT, Kunøe N, Gaulen Z, Tanum L. Risk of relapse to non-opioid addictive substances among opioid dependent patients treated with an opioid receptor antagonist or a partial agonist: A randomized clinical trial. *Contemp Clin Trials*. 2023;135:107360. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2023.107360>
27. Opheim A, Gaulen Z, Solli KK, Latif ZE, Fadnes LT, Benth JŠ, Kunøe N, Tanum L. Risk of Relapse Among Opioid-Dependent Patients Treated With Extended-Release Naltrexone or Buprenorphine-Naloxone: A Randomized Clinical Trial. *Am J Addict*. 2021;30(5):453-60. <https://doi.org/10.1111/ajad.13151>
28. Preston KL, Silverman K, Umbricht A, DeJesus A, Montoya ID, Schuster CR. Improvement in naltrexone treatment compliance with contingency management. *Drug Alcohol Depend*. 1999;54(2):127-35. [https://doi.org/10.1016/s0376-8716\(98\)00152-5](https://doi.org/10.1016/s0376-8716(98)00152-5)
29. Roth A, Hogan I, Farren C. Naltrexone plus group therapy for the treatment of opiate-abusing health-care professionals. *J Subst Abuse Treat*. 1997;14(1):19-22. [https://doi.org/10.1016/s0740-5472\(96\)00164-x](https://doi.org/10.1016/s0740-5472(96)00164-x)
30. Rothenberg JL, Sullivan MA, Church SH, Seracini A, Collins E, Kleber HD, Nunes EV. Behavioral naltrexone therapy: an integrated treatment for opiate dependence. *J Subst Abuse Treat*. 2002;23(4):351-60. [https://doi.org/10.1016/s0740-5472\(02\)00301-x](https://doi.org/10.1016/s0740-5472(02)00301-x)

31. Sinha R, Kimmerling A, Doebrick C, Kosten TR. Effects of lofexidine on stress-induced and cue-induced opioid craving and opioid abstinence rates: preliminary findings. *Psychopharmacology (Berl)*. 2007;190(4):569-74. <https://doi.org/10.1007/s00213-006-0640-8>
32. Tanum L, Solli KK, Latif ZE, Benth JS, Opheim A, Sharma-Haase K, Krajci P, Kunøe N. Effectiveness of Injectable Extended-Release Naltrexone vs Daily Buprenorphine-Naloxone for Opioid Dependence: A Randomized Clinical Noninferiority Trial. *JAMA Psychiatry*. 2017;74(12):1197-205. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.3206>
33. Volpicelli RG, Fenton M. Sustained-release naltrexone formulations for the treatment of alcohol and opioid dependence. *Future Neurology*. 2006;1(4):389-98. <https://doi.org/10.2217/14796708.1.4.389>
34. Washton AM, Pottash AC, Gold MS. Naltrexone in addicted business executives and physicians. *J Clin Psychiatry*. 1984;45(9 Pt 2):39-41

Сведения об авторах:

Крупицкий Евгений Михайлович - доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе и руководитель Института Аддиктологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3; директор Института фармакологии им. А.В. Вальдмана ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8; E-mail: kruenator@gmail.com

Блохина Елена Андреевна - доктор медицинских наук, руководитель лаборатории клинической фармакологии аддитивных состояний отдела психофармакологии Института фармакологии им. А.В. Вальдмана ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Минздрава России, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8; E-mail: blokhinaelena@gmail.com

Ярославцева Татьяна Сергеевна - научный сотрудник лаборатории клинической фармакологии аддитивных состояний отдела психофармакологии Института фармакологии им. А.В. Вальдмана ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Минздрава России, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8; E-mail: tatianayaroslavtseva@gmail.com

Звартау Эдвин Эдуардович - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Минздрава России, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8; E-mail: zvartau@gmail.com