

## РИСПОЛЕПТ В КУПИРОВАНИИ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ВЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ГЕРОИНОВОЙ И ФЕНИЛПРОПАНОЛАМИНОВОЙ НАРКОМАНИЯМИ

А. Г. Гофман, И. А. Носатовский, **Е. Н. Крылов**, В. В. Ханьков

*Московский НИИ психиатрии*

К наиболее актуальным проблемам современной клинической наркологии и психиатрии относится повышение эффективности лечения больных наркоманиями. Значительные трудности и частые неудачи возникают на этапе становления ремиссии и проведения противорецидивной (поддерживающей) терапии. Дифференцированный подход к лечебному процессу в этом периоде определяется особенностями клинической картины заболевания, вариантом течения болезни, преморбидными чертами характера, степенью изменений личности. Именно на этом этапе приобретают особое значение методы терапии, позволяющие дезактуализировать патологическое влечение к наркотику, устранить неврозоподобные, психопатоподобные и аффективные расстройства. Среди психотропных средств, используемых с этой целью, наиболее эффективными являются нейролептики. Однако их антикревинговая активность тесно связана с нежелательными побочными эффектами в виде избыточной седации и нейролепсии. Такие побочные явления в амбулаторных условиях воспринимаются больными как тягостные, неприемлемые и представляют собой ятрогенный фактор, нарушающий терапевтический комплайенс. С внедрением в клиническую практику «атипичных» нейролептиков появились новые возможности для более широкого их применения в наркологии. Термин «атипичные» нейролептики подразумевает, прежде всего, отсутствие или минимальную представленность побочных экстрапирамидных эффектов с сохранением достаточно высокой антипсихотической, седативной и анксиолитической активности. Не уступая традиционным нейролептикам в способности купировать позитивную психопатологическую симптоматику, они оказывают терапевтическое действие и на негативные расстройства (5, 8, 13). Назначаемые в низких дозах, препараты этой группы, обладают умеренно выраженным активирующим и своеобразным антидепрессивным эффектом (3, 5).

В настоящее время наиболее распространенным атипичным нейролептиком нового поколения явля-

ется рисполепт – соединение пентациклической структуры, являющееся производным бензизоксазола (8). В литературе имеются указания на его положительное действие на различных этапах терапии алкогольной и наркотической зависимости. Рисполепт применялся при купировании алкогольного и опиоидного абстинентного синдромов (4, 9), при лечении зависимости от психостимуляторов и ассоциированных с ней расстройств (15, 16), в том числе метамфетаминных психозов (12, 14), в качестве нормотимика и средства поддерживающей терапии у больных алкоголизмом (1, 6, 10, 11). Этот антипсихотик использовался для лечения больных алкогольными психозами (2, 17), а также при сочетании зависимости от психоактивных веществ с эндогенными психическими расстройствами (7). Вместе с тем, недостаточно изучена антикревинговая, противорецидивная эффективность рисполепта при героиновой наркомании, отсутствуют работы, касающиеся этого аспекта при фенилпропаноламинной (ФПА) наркомании.

**Целью настоящего исследования** явилось выяснение терапевтической активности и безопасности атипичных нейролептиков на примере рисполепта при купировании патологического влечения у больных героиновой и ФПА наркоманиями на этапе формирования терапевтической ремиссии.

### Материал и методы

В открытое клиническое исследование были включены 29 больных наркотической зависимостью на этапе формирования ремиссии, из них 23 – мужчины и 6 женщин. Их средний возраст составлял  $24,4 \pm 2,3$  года (от 17 до 32 лет). 19 больных страдали героиновой зависимостью, у 10 больных установлена зависимость к амфетаминоподобному психостимулятору – катинону. Этот наркотик изготавливался путем кустарной обработки марганцевокислым калием и уксусной кислотой ряда противостудных препаратов, имеющих в своем составе прекурсор – ФПА.

Из числа обследованных у 17% больных имелась наследственная отягощенность алкоголизмом, в 10,3% случаев отмечалась семейная наркоманическая отягощенность и у 3,4% – наследственная отягощенность психическим заболеванием. В преморбиде у пациентов отмечались акцентуации характера по эксплозивному (17%), неустойчивому (13%), астеническому (10%) и шизоидному (10%) типам. Среди обследованных 24% больных имели высшее образование, 31% – обучались в ВУЗах, 17,2% имели неполное высшее образование и 27,5% – среднее образование. На момент обследования 38% больных работали, а 31% – не работали и не учились. Состояли в зарегистрированном или гражданском браке 17,2% больных.

Из перенесенных заболеваний в 14% наблюдений имелись в анамнезе черепно-мозговые травмы, а у 14% других – миокардиодистрофия, в 10,3% случаев – неврит лучевого нерва. У 72% больных была выявлена инфицированность гепатитом С. В группу больных ФПА наркоманией были включены лица с негрубой экстрапирамидной неврологической симптоматикой, связанной со сформировавшейся в процессе наркотизации хронической марганцевой энцефалопатией.

Средний возраст первых проб наркотиков составил  $17,6 \pm 0,74$  лет (13–24 года); возраст начала систематического употребления героина или катинона –  $19,7 \pm 0,55$  лет. Средняя длительность героиномании составила  $3,9 \pm 0,54$  года (от 1 до 7 лет), суточная доза внутривенно употребляемого наркотика –  $0,6 \pm 0,17$  г. Средняя продолжительность наркотизации больных катиноном составляла  $5,0 \pm 1,6$  месяца, при суточной дозе внутривенно вводимого токсиканта –  $75,0 \pm 17$  мл.

Большинство больных (26 человек – 90%) в связи с наркоманией ранее проходили амбулаторное (28% больных) или стационарное (62% больных) лечение. У 76% больных героиновой наркоманией отмечались терапевтические ремиссии в среднем до  $9,8 \pm 2,81$  месяцев (спонтанных ремиссий не было). Во время ремиссий у всех больных периодически возникало тоскливое настроение с раздражительностью. 64% больных чаще жаловались на скуку, у 42% больных наблюдалась апатия, у 21% больных – подавленное настроение с тревогой. Вместе с тем, 26% больных, несмотря на периодически появляющиеся колебания настроения, говорили о вполне удовлетворительном самочувствии. В течении заболевания у 24% больных героиновой наркоманией и у 70% лиц ФПА наркоманией ремиссии отсутствовали.

В период после прекращения наркотизации и до начала лечения rispoleпт у больных с героиновой зависимостью наблюдался абстинентный синдром с выраженными вегетативными, сомато-неврологическими и психическими расстройствами, длительность которого составляла от 9 до 14 дней. В трех случаях к третьей неделе воздержания от наркотика на фоне стабилизации состояния отме-

чалось появление «второй волны» менее выраженных абстинентных расстройств. У больных с ФПА наркоманией длительность собственно абстинентного синдрома была короче, составляя от 6 до 10 дней, и была представлена вегетативными и астено-депрессивными нарушениями, а имевшиеся у них экстрапирамидные неврологические расстройства представляли собой следствие токсической энцефалопатии. В постабстинентном периоде наблюдались психопатологические расстройства, чаще всего являющиеся клиническим выражением патологического влечения к наркотикам в виде аффективной неустойчивости, пониженного настроения, ощущения психического дискомфорта, дисфории, астении, нарушений сна. Актуализация компульсивного влечения сопровождалась раздражительностью, непоседливостью, несдержанностью, дисфорией или апатией, психопатоподобным поведением.

Больные начинали получать rispoleпт в период формирования терапевтической ремиссии, то есть спустя месяц после прекращения наркотизации. В 41,4% случаев лечение начиналось в стационаре и в дальнейшем продолжалось амбулаторно. У 58,6% больных лечение проходило в амбулаторных условиях. К началу исследования все больные высказывали жалобы на влечение к наркотику, пониженное настроение, раздражительность, нарушения сна. Всем обследованным в виде монотерапии назначался rispoleпт 1 раз в день утром в дозах от 2 до 6 мг в сутки (в среднем –  $2,94 \pm 0,25$  мг).

Для стандартизации исследования использовалась «Индивидуальная клиническая карта больного наркоманией», разработанная в отделе наркологии Московского НИИ психиатрии в 2000 году. В нее, помимо паспортных и основных демографических данных, особенностей психического, неврологического и соматического статуса больных, входила 3-х балльная шкала оценки выраженности показателей влечения к наркотику, психических расстройств, вегетативных проявлений и нарушений сна, а также 5-ти балльная шкала самооценки. Там же указывались назначаемые дозы препарата и возможные побочные эффекты терапии. Наличие симптоматики, выраженной в баллах, фиксировалось в карте еженедельно первые две недели наблюдения и через неделю в последующий период. Анализируемый период лечения составлял два месяца. Статистический анализ достоверности различий усредненных показателей выраженности симптомов или их процентного выражения в процессе терапии проводился с помощью критерия Стьюдента или критерия Р.Фишера. Различия между показателями признавались достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

При фоновом обследовании влечение к наркотику в различных сочетаниях его проявлений отмечалось у 22 больных (76%). Из всех обследованных указания на приятные воспоминания о наркотиках

и «наркотической ситуации» были получены у 19 (66%) больных, на навязчивый характер мыслей о наркотиках – у 13 (45%) и также часто отмечалось влечение с переживанием «борьбы мотивов». У 8 (28%) больных патологическое влечение возникало часто и было продолжительным, с такой же частотой оно появлялось в виде редких эпизодов. Средняя выраженность влечения у больных, оцениваемая в 1,5 балла, приближалась к 50% по отношению к его возможному максимальному значению (табл. 1).

У всех больных отмечались диссомнические расстройства в виде сокращения общей продолжительности ночного сна, пресомнических и интрасомнических расстройств. У 46% больных наблюдалась инверсия сна с бодрствованием ночью и прерывистым сном – в дневное время. В 85% случаев возникали вегетативно-сосудистые нарушения с повышенным потоотделением, иногда с ощущениями «приливов», учащением сердцебиения при незначительной физической нагрузке.

До начала терапии у большинства больных (более чем у 70%) выявлялись депрессивные расстройства. Они были полиморфными, дисгармоническими, без какой-либо четкой суточной ритмики. По структуре ведущего аффекта преобладали апатические и тоскливые проявления. Реже отмечались тревожные нарушения (табл. 2). Модальность ведущего аффекта могла меняться в течение дня. Депрессивные расстройства чаще сочетались с влечением к наркотикам, но могли существовать и самостоятельно.

В процессе терапии rispолептом динамика расстройств была практически однонаправленной. Уже через неделю терапии отмечалась редукция большинства нарушений на 20% и более.

Через две недели терапии значительно снизилась ( $p<0,05$ ) интенсивность навязчивых мыслей и воспоминаний о наркотиках, хотя они в течение дня продолжали появляться довольно часто и сохранялись продолжительно. Редукция «приятных воспоминаний о наркотиках» была более постепенной. Эти воспоминания значительно ослабели лишь по завершении 4-х недель терапии ( $p<0,05$ ). Даже через два месяца лечения умеренное влечение к наркотикам сохранялось у 8 больных, а еще у 6 – имело легкую степень выраженности.

Быстрее всего редуцировались тревожные, тоскливые и астенические проявления ( $p<0,05$ ). Медленнее (к концу 4-й недели терапии) ослабевали субдепрессивные расстройства с апатической окраской. Динамика депрессивных нарушений с дисфорическими включениями была наиболее медленной. К 4-й неделе терапии выраженность дисфорических расстройств даже увеличилась по сравнению с соответствующим показателем в предыдущее обследование, хотя различия не достигали степени достоверности.

Довольно медленно шло восстановление ночного сна. Лишь к 4-й неделе терапии отмечалась значимая редукция пресомнических и интрасомнических расстройств. Напротив, имевшиеся у 10

Таблица 1

**Динамика показателей выраженности проявлений влечения к наркотикам при терапии rispолептом**

Показатели	Продолжительность терапии (недели)					
	Фон	1	2	4	6	8
Приятные воспоминания о наркотиках						
Σ баллов	28	21	18	8	5	4
% от <i>max</i> значения	49,1					
% от фона	100	75	64	29*	18*	14*
число больных	19	15	11	6	5	4
Навязчивые мысли о наркотиках						
Σ баллов	20	17	11	6	5	6
% от <i>max</i> значения	51,2					
% от фона	100	85	55*	30*	25*	30*
число больных	13	13	8	5	4	4
Влечение с «борьбой мотивов»						
Σ баллов	21	14	9	7	4	3
% от <i>max</i> значения	53,8					
% от фона	100	67	43*	33*	19*	14*
число больных	13	9	7	6	4	3
Влечение в виде редких эпизодов						
Σ баллов	10	11	9	7	3	1
% от <i>max</i> значения	41,6					
% от фона	100	110	90	70	30*	10*
число больных	8	9	8	7	3	1
Влечение часто возникающее, продолжительное						
Σ баллов	9	7	6	5	4	4
% от <i>max</i> значения	38,0					
% от фона	100	78	67	56*	44*	44*
число больных	8	7	6	3	2	2

Примечание: \* – достоверность различий показателей с фоновыми значениями,  $p<0,05$ .

Динамика психических расстройств у больных, получавших рисполепт

Депрессивные расстройства	Продолжительность терапии (недели)					
	Фон	1	2	4	6	8
Апатия						
Σ баллов	37	32	26	20	11	9
% <i>max</i> значения	77					
% от фона	100	87	70	54*	30*	24*
число больных	16	16	16	14	10	8
Тоска						
Σ баллов	35	33	25	18	11	9
% от <i>max</i> значения	69					
% от фона	100	94	71*	51*	31*	26*
число больных	17	17	17	15	10	8
Астения						
Σ баллов	33	29	22	15	9	6
% от <i>max</i> значения	61					
% от фона	100	88	67*	46*	27*	18*
число больных	18	18	17	14	8	6
Дисфория						
Σ баллов	29	20	17	19	10	5
% от <i>max</i> значения	57					
% от фона	100	69	58*	66*	35*	17*
число больных	17	12	10	8	6	4
Тревога, неусидчивость						
Σ баллов	24	13	7	3	2	2
% от <i>max</i> значения	50					
% от фона	100	54	29*	13*	8*	8*
число больных	16	10	4	3	2	2
Аутизм						
Σ баллов	14	14	10	8	4	3
% от <i>max</i> значения	47					
% от фона	100	100	71	57*	29*	21*
число больных	10	10	9	8	4	3

Примечание: \* – достоверность различий от фоновых показателей,  $p < 0,05$ .

Таблица 3

Динамика показателей выраженности нарушений сна на фоне монотерапии рисполептом

Нарушения сна	Длительность лечения (недели)					
	Фон	1	2	4	6	8
Пресомнические расстройства						
Σ баллов	31	21	17	10	7	4
% от <i>max</i> значения	52					
% от фона	100	68	55	32*	23*	13*
число больных	14	13	9	8	6	4
Интрасомнические расстройства						
Σ баллов	25	16	14	7	7	4
% от <i>max</i> значения	42					
% от фона	100	64	56	28*	28*	16*
число больных	11	7	7	6	5	4
Постсомнические расстройства						
Σ баллов	17	12	9	4	4	3
% от <i>max</i> значения	28					
% от фона	100	71	53*	24*	24*	18*
число больных	10	7	5	4	4	3

Примечание: \* – достоверность различий показателей с фоновыми значениями,  $p < 0,05$ .

больных в начале исследования постсомнические нарушения сна редуцировались уже ко 2-й неделе терапии (табл. 3).

Положительная динамика вегетативных расстройств заметно опережала нормализацию сна. Как следует из рис. 1, вегетостабилизирующее действие рисполепта проявилось уже через первые 7 дней терапии.

Тесная связь проявлений патологического влечения к наркотику и депрессивных расстройств отчетливо проявилась при сравнении суммарных показателей по шкалам «Влечение» и «Депрессия». Как следует из рис. 2, обратная динамика показателей оказалась практически идентичной.

Анализ динамики показателей суммарной выраженности расстройств (рис. 3) показал, что уже к

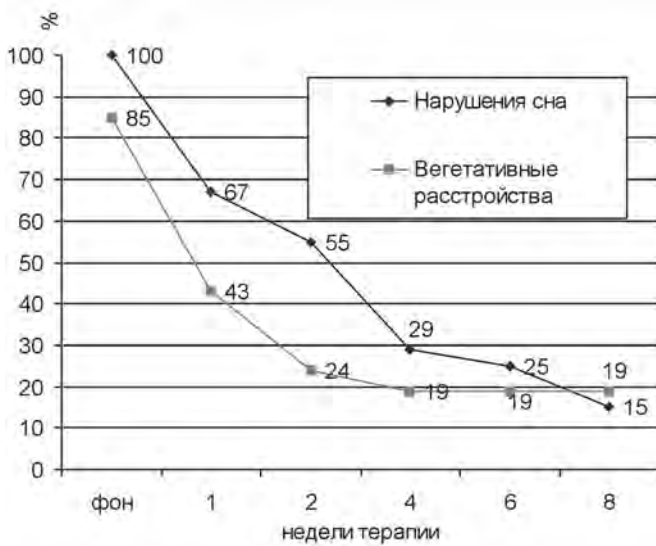


Рис. 1. Динамика показателей выраженности нарушений сна и вегетативных расстройств

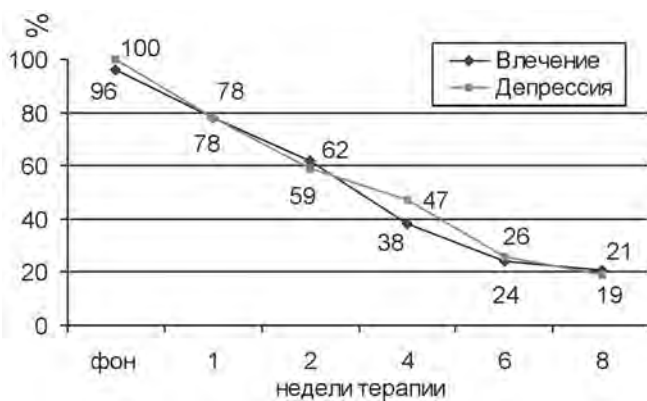


Рис. 2. Динамика суммарных показателей по шкалам «Влечение» и «Депрессия»

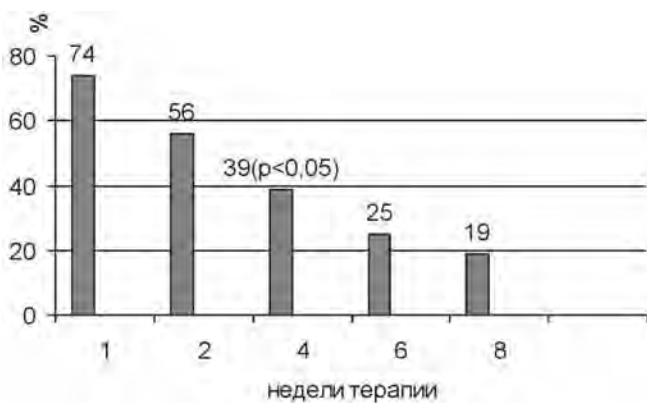


Рис. 3. Динамика показателей суммарной выраженности расстройств

4-й неделе терапии сравнение интегрального показателя с фоновым его значением достигло достоверных различий ( $p<0,05$ ).

Проведение общей оценки эффективности лечения респондентом базировалось на определении числа респондеров со 100% редукцией симптоматики как на наиболее чувствительном, объективном и доказательном способе определения активности фармакотерапии. Как следует из рис. 4, к 4-й неделе терапии число респондеров со 100% редукцией симптоматики превысило четверть от всех обследованных больных, а по завершении 2-го месяца терапии достигло 50%, что явилось убедительным доказательством наличия антикревинговой и нормотимической активности препарата.

Показатели объективных клинических оценок, в целом, совпали с данными субъективной оценки больными своего состояния. Из табл. 4 следует, что через 4 недели монотерапии респондентом состояние подавляющего числа больных существенно улучшилось ( $p<0,05$ ). Они оценивали свое самочувствие как «хорошее», хотя при этом и не отрицали умеренно выраженных проявлений влечения к наркотику и неустойчивости настроения.

Между фиксированными днями наблюдения в 5 случаях имели место однодневные алкогольные эксцессы. 4 больных эпизодически употребляли «легкие» наркотики (курили анашу).

В двух наблюдениях у больных героиновой наркоманией отмечалась прибавка в весе, каких-либо иных существенных побочных действий выявлено не было. У семи больных фенилпропаноламиновой

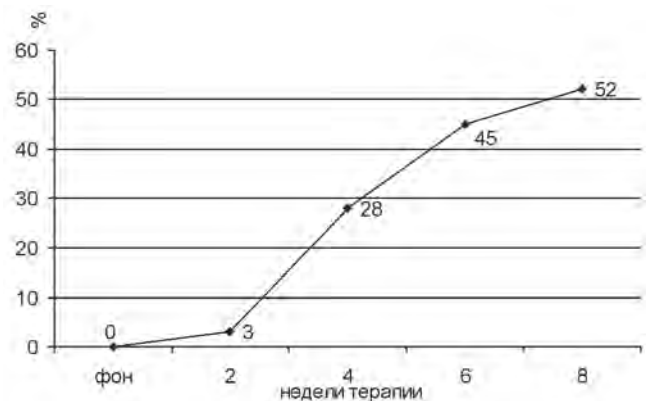


Рис. 4. Число респондеров со 100% редукцией симптоматики

Таблица 4

**Средние показатели самооценок больных, получавших респондент**

Показатели (n=29)	Длительность лечения (недели)				
	Фон	1	2	4	6
Средние значения (пределы индивидуальных отклонений)	2,1±0,95 (1-4)	2,9±0,22 (2-4)	3,5±0,22 (2-5)	3,8±0,12 (3-4)	4,1±0,26 (3-5)
					p<0,05

наркоманией на фоне редукции психопатологических расстройств и патологического влечения к наркотику отмечалось появление или усиление экстрапиримидных расстройств (олигокинезия, ухудшение постурально-тонических реакций, походки, дизартрии). Это потребовало снижения дозы rispолепта до 1 мг в сутки и в 5 наблюдениях назначения холинолитических средств (циклодол, акинетон), после чего отмеченные расстройства редуцировались.

### Заключение

Результаты проведенного открытого клинического исследования противоречивой эффективности атипичного нейролептика rispолепта при его назначении в качестве монотерапии больным наркоманиями выявили значительную психотропную активность препарата, хорошую переносимость и безопасность при длительном применении.

Установлено выраженное антикревнингное действие rispолепта и умеренно выраженные противотревожный, антидепрессивный, нормотимический и вегетостабилизирующий эффекты препарата. Во время ремиссий препарат может быть рекомендован для длительного использования больными героиновой наркоманией в среднетерапевтических дозах (2–6 мг в сутки). Назначение rispолепта больным фенилпропаноламиновой наркоманией должно осуществляться с большой осторожностью, при индивидуальном решении вопроса о необходимости, с одной стороны, купирования влечения к наркотику, нормализации поведения и с другой – возможности ухудшения неврологического статуса. При наличии неврологической симптоматики, отражающей экстрапиримидную недостаточность, rispолепт может назначаться непродолжительными курсами, в дозах, не превышающих 2 мг в сутки.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Гофман А.Г., Музыченко А.П., Этин Г.М. и соавт. Лекарственные средства в клинике алкоголизма и наркоманий: Руководство для врачей / Под ред. А.Ю.Магалифа. – М., 1999. – 121 с.
2. Гофман А.Г., Лошаков Е.С. Опыт применения rispолепта при купировании алкогольного делирия // Социальная и клиническая психиатрия. – 2002. – Т. 12, № 4. – С. 36–38.
3. Дубницкая Э.Б., Дороженко И.Ю., Никишова М.Б. Опыт применения rispолепта при смешанных состояниях // Социальная и клиническая психиатрия. – 2003. – Т. 13, № 1. – С. 93–97.
4. Иванец Н.Н., Винникова М.А. Применение rispолепта ( rispолепта) при лечении больных героиновой наркоманией // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2002. – Т. 4, № 1. – С. 33–36.
5. Калинин В.В., Сулимов Г.Ю., Кабаном С.О. Влияние rispолепта при длительном применении на некоторые нейрокогнитивные функции у больных шизофренией // Социальная и клиническая психиатрия. – 2001. – Т. 11, № 4. – С. 66–70.
6. Крылов Е.Н., Носатовский И.А., Ханьков В.В. и соавт. Противоречивая терапия rispолептом больных алкогольной зависимостью // Социальная и клиническая психиатрия. – 2003. – Т. 13, № 3. – С. 31–35.
7. Ларина Л.С., Крылов Е.Н., Белов А.В. и соавт. Клиническое изучение атипичного нейролептика rispолепт при лечении больных эндогенными заболеваниями // Сборник научных работ проекта «Архимед». – М.: Просветитель, 2002. – С. 69–83.
8. Мосолов С.Н., Калинин В.В., Сулимов Г.Ю. и соавт. Применение атипичного нейролептика rispолепт в психоневрологической практике: Информационное письмо МЗ РФ. – М., 2000. – 16 с.
9. Тихомиров С.М., Дрейзин М.Е., Сулов М.П. Оценка и перспективы применения rispолепта в терапии синдрома зависимости от опиатов // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2001. – Т. 3, № 3. – С. 96–98.
10. Шевелева О.С., Крылов Е.Н., Носатовский И.А. и соавт. Рispолепт в терапии патологического влечения и депрессивных расстройств у больных алкоголизмом во время ремиссии // Аффективные и шизоаффективные расстройства: Материалы Российской конференции. – М., 2003. – С. 220–221.
11. Этин Г.М., Гофман А.Г., Музыченко А.П., Крылов Е.Н. Алкогольная и наркотическая зависимость: Практическое руководство для врачей. – М.: Медпрактика-М, 2002. – 328 с.
12. Iyo M., Sekine Y., Matsunaga T. et al. Methamphetamine-associated obsessional symptoms and effective rispоledone treatment: a case report (letter) // J. Clin. Psychiatry. – 1999. – Vol. 60. – P. 337–338.
13. Kasper S., Rosillon D., Duchesne I. Risperidone olanzapine drug outcomes studies schizophrenia (RODOS): efficacy and tolerability results of an international naturalistic study // Int. Clin. Psychopharmacol. – 2001. – Vol. 16, N 4. – P. 179–187.
14. Misra L.K., Kofoed L. Risperidone treatment of methamphetamine psychosis (letter) // Am. J. Psychiatry. – 1997. – Vol. 154. – P. 1170.
15. Roy A., Roy M., Smelson D.A. Risperidone, ERG, and cocaine craving (letter) // Am. J. Addictions. – 1998. – Vol. 7. – P. 90.
16. Smelson D.A., Roy A., Roy M. Risperidone diminishes cue-elicited craving in withdrawn cocaine-dependent patients // Can. J. Psychiatry. – 1997. – Vol. 42. – P. 984.
17. Soyka M., Wegner U., Moeller H.J. Risperidone in treatment-refractory chronic alcohol hallucinosis (letter) // Pharmacopsychiat. – 1997. – Vol. 30. – P. 135–136.

## RISPOLEPT IN THE TREATMENT OF PATHOLOGICAL CRAVING IN PATIENTS WITH HEROIN AND PHENYLPROPANOLAMINE ADDICTION

A. G. Gofman, L. A. Nosatovsky, E. N. Krylov, V. V. Khanykov

The authors have studied the therapeutic efficacy and safety of atypical neuroleptics (risperidone) in the treatment of pathological craving in 29 heroin and PPA (amphetamine-like stimulator katinon) addicts: 19 patients with heroin addiction and 10 patients with PPA addiction at the stage of development of remission. Results of an open clinical investigation of using rispоledone as monotherapy show significant therapeutic effect of this

medication, it is well tolerated and rather safe. It proves to have pronounced anticraving properties and moderate antianxiety, antidepressive, normothymic and vegetostabilizing effects. Risperidone can be recommended for long-term use in heroin addiction in the dose 2 to 6 mg per day. However in patients with PPA addiction it should be used with caution and in smaller dose as there is a chance of neurological problems.