

# КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НАРКОЛОГИИ

## РАНДОМИЗИРОВАННОЕ СИМПТОМ-РЕГУЛИРУЕМОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТА «ПРЕГАБАЛИН», ПРИМЕНЯЕМОГО В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ СИНДРОМА ОТМЕНЫ ОPIOИДОВ

Крупницкий Е.М.<sup>1,3</sup>, Илюк Р.Д.<sup>1</sup>, Казанков К.А.<sup>2</sup>, Баранок Н.В.<sup>2</sup>,  
Заплаткин И.А.<sup>2</sup>, Михайлов А.Д.<sup>1</sup>, Нечаева А.И.<sup>1</sup>, Скурат Е.П.<sup>1</sup>,  
Незнанов Н.Г.<sup>1,3</sup>

kruenator@gmail.com

- <sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева  
г. Санкт-Петербург, Россия
- <sup>2</sup> Мурманский областной наркологический диспансер  
г. Мурманск, Россия
- <sup>3</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова  
г. Санкт-Петербург, Россия

Статья поступила 28.01.2020

*Существующие протоколы лечения синдрома отмены опиоидов (СОО) плохо переносятся, в силу чего многие пациенты не завершают лечение. Гипералгезия, нарушения сна и беспокойство являются основными симптомами СОО. Прегабалин представляет собой обезболивающее, анксиолитическое и снотворное лекарственное средство. В проведенном исследовании была проверена гипотеза о том, что прегабалин может быть безопасным и эффективным дополнением к терапии СОО. Промежуточные данные были обнадеживающими, и в данной статье представлены итоговые результаты исследования. Дизайн исследования – рандомизированное симптом-регулируемое простое слепое исследование с активным контролем. 100 больных с СОО были случайным образом распределены в две группы. Больные первой группы (51 чел.) в течение 6–7 дней в качестве основного средства*

Об авторах:

**Крупницкий Евгений Михайлович** – д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела наркологии, заместитель директора по науке ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России; руководитель лаборатории клинической фармакологии аддиктивных состояний ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

**Илюк Руслан Дмитриевич** – канд. мед. наук, вед. науч. сотр., руководитель отделения аддиктивных расстройств ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России.

**Казанков Кирилл Анатольевич** – врач психиатр-нарколог, заведующий наркологическим отделением №3 ГОБУЗ МОНД.

**Баранок Наталья Валерьевна** – канд. мед. наук, врач психиатр-нарколог высшей категории, заведующая Наркологическим реабилитационным центром ГОБУЗ МОНД.

**Заплаткин Игорь Александрович** – врач психиатр-нарколог высшей категории, главный врач ГОБУЗ МОНД.

лечения СОО получали прегабалин в дозе до 600 мг/сутки в сочетании с симптоматической терапией, которая подразделялась на базовую (назначавшуюся стандартно всем больным – доксиламин 30 мг/сутки) и симптом-триггерную (назначаемую при необходимости по требованию больного и решению врача на основе квантифицированной оценки тяжести СОО – кеторолак, лоперамид, метоклопрамид, нафазолин и феназепам). Больные второй группы (49 чел.) в качестве основного средства лечения СОО получали клонидин (до 600 мкг/сутки) в сочетании с базовой терапией и симптом-триггерной терапией, аналогичной таковой в первой группе. Других препаратов больным, участвующим в исследовании, не назначалось. Оценка тяжести СОО (субъективной и объективной), влечения к опиоидам, тревоги, депрессии, а также общего клинического впечатления и побочных эффектов производилась врачами ежедневно по международным валидизированным квантифицированным оценочным шкалам.

Группы больных исходно не различались между собой по клинико-демографическим характеристикам и тяжести СОО. В первой группе (группе прегабалина) терапию СОО завершили 38 больных из 51 (74,5%) против 22 из 49 больных (44,9%) во второй группе (группе клонидина) ( $p = 0,01$ ; точный критерий Фишера). Анализ выживаемости Каплана-Мейера также подтвердил лучшее удержание в терапии больных в группе прегабалина ( $p = 0,003$ ; Log Rank (Mantel-Cox) критерий). В процессе терапии прегабалин превосходил клонидиновую схему по способности редуцировать проявления СОО по шкале объективной оценки выраженности СОО ( $p = 0,012$ ), субъективной оценки выраженности СОО ( $p = 0,000$ ) и шкале общего клинического впечатления (CGI-S,  $p = 0,002$ ). Терапия прегабалином также оказалось более эффективной, чем терапия в клонидиновом протоколе, в отношении снижения болевых проявлений ( $p = 0,01$ ), тревожных ( $p = 0,000$ ) и депрессивных симптомов ( $p = 0,01$ ). В группе прегабалина субъективная оценка самочувствия была выше, чем в группе клонидина ( $p = 0,018$ ). Детоксикация в обеих группах сопровождалась уменьшением общей тяжести СОО и интенсивности влечения к опиоидам без статистически значимых различий между группами (хотя различия в интенсивности влечения к опиоидам были близки к статистически значимым с менее выраженным влечением в группе прегабалина). В группе клонидина отмечалось более массивное назначение симптом-триггерной терапии: среднесуточная доза кеторолака в группе прегабалина в течение всего периода лечения составила 34,36 мг ( $SD = 35,30$ ) против 44,94 мг ( $SD = 37,76$ ) в группе клонидина ( $p = 0,001$ ). Достоверные различия по общей (суммарной) частоте побочных эффектов (нежелательных явлений) между двумя группами больных отсут-

**Михайлов Александр Дмитриевич** – аспирант отдела наркологии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России.

**Нечаева Анастасия Игоревна** – лаборант-исследователь отделения аддитивных расстройств ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России.

**Скурат Евгения Петровна** – специалист по биомедицинской статистике ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России.

**Незnanов Николай Григорьевич** – д-р мед. наук, профессор, заслуженный работник высшей школы РФ, директор ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России; заведующий кафедрой психиатрии и наркологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; главный внештатный специалист-эксперт по психиатрии Росздравнадзора; президент Российского общества психиатров, Президент Всемирной ассоциации динамической психиатрии (WADP, Женева).

ствовали, однако частота проявлений астении и центрально-депримирующего действия терапии в группе прегабалина была меньшей, чем в группе клонидина (17,6% vs. 46%,  $p = 0,02$ ), что свидетельствует о лучшей переносимости лечения СОО больными, получавшими прегабалин (это, очевидно, могло обусловить больший процент больных, завершивших детоксикацию, в данной группе).

Результаты исследования свидетельствуют о том, что схема лечения СОО, использующая в качестве основного препарата прегабалин, является более эффективной и безопасной, лучше переносится больными, а также позволяет завершить программу детоксикации большему проценту больных, чем традиционная схема лечения, базирующаяся на применении клонидина. Механизм, лежащий в основе этого эффекта, вероятно, связан с вызываемым прегабалином снижением высвобождения глутамата из гипервозбужденных глутаматергических нейронов, что может оказывать модулирующее действие на функционирование системы эндогенных опиоидных нейропептидов.

**Ключевые слова:** прегабалин, синдром отмены опиоидов, фармакотерапия.

## ВВЕДЕНИЕ

Опиоидная зависимость характеризуется множеством негативных медицинских и социальных последствий, которые делают это заболевание одной из наиболее актуальных проблем общественного здравоохранения [2]. Хотя лечение синдрома отмены опиоидов (СОО) достаточно хорошо разработано [1; 5; 7], эффективное купирование этого состояния («детоксикация») продолжает оставаться одной из важнейших задач наркологии. Несмотря на различные схемы фармакотерапии, СОО нередко субъективно тяжело переносится больными, и, по данным ряда исследователей, значительная часть больных с синдромом зависимости от опиоидов не завершает терапию СОО и возобновляют употребление опиатов [1].

Методы ускоренного купирования СОО с применением общей анестезии, хотя и позволяют существенно увеличить процент больных, завершающих терапию, связаны со значительными рисками серьезных осложнений [5] и не нашли широкого применения в наркологии. В настоящее время существуют две основные схемы (протокола) купирования СОО с доказанной эффективностью: клонидиновая схема и бупренорфиновый протокол [8; 16]. Применение бупренорфина для купирования СОО запрещено в Российской Федерации. За рубежом данный метод терапии широко применяется, но он имеет недостатки, связанные с трудностью инициации терапии антагонистами опиоидов (налтрексоном): между последней дозой бупренорфина и первой дозой налтрексона должно пройти несколько дней, в течение которых у многих больных происходит рецидив синдрома зависимости от опиоидов [14]. Основными недостатками клонидинового протокола являются выраженное центрально-депримирующее действие и низкая эффективность, что препятствует как обращению больных за наркологической помощью, так и успешному завершению терапии СОО. Поэтому важной и актуальной представляется задача разработки новых методов лечения СОО – эффективных и не связанных с применением агонистов опиоидных рецепторов.

Одним из таких новых подходов к терапии СОО, возможно, является применение с этой целью прегабалина – препарата, блокирующего  $\alpha_2$ - $\sigma$ -субъединицу потенциалозависимого кальциевого канала нейронов и таким образом уменьшающего высвобождение глутамата из гиперовозбужденных глутаматергических нейронов [36]. Основные показания для применения прегабалина – нейропатическая боль, генерализованное тревожное расстройство и эпилепсия. Выраженный болевой компонент и нарушения сна в совокупности с тревогой являются одними из ведущих симптомов СОО – поэтому мы предположили, что прегабалин, обладающий анальгетическим, анксиолитическим и снотворным действием, может быть эффективным в комплексной терапии синдрома отмены опиоидов.

В пользу такого предположения свидетельствовали также литературные данные. В частности, в экспериментах на животных было показано, что прегабалин уменьшает индуцированную морфином толерантность и проявления синдрома зависимости [21]. Добавление габапентина, сходного с прегабалином по механизму действия, к протоколу купирования СОО, основанному на использовании метадона [28; 33] и бупренорфина [34], повышало эффективность терапии. Некоторые зарубежные исследователи опубликовали сообщения о случаях успешного применения прегабалина для лечения СОО [22; 23; 35].

В последнее время как в России [4], так и за рубежом [41] появились сообщения о применении прегабалина больными с синдромом зависимости от опиоидов для самолечения синдрома отмены. Кроме того, отмечалось, что препарат подает определенные надежды в терапии синдромов отмены алкоголя, однако требуется проведение дополнительных доказательных исследований этого на большей по объему выборке [18].

Все вышеперечисленное побудило нас провести корректное научное (доказательное) исследование эффективности применения прегабалина для купирования СОО. Промежуточные данные были обнадеживающими [24; 39], и в настоящей статье представлены итоговые результаты.

Цель настоящего исследования – изучить эффективность, безопасность и переносимость прегабалина в комплексной терапии синдрома отмены опиоидов.

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Критерии включения: диагностированная зависимость от опиоидов (основной принимаемый опиоид: героин или триметилфентанил; допустимо эпизодическое применение пациентом метадон-содержащих опийных «микстов») по МКБ-10 продолжительностью более года; возраст 18–60 лет; все пациенты должны находиться на начальной фазе СОО; пациенты способны читать по-русски и заполнять требуемые оценочные опросники и шкалы; у пациента должны быть постоянное место проживания, телефон, а также пациент должен предоставить достоверный адрес и телефон человека, через которого можно с ним связаться.

Критерии невключения: в настоящее время пациент отвечает критериям диагностики зависимости от других ПАВ (в том числе и метадона), кроме никотина; регулярный прием лекарственных психоактивных веществ, включая транквилизаторы и антидепрессанты; текущее коморбидное психическое заболевание (шизофрения, маниакально-депрессивный психоз, эпилепсия и др.); наличие в анамнезе (за 6 месяцев до отборочного визита) суицидальных намерений или попытки суицида; психозы и судорожные припадки в анамнезе; прием депо-нейролептиков в течение 4 недель до начала исследования; выраженное интеллектуально-мнестическое снижение; выраженная соматическая патология (патология печени, почек, сердечно-сосудистой системы, нервной системы); СПИД-ассоциированные заболевания, получение антиретровирусной терапии; беременность; аллергические реакции на лекарственные препараты, используемые в исследовании.

Критерии исключения из исследования: серьезные побочные эффекты; выявленная индивидуальная непереносимость препаратов, применяемых для терапии СОО; выявление тяжелых неврологических или соматических заболеваний либо декомпенсация уже имеющихся заболеваний; необходимость приема пациентом психотропных препаратов, не предусмотренных протоколом исследования; рецидив заболевания, явившегося причиной детоксикации (т.е. возобновление употребления опиоидов); отказ от участия в исследовании.

### **Общая схема исследования**

Дизайн исследования – простое слепое рандомизированное симптом-регулируемое исследование с активным контролем. 100 больных с СОО (F11.30) были случайным образом (с помощью генератора случайных чисел) распределены в две группы: больным основной группы (1-я группа) в течение 6–7 суток проводили терапию СОО с использованием протокола на основе прегабалина, а больным группы сравнения (2-я группа) – с использованием традиционной стандартной схемы на основе клонидина.

### **Схемы (протоколы) терапии**

Больные 1-й группы (51 чел., группа прегабалина) в качестве основного средства лечения СОО в течение 6–7 суток получали прегабалин в дозе до 600 мг/сутки в сочетании с симптоматической терапией, которая подразделялась на базовую (назначавшуюся стандартно всем больным – доксиламин 30 мг/сутки) и симптом-регулируемую (назначаемую при необходимости по требованию больного и решению врача на основе квантифицированной оценки тяжести СОО – кеторолак, лоперамид, метоклопрамид, нафазолин и феназепам). Больные 2-й группы (49 чел., группа клонидина) в качестве основного средства лечения синдрома отмены опиоидов получали клонидин (до 600 мкг/сутки) в сочетании с базовой терапией и симптом-регулируемой терапией, аналогичной таковой в первой группе. Других препаратов больным, участвующим в исследовании, не назначалось. Схемы терапии в обеих группах представлены в *таблице 1*.

Таблица 1. Схема протоколов лечения синдрома отмены опиоидов (COO)

Протокол терапии в группе прегабалина											
Мишень терапии	Препараты (фармакологические свойства)	Лек. форма	Время назначения	Дни исследования							
				1	2	3	4	5	6	7	
COO	<b>Прегабалин</b> (аналгетик, анксиолитик, антиконвульсант)	Капсулы, 150 мг	однократная доза, мг	9:30	300	300	300	150	150	150	150
				16:00				150	150		
				20:00	300	300	300			150	
				22:30				150	150		
				Сут. доза, мг	600	600	600	450	450	300	150
Нарушения сна	Доксиламин (снотворное, блокатор H1-гистаминовых рецепторов, м-холиноблокатор)	Таблетки, 30 мг		23:00	30	30	30	30	30	30	30
Протокол терапии в группе клонидина											
COO	<b>Клонидин</b> (седативное, агонист $\alpha_2$ -адрено-рецепторов)	Таблетки, 150 мкг	однократная доза, мкг/мг	9:30	150	150	150	150	150	75	75
				13:30	150	150	150	75	75	75	
				18:30	150	150	150	75	75	75	
				22:30	150	150	150	150	150	75	75
				Сут. доза, мкг	600	600	450	450	300	150	
Нарушения сна	Доксиламин (снотворное, блокатор H1-гистаминовых рецепторов, м-холиноблокатор)	Таблетки, 30 мг		23:00	30	30	30	30	30	30	

<b>Протокол симптом-регулируемой терапии в обеих группах.</b> Препараты, купирующие основные симптомы СОО. Назначаются в соответствии с протоколом и по согласованию с врачом				
Показания	Препарат	Фармакологические свойства	Лек. форма	Суточная доза (мг)
Боль	<i>Кеторолак</i>	Противоболевое, НПВС, ингибитор ЦОГ-1 и ЦОГ-2	Раствор для в/м инъекций 1 мл, (30 мг)	Внутримышечно по 30 мг, до достижения эффекта, но не более 90 мг/сут.
Нарушения сна, психомоторное возбуждение	<i>Феназепам</i>	Снотворное, анксиолитическое, лиганд бензодиазепиновых рецепторов	Раствор для в/м введения, 1 мл, (1 мг)	Однократно по 2 мг, при отсутствии эффекта повторно 2 мг. Общая максимальная доза – 4 мг. Максимальная суточная доза 10 мг
Рвота	<i>Метоклопрамид</i>	Противорвотное, антагонист дофаминовых (D <sub>2</sub> ) рецепторов	Раствор для в/м введения, ампула 2 мл (10 мг)	Внутримышечно по 10 мг, до достижения эффекта. Максимальная суточная доза 60 мг
Понос	<i>Лоперамид</i>	Антидиарейное, агонист опиатных рецепторов ЖКТ	Капсулы, 2 мг	Внутрь 4 мг, затем по 2 мг до достижения эффекта. Максимальная суточная доза 16 мг
Ринорея	<i>Нафазолин</i>	Сосудосуживающее, альфа-адреномиметик	Интраназальные капли 0,5% р-р (0,005 г в 10 мл)	По 1–3 капли раствора препарата в каждый носовой ход 3–4 раза в сутки

### Клинические шкалы и психометрические инструменты

Оценка тяжести СОО (субъективной и объективной), влечения к опиоидам, нарушений сна, боли, тревоги, депрессии, а также общего клинического впечатления, самочувствия и побочных эффектов производилась ежедневно по международным валидизированным квантифицированным оценочным шкалам врачами, которые, как и больные, участвовавшие в исследовании, не были осведомлены о принадлежности пациента к определенной группе терапии. Все участвовавшие в исследовании рецензенты (сотрудники, проводившие психометрические и клинические оценки) были специально обучены использованию психометрических инструментов перед началом исследования для унификации производимых оценок. В данном исследовании использовались следующие оценочные инструменты: Клиническая стандартизированная регистрационная карта, на основе которой

проводились структурированное клиническое интервью и медицинское наблюдение больных; Субъективная и Объективная шкалы оценки степени тяжести СОО (С-ШСОО и О-ШСОО) [20]; Общая шкала оценки степени тяжести синдрома отмены опиоидов (ШСОО) [40]; Методика ретроспективного анализа потребления опиоидов за последние 30 дней (TLFB) [38]; Визуальные аналоговые шкалы оценки боли (ВАШБ) [15], влечения к опиоидам (ВАШВ) и общего состояния здоровья (самочувствия) (ВАШС); Госпитальная шкала тревоги и депрессии (ГШТД / HADS) [42]; Шкала общего клинического впечатления (ШОКВ / CGI-S) [19]; Лист регистрации поведенческих особенностей пациентов и особых событий; Лист регистрации приема лекарственных средств; Лист регистрации побочных эффектов.

### **Лабораторные методы**

Лабораторные методики включали: лабораторные анализы (биохимический и клинический анализ крови, анализ мочи) – в начале и в конце исследования; анализ мочи на опиоиды (включая метадон) и другие наркотики – ежедневно; анализ выдыхаемого воздуха на наличие алкоголя – ежедневно.

### **Методы статистического анализа**

В качестве основных критериев эффективности были выбраны показатели завершения терапии СОО (детоксикации) и количество дополнительных назначений лекарственных препаратов. Вторичными критериями эффективности являлись динамика показателей клинических и психометрических шкал, а также количество побочных эффектов.

База данных исследования велась с использованием статистического пакета SPSS-21 и техники двойного ввода, позволяющей устранять ошибки ввода данных. Для сравнения групп по показателю завершения терапии СОО был проведен анализ выживаемости Каплана-Мейера (межгрупповые сравнения по методу хи-квадрат Мантеля-Кокса и Гехана-Вилкоксона) по событию выбывания из исследования (терапии СОО). Для сравнения групп по таким показателям, как причины завершения терапии СОО, были построены таблицы сопряженности и использовался точный критерий Фишера. Для оценки распределения альтернативных признаков также использовался точный критерий Фишера (ТКФ). Для анализа переменных, оцениваемых в динамике, применялся двухфакторный дисперсионный анализ с независимыми факторами времени и группы терапии и *post hoc* тестом Бонферрони для межгрупповых сравнений. Для межгруппового сравнения некоторых показателей использовалась обобщенная линейная модель с повторными измерениями, которая при наличии тенденции к статистически значимым различиям по результатам дисперсионного анализа дает возможность проверить полученный результат и убедиться в значимости этих различий.

Исследование проводилось на базе Мурманского областного наркологического диспансера и отдела наркологии Санкт-Петербургского ФГБУ НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева.



## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Показатели экстраполируемости результатов исследования

На предмет возможного участия в исследовании были скринированы 184 больных с СОО: отказались участвовать в исследовании 27 человек; 157 подписали информированное согласие; 57 из 157 пациентов не соответствовали критериям включения/невключения; рандомизированы 100 пациентов. В группу прегабалина вошел 51 пациент, в группу клонидина – 49 пациентов. Выбыли на стационарном этапе всего 40 пациентов (из группы прегабалина – 13 человек, из группы клонидина – 27 человек). Закончили лечение 60 пациентов (в группе прегабалина – 38 человек, в группе клонидина – 22 человека) (рис. 1).

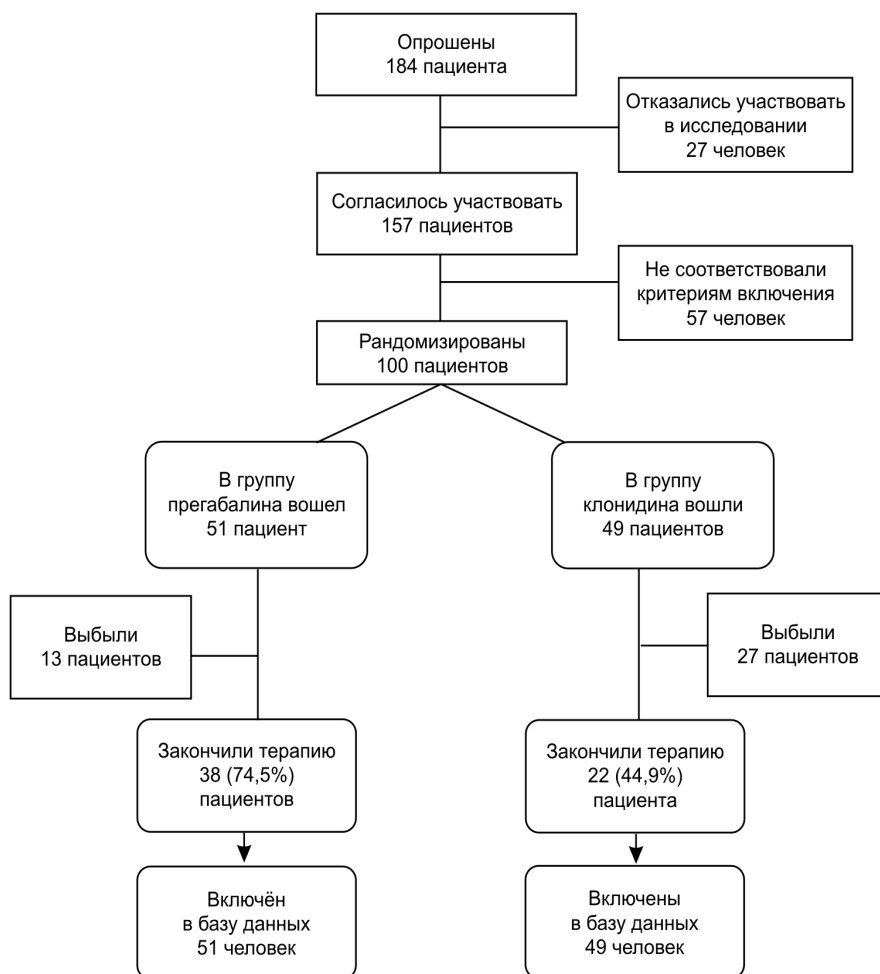


Рис. 1. CONSORT-диаграмма.

### Характеристики групп больных

Всего обследованы 100 пациентов: 67 мужчин (67%) и 33 женщины (33%). Основные демографические и клинические характеристики больных по группам лечения представлены в *таблице 2*. Группы статистически значимо не различались между собой по всем представленным клинико-демографическим показателям, также между ними не найдено различий по тяжести синдрома отмены опиоидов (*табл. 2*).

*Таблица 2.* Клинико-демографические характеристики больных, участвующих в исследовании

Характеристики больных	Прегабалин (n = 51)	Клонидин (n = 49)
Пол (муж.)	34 (50,70%)	33 (49,30%)
Пол (жен.)	17 (51,50%)	16 (48,50%)
Возраст (годы)	33,51 ± 5,13	33,41 ± 5,73
Образование		
– среднее	15 (42,90%)	20 (57,10%)
– среднее специальное	34 (54,80%)	28 (45,20%)
– высшее	2 (6,670%)	1 (33,30%)
Трудовой статус		
– не учится и не работает	40 (51,90%)	37 (48,10%)
– работает	11 (47,80%)	12 (52,20%)
Семейное положение		
– в браке	14 (63,60%)	8 (36,40%)
– сожительство	11 (47,80%)	12 (52,20%)
– холост	26 (47,30%)	29 (52,70%)
Возраст формирования синдрома зависимости от опиоидов	20,94 ± 4,54	20,39 ± 7,68
Длительность зависимости (годы)	12,57 ± 5,02	11,02 ± 6,17
Время, прошедшее с момента последнего употребления опиоидов	14,69 ± 10,91	13,96 ± 9,76
Сколько раз лечился от опиоидной зависимости	4,08 ± 4,90	4,20 ± 5,01
Кол-во предыдущих детоксикаций	3,73 ± 4,41	3,98 ± 4,39
Наличие ВИЧ	17 (47,20%)	19 (52,80%)
Наличие гепатита С	46 (52,90%)	41 (47,10%)

*Примечания:* 1. Данные представлены в виде  $M \pm m$ ;

2. Статистически значимые различия между группами отсутствуют.

### Результаты завершения программы терапии СОО (основной показатель эффективности)

В группе прегабалина терапию СОО с положительным результатом завершили 38 больных из 51 (74,5%) против 22 из 49 больных (44,9%) в группе клонидина ( $p = 0,01$ ; точный критерий Фишера). Анализ выживаемости Каплана-Мейера также подтвердил значимо лучшее удержание больных в группе прегабалина ( $p = 0,003$ ; Log Rank (Mantel-Cox) criterion) (рис. 2).

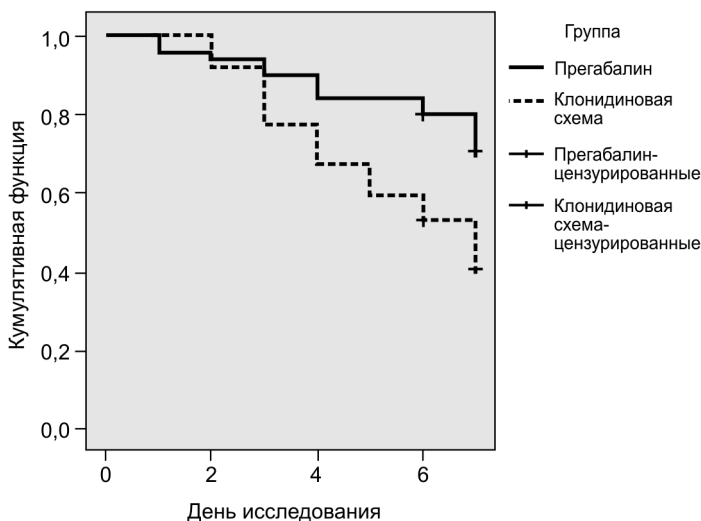


Рис. 2. Завершение больными программы терапии СОО. Анализ выживаемости Каплана-Мейера. Различия между группами статистически значимы:  $p = 0,003$ ; Log Rank (Mantel-Cox) criterion.

Количество и динамика дополнительных назначений лекарственных препаратов программы терапии СОО

Важным результатом, свидетельствующим о высокой эффективности прегабалина при терапии СОО, является значимо большее количество дополнительных назначений анальгетика кеторолака в группе клонидина. Среднесуточная доза кеторолака в группе прегабалина в течение всего периода лечения составила 34,36 (SD = 35,30) мг, против 44,94 (SD = 37,76) мг в группе клонидина ( $p = 0,001$ , однофакторный дисперсионный анализ) (рис. 3).

Количество дополнительных назначений в исследовании с симптом-регулируемым дизайном является более важным показателем, чем динамика клинических показателей, так как фармакологическая коррекция основных проявлений СОО не дает развиваться абстинентной симптоматике выше установленного порога.

*Динамика дополнительных назначений кеторолака.* Была проведена межгрупповая сравнительная оценка дополнительного назначения кеторолака в зависимости от дня лечения в обеих группах больных (рис. 3). Среднесуточная доза кеторолака статистически значимо снижалась в течение всего периода лечения СОО в обеих группах (Общая линейная модель (ОЛМ), эффект времени:  $p = 0,007$ ). У пациентов, получающих лечение в группе клонидина, потребовалось больше дополнительных назначений кеторолака для коррекции проявлений СОО, чем в группе прегабалина (ОЛМ, эффект группы:  $p = 0,002$ ).

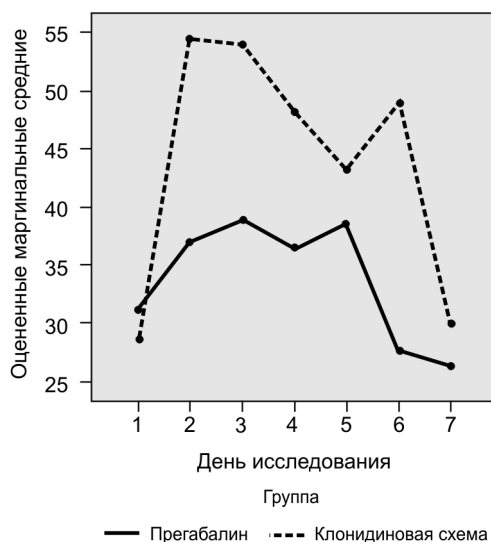


Рис. 3. Кеторолак – среднее количество мг/день по всему периоду лечения (ОЛМ – эффект группы:  $p = 0,002$ ; эффект времени:  $p = 0,007$ ).

### Результаты анализа динамики клинических и психометрических показателей

В ходе лечения в группе прегабалина регистрировались более низкие показатели объективной (оцениваемой врачом) (О-ШСОО, эффект группы:  $p = 0,012$ ) и субъективной (производимой самим больным) оценки (С-ШСОО  $p = 0,0001$ ) выраженности синдрома отмены опиоидов, а также общей тяжести состояния с помощью Шкалы общего клинического впечатления (CGI-S,  $p = 0,002$ ) (рис. 4).

Терапия прегабалином являлась более эффективной, чем лечение клонидином в отношении снижения болевых проявлений, регистрируемых по данным Визуально-аналоговой шкалы (ВАШБ,  $p = 0,01$ ), тревожных ( $p = 0,002$ ) и депрессивных симптомов ( $p = 0,0001$ ), оцениваемых с помощью Госпитальной шкалы (ГШТД). Субъективная оценка самочувствия также была выше в группе прегабалина (ВАШС,  $p = 0,018$ ) (рис. 5).

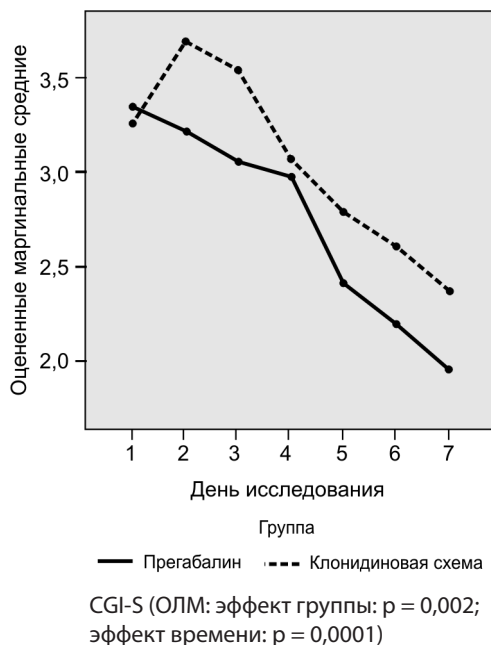
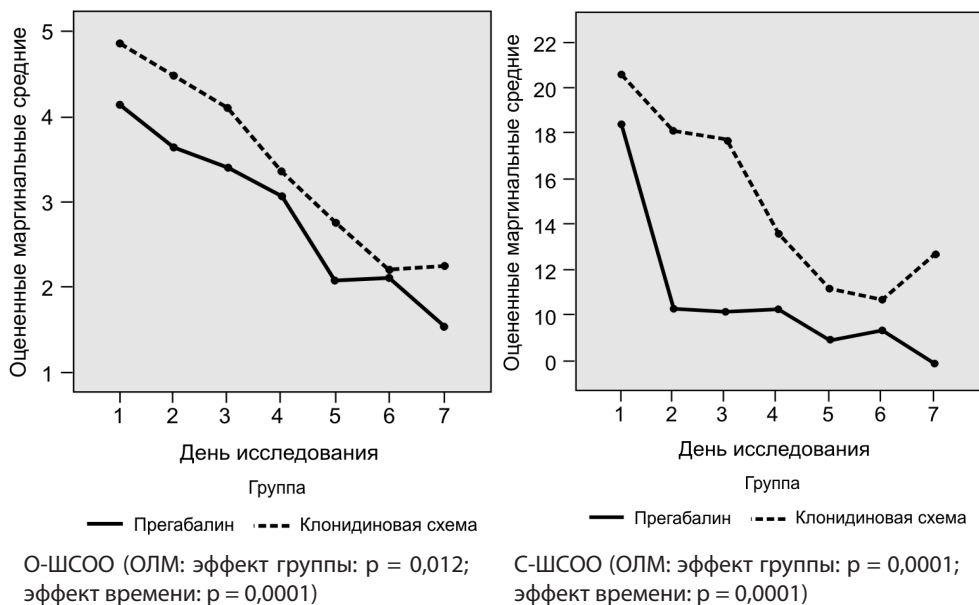
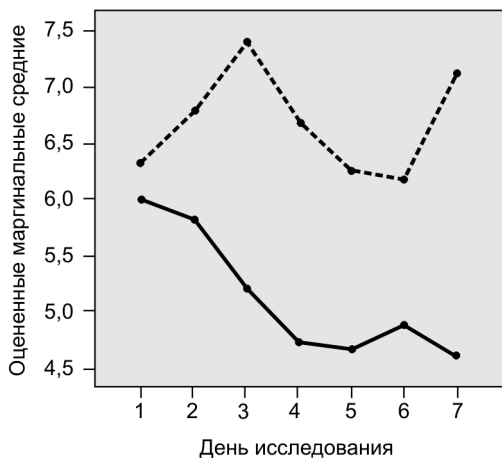
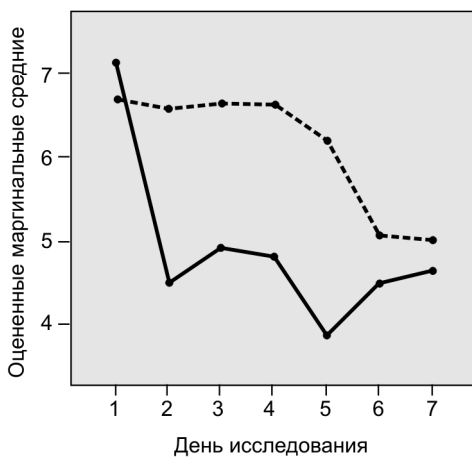


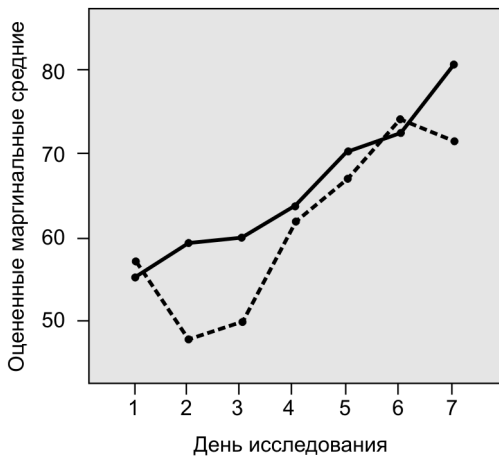
Рис. 4. Динамика показателей шкал объективной (О-ШССО) и субъективной (С-ШССО) выраженности синдрома отмены опиоидов, а также общей тяжести состояния по Шкале общего клинического впечатления (CGI-S) при лечении СОО (ОЛМ).



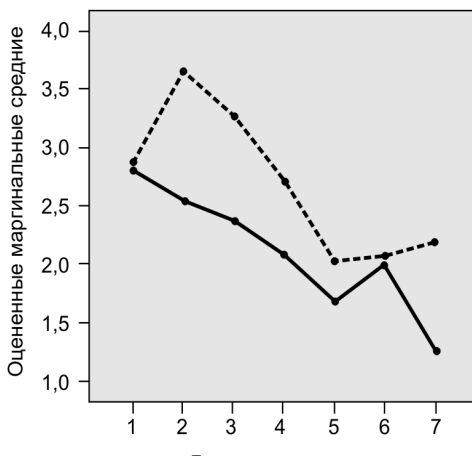
Госпитальная шкала депрессии HADS (ОЛМ: эффект группы:  $p = 0,0001$ )



Госпитальная шкала тревоги HADS (ОЛМ: эффект группы:  $p = 0,002$ ; эффект времени:  $p = 0,025$ )



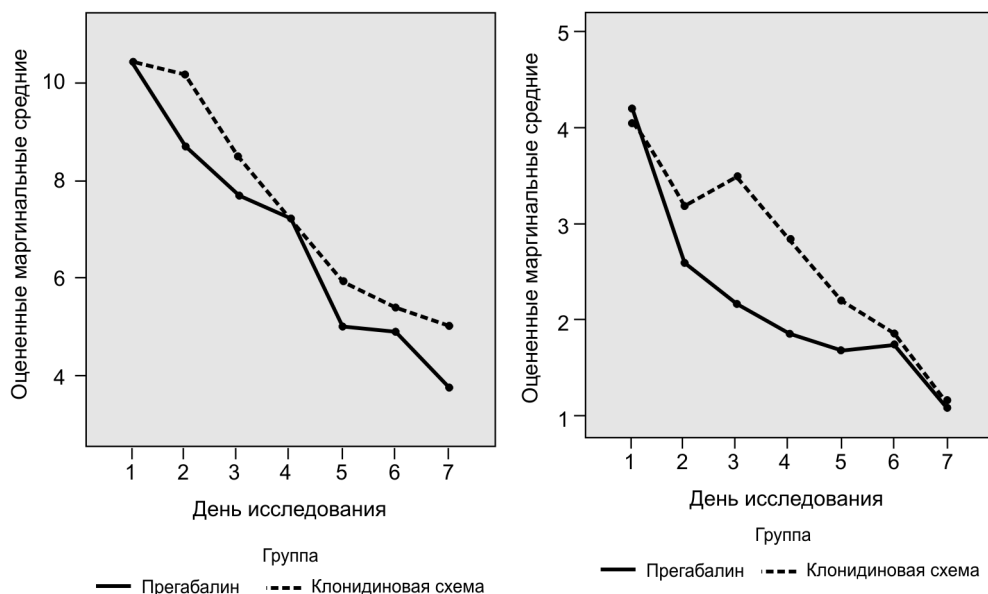
ВАШС (ОЛМ: эффект группы:  $p = 0,018$ ; эффект времени:  $p = 0,0001$ )



ВАШБ (ОЛМ: эффект группы:  $p = 0,01$ ; эффект времени:  $p = 0,003$ )

Рис. 5. Показатели депрессии и тревоги по Госпитальной шкале HADS, а также общего самочувствия (ВАШС) и боли (ВАШБ) по данным Визуально-аналоговых шкал (ОЛМ).

Детоксикация в течение всего периода в обеих группах опиоидзависимых сопровождалась уменьшением проявлений синдрома отмены по данным Общей шкалы оценки степени тяжести СОО (ШСОО) (эффект времени:  $p = 0,0001$ ; эффект группы:  $p = 0,087$ ), а также интенсивности влечения к опиоидам, оцениваемой при помощи Визуальной-аналоговой шкалы (ВАШВ) (эффект времени:  $p = 0,0001$ ; эффект группы:  $p = 0,07$ ). Статистически значимых межгрупповых различий по тяжести СОО и выраженности влечения к опиоидам не выявлено (рис. 6). Следует, однако, отметить близкий к уровню статистической значимости показатель межгрупповых различий по ВАШВ ( $p = 0,07$ ).



ШСОО (ОЛМ: эффект времени:  $p = 0,0001$ ;  
эффект группы:  $p = 0,087$ )

ВАШВ (ОЛМ: эффект времени:  $p = 0,0001$ ;  
эффект группы:  $p = 0,07$ )

Рис. 6. Динамика показателей Общей шкалы оценки степени тяжести синдрома отмены опиатов (ШСОО) и Влечения к опиоидам по данным Визуально-аналоговой шкалы (ВАШВ) при лечении СОО.

### Результаты анализа побочных эффектов

За период лечения каких-либо клинически значимых изменений в основных параметрах состояния организма, массе тела, АД, температуре тела, ЧСС и данных физического осмотра между группами не выявлено. Серьезных нежелательных явлений в исследовании не зафиксировано.

Достоверные различия в общей (суммарной) частоте побочных эффектов (нежелательных явлений) между двумя группами больных отсутствовали – 72,7% в группе прегабалина vs. 85,7% в группе клонидина (точный критерий Фишера:

$p = 0,094$ ). Однако следует отметить значительно меньшую частоту проявлений астении и центрально-депримирующего действия терапии в группе прегабалина – 17,6% ( $n = 9$ ), по сравнению с группой клонидина – 46,9 % ( $n = 23$ ) (точный критерий Фишера:  $p = 0,02$ ), что свидетельствует о субъективно лучшей переносимости лечения СОО больными, получавшими прегабалин (это, очевидно, могло обусловить больший процент больных, завершивших детоксикацию, в данной группе).

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В проведенном исследовании была проверена гипотеза о том, что прегабалин является безопасным и эффективным дополнением к терапии СОО. Для участия в исследовании рандомизированы 100 пациентов, которые были госпитализированы в наркологический стационар для купирования СОО. Пятьдесят один пациент в качестве основного средства лечения СОО получал препарат прегабалин в дозе до 600 мг/сутки, 49 больных – клонидин до 600 мкг/сутки. В обеих группах основная терапия сочеталась со стандартной, назначавшейся всем больным, и симптом-регулируемой, назначаемой при необходимости в соответствии с требованиями протокола и тяжестью СОО.

Результаты исследования показали, что в группе прегабалина значимо большее число больных завершило лечение СОО, что не только подтверждает эффективность прегабалина в отношении СОО и его преимущества относительно клонидинового протокола детоксикации, но и является результатом, важным для практической клинической наркологии. Проблема удержания в терапии больных с синдромом зависимости от опиоидов остается весьма актуальной. По данным разных авторов, в программах детоксикации при СОО досрочные выписки составляют до 50% от всех поступающих пациентов [17; 25], из-за чего не реализуются все потенциальные возможности терапии. Детоксикация эффективна, если пациент получает лечение в течение достаточного количества времени и в необходимом объеме [26].

Вторым по значимости результатом, свидетельствующим о высокой эффективности прегабалина при СОО, является существенно большее количество дополнительных назначений анальгетика кеторолака в группе клонидина. Более высокая среднесуточная доза кеторолака в группе клонидина была обусловлена необходимостью купирования болевых проявлений – основного компонента СОО.

По всей видимости, нейропатическая боль и алгические проявления, вызванные отменой опиоидов, имеют общие патофизиологические механизмы. Длительное введение опиоидов приводит к активации длительно действующего нейровоспалительного каскада, инициирует продукцию микро- и астроглией цито- и хемокинов и других веществ, способных повреждать целостность нейронов, усиливает выброс глутамата и сенситизацию рецепторов NMDA, а также



модуляцию нисходящих проноцицептивных путей от продолговатого мозга [32]. Кроме того, предполагается, что в «голубом пятне» в период синдрома отмены опиоидов происходит активация NMDA нейромедиаторных систем за счет усиления экзоцитоза глутамата [13]. Прегабалин уменьшает синтез и транспорт возбуждающего медиатора глутамата из гипервозбужденных глутаматергических нейронов, снижает центральную сенситизацию и усиливает супраспинальные нисходящие тормозные антиноцицептивные влияния, что проявляется в снижении болевых ощущений, в том числе и при СОО.

Терапия СОО в обеих группах приводила к постепенной редукции симптомов синдрома отмены опиоидов, однако прегабалин превосходил клонидиновую схему по способности уменьшать тяжесть синдрома отмены по шкалам объективной и субъективной оценки выраженности СОО, а также по Шкале общего клинического впечатления. Детоксикация в обеих группах сопровождалась сходным уменьшением интенсивности влечения к опиоидам и общей тяжести СОО, при этом лечение в группе Прегабалина в большей степени улучшало субъективное самочувствие больных. Хотя выраженность антикрейвингового действия при терапии СОО между группами немного не достигла статистически значимого уровня, у пациентов, получавших прегабалин, тенденция к снижению аддиктивного влечения была более выраженной, чем в группе клонидина ( $p = 0,07$ ).

Лечение прегабалином также оказалось более эффективным, чем терапия в группе клонидина, в отношении купирования тревожных и депрессивных симптомов. Аффективные нарушения, такие как тревога и депрессия, являются одними из ведущих проявлений СОО, а аффективная патология характеризуется отсутствием четкой дискретности между компонентами эмоционального состояния [9]. Аффективные нарушения нередко становятся причиной прекращения лечения и возобновления наркотизации. Прегабалин является эффективным анксиолитическим препаратом. В ряде исследований прегабалин продемонстрировал высокую эффективность в дозе от 300 до 600 мг/сутки при лечении различных психических и соматических форм тревожных расстройств уже на первой неделе применения, а в отдельных исследованиях высказывается предположение, что анксиолитическая активность прегабалина сохраняется при субсиндромальной депрессии, ассоциированной с тревожным расстройством [11; 12; 31].

По сравнению с клонидиновым протоколом, купирование СОО с применением прегабалина продемонстрировало лучшую переносимость, детерминированную меньшим центрально-депримирующим действием и астенией, что, возможно, во многом обусловило больший процент больных, завершивших лечение СОО, в группе прегабалина.

Следует отметить, что результаты, полученные в настоящем исследовании, хорошо согласуются с литературными данными о потенциальной эффективности прегабалина при СОО [21; 22; 35]. Эти результаты также подтверждаются мно-

гочисленными сообщениями о применении прегабалина для самолечения СОО [4; 41]. Употребление прегабалина без назначения врача отмечается преимущественно у опиоидзависимых, в том числе и ВИЧ-инфицированных, причем изначально – именно для купирования СОО и постабстинентных расстройств; при этом практически всегда используется пероральный путь приема, а дозы являются терапевтическими или превышают их в среднем в 2–4 раза [3; 4]. Указывается, что в этих случаях прегабалин снижает влечение к ПАВ (в 58,8% случаев), уменьшает тревогу (23,4%) и болевые проявления (41,2%), улучшает сон (20,6%) [3].

В контексте данных о потенциальной эффективности прегабалина при СОО следует рассматривать появляющуюся в литературе информацию о злоупотреблении прегабалином, особенно у пациентов с опиоидной зависимостью [4; 36]. Известно, что одним из побочных эффектов прегабалина является дозозависимая эйфория (сравнимая пациентами с действием алкоголя или бутирата), которая увеличивает риск развития злоупотребления [3; 30; 37]. Эйфория при первом приеме может возникать при дозах от 150 до 600 мг. В дальнейшем, при злоупотреблении, толерантность увеличивается в 2–4 раза, а регулярный прием прегабалина в дозе более 1000 мг (в среднем 1800 мг) в сутки приводит к формированию синдрома зависимости [3; 37]. После прекращения приема препарата толерантность может быстро редуцироваться [6; 37]. Применение прегабалина “off-label” в высоких дозах усугубляет имеющуюся зависимость от опиоидов и усиливает тяжесть синдрома отмены [29].

В последнее время проблема злоупотребления прегабалином и другими габапентиноидами нарастает. Имеются, в частности, данные о том, что 1,1% населения США злоупотребляют габапентиноидами [27]. Сочетание с опиоидами и другими седативными препаратами усиливает действие габапентиноидов и увеличивает риск передозировки [10]. В США в 22% случаев у умерших от передозировок наркотиков тест на габапентиноиды был положительным. Сообщения о злоупотреблении прегабалином в специальной медицинской литературе и средствах массовой информации привели к включению препарата в Российской Федерации в конце 2015 г. в группу предметно-количественного учета, а в соответствии с постановлением правительства РФ от 27 мая 2019 г. №667 прегабалин внесен в список сильнодействующих и ядовитых веществ, незаконный оборот которых запрещен и карается по ст. 234 Уголовного кодекса России. Запрет вступил в силу с 1 декабря 2019 г.

Вместе с тем, результаты настоящего исследования, свидетельствующие о высокой эффективности прегабалина в отношении симптоматики СОО, требуют критического анализа данных о злоупотреблении прегабалином, т.к. в подавляющем большинстве случаев его употребления больными с синдромом зависимости от опиоидов речь может идти в большей мере о самолечении СОО, нежели о злоупотреблении или зависимости.

## ВЫВОДЫ

Результаты одинарного слепого рандомизированного симптом-регулируемого контролируемого исследования применения прегабалина для терапии синдрома отмены опиоидов свидетельствуют о том, что схема лечения, использующая в качестве основного препарата вместо клонидина прегабалин, является более эффективной и безопасной, хорошо переносится больными, а также позволяет завершить программу детоксикации (купирования СОО) большему проценту больных, чем при использовании традиционной схемы лечения на основе клонидина.

Полученные данные могут свидетельствовать о регулирующем влиянии глутаматергической нейротрансмиссии на функционирование системы антиноцицепции, в том числе эндогенных опиоидных нейропептидов.

## Благодарности

Исследование финансировалось независимым грантом от Pfizer. Авторы благодарят компанию за поддержку исследования.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Бохан Н.А., Пронин С.В., Пронина Н.А.* Клонидин-налоксоновая терапия опиоидной зависимости. – Томск.: ТГУ, 2005. – 146 с.
2. Всемирный доклад о наркотиках за 2019 год. [Электронный ресурс]. – <https://wdr.unodc.org/wdr2019>. – (дата обращения 30.10.2019).
3. *Киссин М.Я., Халезова Н.Б., Гибитова Е.А., Тарноруцкая А.В., Иванов А.Н.* Употребление прегабалина ВИЧ-инфицированными больными с синдромом зависимости от опиоидов // Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М.Бехтерева. – 2018. – №2. – С. 70–79. – doi: 10.31363/2313-7053-2018-2-70-79.
4. *Рохлина М.Л., Ненастьева А.Ю., Усманова Н.Н., Захаров Е.Д., Демурова В.Н.* Злоупотребление прегабалином (Лирикой) // Вопросы наркологии. – 2015. – №3. – С. 9–15.
5. *Сиволап Ю.П., Савченков В.А.* Детоксикация при опийной наркомании. – М.: Анахарсис, 2001. – 51 с.
6. *Тетенова Е.Ю., Надеждин А.В., Колгашкин А.Ю.* Злоупотребление прегабалином: предварительная информация и обзор свидетельств // Наркология. – 2012. – Т. 11. – №7. – С. 79–82.
7. *Уткин С.И., Атамуразов И.Б., Винникова М.А., Захаров М.В., Деревлев Н.Н., Литвинская И.И., Вишневикий С.А., Потапов А.В., Потапов С.В.* Ксенон в терапии опийного абстинентного синдрома // Вопросы наркологии. – 2014. – №4. – С. 13–28.
8. *Amato L., Davoli M., Ferri M., Gowing L., Perucci C.A.* Effectiveness of interventions on opiate withdrawal treatment: an overview of systematic reviews // Drug Alcohol Depend. – 2004. – Vol. 73. – N3. – P. 219–226. – doi: 10.1016/j.drugalcdep.2003.11.002.
9. *Araujo L., Goldberg P., Eyma J., Madhusoodanan S., Buff D.D., Shamim K., Brenner R.* The effect of anxiety and depression on completion / withdrawal status in patients admitted to substance abuse detoxification program // J. Subst. Abuse Treat. – 1996. – Vol. 13. – N1. – P. 61–66. – doi: 10.1016/0740-5472(95)02043-8.
10. *Baird C.R.W., Fox P., Colvin L.A.* Gabapentinoid abuse in order to potentiate the effect of methadone: a survey among substance misusers // Eur Addict Res. – 2014. – Vol. 20. – N3. – P. 115–118. – doi: 10.1159/000355268.

11. Baldwin D.S., Ajel K., Masdrakis V.G., Nowak M., Rafiq R. Pregabalin for the treatment of generalized anxiety disorder: an update // *Neuropsychiatric disease and treatment*. – 2013. – Vol. 9. – P. 883–892. – doi: 10.2147/NDT.S36453.
12. Baldwin D.S., Ajel K. The role of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder // *Neuropsychiatr Dis Treat*. – 2007. – Vol. 3. – N2. – P. 185–191. – doi: 10.2147/ndt.2007.3.2.185.
13. Bhav S.V., Hoffman P.L. Ethanol promotes apoptosis in cerebellar granule cells by inhibiting the trophic effect of NMDA // *J. Neurochem*. – 1997. – Vol. 68. – N2. – P. 578–586. – doi: 10.1046/j.1471-4159.1997.68020578.x.
14. Bisaga A., Sullivan M.A., Glass A., Mishlen K., Carpenter K.M., Mariani J.J., Levin F.R., Nunes E.V. A placebo-controlled trial of memantine as an adjunct to injectable extended-release naltrexone for opioid dependence // *Journal of Substance Abuse Treatment*. – 2014. – Vol. 46. – №5. – P. 546–552. – doi: 10.1016/j.jsat.2014.01.005.
15. Breivik H., Borchgrevink P.C., Allen S.M., Rosseland L.A., Romundstad L., Breivik Hals E.K., Kvarstein G., Stubhaug A. Assessment of pain // *British Journal of Anaesthesia*. – 2008. – Vol. 101. – N1. – P. 17–24. – doi: 10.1093/bja/aen103.
16. Diaper A.M., Law F.D., Melichar J.K. Pharmacological strategies for detoxification // *Br J Clin Pharmacol*. – 2014. – Vol. 77. – N2. – P. 302–314. – doi: 10.1111/bcp.12245.
17. Franken I.H.A., Hendriks V.M. Predicting outcome of inpatient detoxification of substance abusers // *Psychiatric Services*. – 1999. – Vol. 50. – N6. – P. 813–817. – doi: 10.1176/ps.50.6.813.
18. Freynhagen R., Backonja M., Schug S., Lyndon G., Parsons B., Watt S., Behar R. Pregabalin for the treatment of drug and alcohol withdrawal symptoms: a comprehensive review // *CNS Drugs*. – 2016. – Vol. 30. – N12. – P. 1191–1200. – doi: 10.1007/s40263-016-0390-z.
19. Guy W. ECDEU assessment manual for psychopharmacology. – Rockville, Md.: U.S. Dept. of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, National Institute of Mental Health, Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs, 1976. – P. 217–222. – URL: <https://ia800306.us.archive.org/35/items/ecdeuassessmentm1933guyw/ecdeuassessmentm1933guyw.pdf>. – (accessed 28.03.2020).
20. Handelsman L., Cochran K.J., Aronson M.J., Ness R., Rubinstein K.J., Kanof P.D. Two new rating scales for opiate withdrawal // *Am J Drug Alcohol Abuse*. – 1987. – Vol. 13. – N3. – P. 293–308. – doi: 10.3109/00952998709001515.
21. Hasanein P., Shakeri S. Pregabalin role in inhibition of morphine analgesic tolerance and physical dependency in rats // *Eur J Pharmacol*. – 2014. – Vol. 742. – P. 113–117. – doi: 10.1016/j.ejphar.2014.08.030.
22. Kämmerer N., Lemenager T., Grosshans M., Kiefer F., Hermann D. Pregabalin for the reduction of opiate withdrawal symptoms [Article in German] // *Psychiatr Prax*. – 2012. – Vol. 39. – N7. – P. 351–352. – doi: 10.1055/s-0032-1305042.
23. Kheirabadi G.R., Salehi M., Bahrami M., Maracy M.R. Gabapentin, pregabalin, and placebo in reducing opioid withdrawal symptoms in opioid-dependent individuals: a randomized-controlled trial // *Addictive Disorders & Their Treatment*. – 2018. – Vol. 17. – N2. – P. 55–64. – doi: 10.1097/adt.0000000000000127.
24. Krupitsky E.M., Ilyuk R.D., Mikhailov A.D., Kazankov K.A., Rybakova K.V., Zaplatkin I.A., Neznanov N.G. Randomized single blind study of the efficacy of Pregabalin vs. Clonidine in the treatment of opioid withdrawal syndrome: results of intermediate analysis // *Annals of Clinical Case Reports*. – 2017. – Vol. 2. – P. 1297.
25. McCusker J., Bigelow C., Luippold R., Zorn M., Lewis B.F. Outcomes of a 21-day drug detoxification program: retention, transfer to further treatment, and HIV risk reduction // *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. – 1995. – Vol. 21. – N1. – P. 1–16. – doi: 10.3109/00952999509095225.

26. *Meier P.S., Donmall M.C., McElduff P., Barrowclough C., Heller R.F.* The role of the early therapeutic alliance in predicting drug treatment dropout // *Drug and Alcohol Dependence*. – 2006. – Vol. 83. – N1. – P. 57–64. – doi: 10.1016/j.drugalcdep.2005.10.010.
27. *Mersfelder T.L., Nichols W.H.* Gabapentin: abuse, dependence, and withdrawal // *Annals of Pharmacotherapy*. – 2016. – Vol. 50. – N3. – P. 229–233. – doi: 10.1177/1060028015620800.
28. *Moghadam M.S., Alavinia M.* The effects of gabapentin on methadone based addiction treatment: a randomized controlled trial // *Pak J Pharm Sci*. – 2013. – Vol. 26. – N5. – P. 985–989. – URL: <http://www.pjps.pk/wp-content/uploads/pdfs/26/5/Paper-20.pdf>. – (accessed 27.03.2020).
29. *Özlem Ç.E., Şahiner V., Erzin G., Ocak D., Şahiner Ş.Y., Göka E.* Pregabalin abuse among patients with opioid use disorders may increase the severity of withdrawal symptoms: a single-center, case-control study // *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology*. – 2019. – Vol. 29. – N4. – P. 479–483. – doi: 10.1080/24750573.2019.1673946.
30. Pfizer Inc. Prescribing information: Lyrica, 2020. – URL: [https://www.pfizer.com/products/product-detail/lyrica\\_and\\_lyrica\\_cr](https://www.pfizer.com/products/product-detail/lyrica_and_lyrica_cr). – (accessed 28.03.2020).
31. *Rickels K., Pollack M.H., Feltner D.E., Lydiard R.B., Zimbhoff D.L., Bielski R.J., Tobias K., Brock J.D., Zornberg G.L., Pande A.C.* Pregabalin for treatment of generalized anxiety disorder. A 4-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of pregabalin and alprazolam // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 2005. – Vol. 62. – N9. – P. 1022–1030. – doi: 10.1001/archpsyc.62.9.1022.
32. *Rivat C., Ballantine J.* The dark side of opioids in pain management: basic explains clinical observation // *PAIN Reports*. – 2016. – Vol. 1. – N2. – P. 570–580. – doi: 10.1097/pr9.0000000000000570.
33. *Salehi M., Kheirabadi G., Maracy M., Ranjesh M.* Importance of Gabapentin dose in treatment of opioid withdrawal // *J Clin Psychopharmacol*. – 2011. – Vol. 31. – N5. – P. 593–596. – doi: 10.1097/jcp.0b013e31822bb378.
34. *Sanders N.C., Mancino M.J., Gentry W.B., Guise J.B., Bickel W.K., Thostenson J., Oliveto A.H.* Randomized, placebo-controlled pilot trial of gabapentin during an outpatient, buprenorphine-assisted detoxification procedure // *Exp Clin Psychopharmacol*. – 2013. – Vol. 21. – N4. – P. 294–302. – doi: 10.1037/a0033724.
35. *Scanlon A.* Pregabalin for detoxification from opioids: a single case study // *Mental Health and Substance*. – 2014. – Vol. 7. – N4. – P. 263–285. – doi: 10.1080/17523281.2014.924549.
36. *Schifano F.* Misuse and abuse of Pregabalin and Gabapentin: cause for concern? // *CNS Drugs*. – 2014. – Vol. 28. – N6. – P. 491–496. – doi: 10.1007/s40263-014-0164-4.
37. *Schwan S., Sundström A., Stjernberg E., Hallberg E., Hallberg P.* A signal for an abuse liability for pregabalin – results from the Swedish spontaneous adverse drug reaction reporting system // *Eur J Clin Pharmacol*. – 2010. – Vol. 66. – N9. – P. 947–953. – doi: 10.1007/s00228-010-0853-y.
38. *Sobell L.C., Sobell M.B.* Timeline follow-back: a technique for assessing self-reported alcohol consumption // *Psychosocial and Biological Methods*. – NJ: The Humana Press, 1992. – P. 41–72. – doi: 10.1007/978-1-4612-0357-5\_3.
39. *Vashchinkina E., Piippo O., Vekovischeva O., Krupitsky E., Ilyuk R., Neznanov N., Kazankov K., Zaplatkin I., Korpi E.R.* Addiction-related interactions of pregabalin with morphine in mice and humans: reinforcing and inhibiting effects // *Addiction Biology*. – 2018. – Vol. 23. – N3. – P. 945–958. – doi: 10.1111/adb.12538.
40. *Wesson D.R., Ling W.* The Clinical Opiate Withdrawal Scale (COWS) // *Journal of Psychoactive Drugs*. – 2003. – Vol. 35. – N2. – P. 253–259. – doi: 10.1080/02791072.2003.10400007.
41. *Wilens T., Zulauf C., Ryland D., Carrellas N., Catalina-Wellington I.* Prescription medication misuse among opioid dependent patients seeking inpatient detoxification // *Am J Addict*. – 2015. – Vol. 24. – N2. – P. 173–177. – doi: 10.1111/ajad.12159.

42. Zigmund A.S., Snaith R.P. The Hospital Anxiety and Depression Scale // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 1983. – Vol. 67. – №6. – P. 361–370. – doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.

## A RANDOMIZED SINGLE-BLIND SYMPTOM-REGULATED CONTROLLED TRIAL OF THE EFFICACY AND SAFETY OF PREGABALIN IN THE TREATMENT OF OPIOID WITHDRAWAL SYNDROME

Krupitsky E.M.<sup>1,3</sup>, Ilyuk R.D.<sup>1</sup>, Kazankov K.A.<sup>2</sup>, Baranok N.V.<sup>2</sup>, Zaplatkin I.A.<sup>2</sup>, Mikhailov A.D.<sup>1</sup>, Nechaeva A.I.<sup>1</sup>, Skurat E.P.<sup>1</sup>, Neznanov N.G.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology  
St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Murmansk Regional Narcological Dispensary  
Murmansk, Russia

<sup>3</sup>I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University  
St. Petersburg, Russia

**Introduction.** Existing detoxification protocols (treatment of opioid withdrawal syndrome, OWS) are poorly tolerated resulting in that many patients do not complete treatment. Hyperalgesia, sleep disturbances and anxiety are the main symptoms of OWS. Pregabalin is an effective analgesic, anxiolytic and hypnotic medication. This study tested the hypothesis that pregabalin can be a safe and effective adjunct to opioid detoxification therapy. The interim outcomes of this trial were encouraging and here we present the final results.

**Methods.** Study design: a randomized single-blind symptom-regulated trial with an active control. 100 patients with OWS admitted to an inpatient addiction treatment program were randomly assigned to one of two groups. The first group of patients (n=51) received pregabalin in a dose of up to 600 mg/day for 6–7 days in combination with symptomatic therapy, that was divided into basic treatment that was given to all patients (doxylamine, 30 mg/day) and additional medications based on patients' needs as determined by a psychiatrist with the use of the Opioid Withdrawal Scale; the latter therapy included ketorolac, loperamide, metoclopramide, naphazoline and phenazepam. Patients in the second group (n=49) received clonidine (up to 600 mcg/day) as the main treatment along with the same basic and symptomatic regimen. Opiate withdrawal severity, craving, sleep disturbances, anxiety and depression, as well as general clinical impressions and side effects were assessed daily using internationally validated quantitative psychometric instruments by psychiatrists who were blind to patients' group assignment.

**Results.** At baseline, the two patient groups did not differ significantly by their demographic and clinical characteristics and OWS severity. In the pregabalin group, 38 of 51 patients completed treatment (74.5%) compared to 22 of 49 patients (44.9%) in the clonidine group (p=0.01; Fisher's exact test). Kaplan-Meier survival analysis also confirmed better retention in treatment in the pregabalin group (p=0,003; Log Rank (Mantel-Cox) criterion). Pregabalin was superior to clonidine on self-rated and

physician-rated OWS severity scales (reduction of the severity of OWS), Clinical Global Impression Scale (Severity subscale – CGI-S), Hospital Anxiety Depression Scale (both Depression and Anxiety subscales), and the Visual Analog Scales of Pain. An average symptom-triggered ketorolac dose was significantly lower in the pregabalin group: 34.36 (SD=35.30) mg vs. 44.94 (SD=37.76) mg in the clonidine group ( $p=0.001$ ). There were no significant differences in the frequency of side effects (adverse events) between the groups, however, the frequency of manifestations of fatigue and central depriving effect of the therapy in the pregabalin group was lower than in the clonidine group (17.6% vs. 46%,  $p=0.02$ ). There was a tendency close to statistical significance in lower craving for opioids in the pregabalin group compared to the clonidine group. Reduced craving, fatigue and analgesic requirements in patients of the pregabalin group indicated that they tolerated opioid withdrawal better than the clonidine comparison group, and this could lead to a higher percentage of patients who completed detoxification in this group.

**Conclusions.** These findings indicate that pregabalin-based opioid withdrawal (detoxification) protocol is likely to be safe and effective and results in better outcomes than the usual clonidine-based protocol. The mechanism underlying this effect is likely to be related to a reduction in glutamate release from hyper-excited glutamatergic neurons which might have a modulating effect on the functioning of the system of endogenous opioid neuropeptides.

**Keywords:** *pregabalin, opioid withdrawal syndrome, pharmacotherapy.*