

## Употребление прегабалина ВИЧ-инфицированными больными с синдромом зависимости от опиоидов

Киссин М.Я.<sup>1</sup>, Халезова Н.Б.<sup>1,2</sup>, Гибитова Е.А.<sup>1</sup>, Тарнорутская А.В.<sup>1</sup>, Иванов А.Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБОУП ВПО МЗ РФ «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им.акад.И.П. Павлова»,

<sup>2</sup> СПбГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»

**Резюме.** Целью исследования являлось изучение аддиктивного потенциала прегабалина у длительно принимающих его ВИЧ-инфицированных больных с синдромом зависимости от опиоидов. Проводилось кросс-секционное исследование в Санкт-Петербургском Центре по профилактике и борьбе с ВИЧ и инфекционными заболеваниями. Обследована когорта из 572 ВИЧ-инфицированных больных с синдромом зависимости от опиоидов. 96 больных (16,8% среди всей когорты) употребляли прегабалин. 34 пациента из 96 согласились на участие в исследовании. У 23 из 34 обследованных ВИЧ-инфицированных больных с синдромом зависимости от опиоидов диагностирован также синдром зависимости от прегабалина. Группой риска зависимости от прегабалина являются люди с опиоидной зависимостью и наличием психоорганического синдрома различного генеза (токсического, посттравматического, инфекционного). У 11 из 34 больных было зарегистрировано применение прегабалина с терапевтической целью в схемах самолечения синдрома отмены опиоидов.

**Ключевые слова:** синдром зависимости от опиоидов, прегабалин, ВИЧ-инфекция, синдром отмены опиоидов.

### Pregabalin use in HIV-infected patients with opioid dependence syndrome

Kissin M.Ya.<sup>1</sup>, Khalezova N.B.<sup>1,2</sup>, Gibitova E.A.<sup>1</sup>, Tarnorutskaya A.V.<sup>1</sup>, Ivanov A.N.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> First St. Petersburg State Medical University named akad. I.P.Pavlov, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Center for Prevention and Control of HIV and infectious diseases, Saint-Petersburg, Russia

**Summary.** The purpose of the current study was to identify an abuse potential of pregabalin in HIV-infected patients with opioid use disorder long time using pregabalin. A cross-sectional study was performed at the St. Petersburg Center for the prevention and control of HIV and infectious diseases. A cohort of 572 HIV-infected patients with opioid use disorder was examined. 96 patients (16,8% of the entire cohort) used pregabalin. 34 of them agreed to participate in the study. The pregabalin addiction was diagnosed in 23 of 34 observed HIV-infected patients with opioid dependence. People with opioid dependence and presence of organic brain damage of various genesis (toxic exposure, neurological consequences of trauma or infection) are at risk of development of pregabalin dependence. The use of pregabalin with for self-medication of opioid withdrawal was registered in 11 patients.

**Key words:** opioid dependence, pregabalin, HIV infection, opioid withdrawal.

В последнее время лекарственный препарат прегабалин стал одним из наиболее популярных психотропных средств. Он зарекомендовал себя как весьма эффективное средство в лечении болевого синдрома различного генеза: постгерпетической невралгии, фибромиалгии, диабетической нейропатии и др. [44]. В психиатрии он занимает прочную нишу в лечении тревожных расстройств (генерализованное тревожное расстройство и социофобия) и парциальной эпилепсии [10, 19]. Кроме того, был продемонстрирован определённый терапевтический потенциал прегабалина в стратегии аугментации при терапии обсессивно-компульсивного расстройства [16], посттравматического стрессового расстройства, шизофрении, биполярной мании и большой депрессии [39, 42]. В некоторых исследованиях указывается, что прегабалин является потенциальным сон-модулирующим агентом, улучшающим глубину и продолжительность сна [31].

По механизму действия он является пресинаптическим модулятором высвобождения возбужда-

ющих нейромедиаторов, предотвращая в перевозбужденных нейронах чрезмерное высвобождение некоторых возбуждающих аминокислот (в первую очередь — глутамата). Кроме того, имеются данные о том, что механизм действия прегабалина связан с влиянием на секрецию нейропептидов — субстанции P и пептида, кодируемого геном кальцитонина (CGRP). Прегабалин не активен по отношению к ГАМК, опиоидным и бензодиазепиновым рецепторам, не тропен к рецепторам серотонина и не ингибирует обратный захват серотонина или норадреналина [50]. Вместо этого он селективно присоединяется к  $\alpha^2$ - $\delta$ -субъединице потенциалзависимого кальциевого канала, где изменяет вход кальция в нейрон, за счет чего он и тормозит релиз глутамата, причем эта связь, по крайней мере, в три раза сильнее, чем связь с габапентином [50].

По своему действию прегабалин относится к противотревожным, антиэпилептическим и анальгетическим средствам, и в противовес традиционным методам детоксикации [8, 12, 14, 17,

24, 25, 26, 29, 32, 33, 37, 49, 51], был неоднократно предложен для лечения аддиктивных состояний, где также показал высокую эффективность. Исследования применения прегабалина при алкогольной зависимости продемонстрировали положительные результаты при лечении синдрома отмены [23, 34], а также имеются предварительные доказательства его эффективности для предотвращения рецидивов и стабилизации ремиссии [3, 35, 36].

Так, в двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании по применению прегабалина для терапии синдрома зависимости от алкоголя 100 больных алкоголизмом после купирования синдрома отмены были рандомизированы в две группы. Больные основной группы (50 человек) получали прегабалин (150 мг на ночь) в течение 3 месяцев, в то время как пациенты контрольной группы (50 человек) — плацебо. Результаты исследования свидетельствуют о том, что прегабалин в дозе 150 мг/сутки в сочетании с наркологическим консультированием является эффективным методом терапии алкогольной зависимости и демонстрирует хорошую переносимость [5].

В другом, открытом исследовании на 15 пациентах было установлено, что для больных, прошедших алкогольную детоксикацию, прегабалин был эффективен в качестве поддерживающей терапии алкогольной зависимости. В средней дозе 262,2 мг/день (150-450 мг/день) в течение 16 недель он назначался перорально. Из 15 пациентов 10 человек успешно завершили лечение и поддерживали стойкую ремиссию, в остальных 5 случаях наблюдался рецидив [35].

В рандомизированном двойном слепом исследовании сравнивалась эффективность прегабалина и налтрексона в поддерживающей терапии алкогольной зависимости. В исследовании приняли участие 59 пациентов. 31 пациент получал терапию прегабалином в средней дозе 275,8 мг/день (150-450 мг/день) в течение 16 недель. 28 пациентов получали налтрексон в дозе 50 мг/день в течение 16 недель. Пациенты, получающие прегабалин, сохраняли трезвость более длительно, чем пациенты, получающие налтрексон [36].

В рандомизированном простом слепом исследовании проводилось сравнение эффективности прегабалина, тиаприда и лоразепама для купирования синдрома отмены алкоголя. В группе прегабалина (37 человек) пациенты получали препарат в дозе до 450 мг/день. В группе тиаприда (37 человек) — препарат в дозе до 800 мг/день. В группе лоразепама (37 человек) — препарат в дозе до 10 мг/день. Все группы показали существенную редукцию симптомов синдрома отмены алкоголя. Количество участников, завершивших терапию синдрома отмены, была выше в группе прегабалина [34].

В ходе открытого клинического испытания была показана эффективность применения прегабалина в лечении синдрома отмены этанола. Группа из 40 человек получала прегабалин в сред-

ней дозе 289 мг/день (200-450 мг/день) в течение 7 дней с постепенным уменьшением дозы препарата на протяжении последующих 7 дней до полной его отмены. Была обнаружена значительная редукция симптомов отмены алкоголя [22].

Кроме того, проводились исследования, в ходе которых оценивалась эффективность прегабалина для купирования синдрома отмены опиоидов при опиоидной зависимости.

Тридцать четыре больных с синдромом отмены опиоидов были случайным образом распределены в две группы. Пациентам 1-й группы (19 человек) назначался прегабалин в дозе до 600 мг/сут в течение 6 суток. Пациентам 2-й группы (15 человек) — клонидин до 600 мкг/сут за тот же период. Пациенты обеих групп получали идентичную симптоматическую терапию: базовую — доксисамин 30 мг/сут, и симптом-регулируемую (по требованию) — кеторолак, лоперамид, метоклопрамид, нафазолин и феназепам. В группе прегабалина терапию синдрома отмены опиатов завершили 15 (79%) человек, в группе клонидина — 7 (47%). В группе клонидина чаще назначалась симптоматическая терапия кеторолаком: 60,5±8,2 мг против 36,0±7,8 мг в группе прегабалина. Общая частота побочных эффектов между двумя группами больных не различалась (прегабалин — 73,7%, клонидин — 73,3%). Но при этом в группе прегабалина были значительно менее выражены астения и центрально-угнетающее действие (16% против 47% больных), что могло обусловить более высокую комплаентность больных [4].

Прегабалин также отказался эффективным средством при терапии зависимости от бензодиазепинов [9], причем в результате лечения наблюдалось улучшение когнитивных функций [40].

Была изучена эффективность и безопасность прегабалина в терапии синдрома отмены бензодиазепинов в течение 3 месяцев и более на 15 пациентах с аффективными расстройствами и сопутствующим синдромом зависимости от бензодиазепинов. В начале исследования отмечался значительный уровень тревоги и депрессии. В результате терапии средние баллы по шкалам тревоги и депрессии снизились на 53,2 и 51,5% соответственно, в то же время средний балл по шкале когнитивных функций MMSE увеличился на 9,4% [41].

Суммарно, анализируя литературные данные, представляется возможным сформулировать следующие позитивные аспекты применения прегабалина:

- 1) Доказана его эффективность при различных психических расстройствах, при которых тревога является основным проявлением расстройства [2, 3].
- 2) Безопасность и хорошая переносимость, по крайней мере, в дозах до 600 мг/день [30].
- 3) Редкое взаимодействие с другими лекарственными препаратами и отсутствие влияния на систему цитохрома P450.
- 4) Хорошая переносимость пациентами с малым количеством преходящих побочных эффек-

тов. Так, например, увеличение веса беспокоило 7% пациентов, использовавших прегабалин после 2-12 месяцев лечения [11].

Но, тем не менее, недавние исследования указывают на возможные ограничения применения прегабалина: так, несмотря на все преимущества, в литературе имеется ряд отчетов о клинических случаях, демонстрирующих наличие у него определённого аддиктивного потенциала [7, 13, 20, 22, 26, 27, 28, 37, 43, 45].

Существует риск злоупотребления прегабалином, в особенности при наличии алкогольной или наркотической зависимости в анамнезе [6, 47]. Контролируемые клинические исследования с вовлечением 5500 пациентов продемонстрировали, что 4% пациентов, принимавших прегабалин, против 1%, принимавших плацебо, начали злоупотреблять препаратом. Более того, последовавшая резкая или быстрая отмена прегабалина вызывала у некоторых пациентов бессонницу, тошноту, головную боль или диарею, что было расценено как синдром отмены [46]. Между тем, такой побочный эффект как вероятность злоупотребления прегабалином, как правило, не указывается в инструкции по его применению.

Обсуждение употребления прегабалина является популярной темой среди людей с синдромами зависимости от психоактивных веществ (ПАВ) на различных форумах в Интернете. Распространяется информация о его употреблении для достижения эйфории с описанием доз и возможных эффектов. Прегабалин описывается как «идеальное психотропное вещество» для рекреационного использования с целью достижения специфических психических состояний, в частности, таких, как алкоголь/бутират/бензодиазепин-подобные эффекты, эмпагогенные эффекты при декстрометорфан-подобной диссоциации, а также для преодоления синдрома отмены опиатов. Злоупотребление прегабалином в большинстве случаев происходит посредством перорального употребления, хотя имеются единичные данные о внутривенном и ректальном его введении, а также о курении через «парашют». Толерантность, как сообщалось, может развиваться довольно быстро и быстро исчезнуть после прекращения приема препарата. Люди, экспериментирующие с прегабалином, могут быть описаны как «лица с анамнезом рекреационного полинаркотического злоупотребления» [45]. Типично, что дозировка, описываемая на форумах, несомненно превышает максимальную терапевтическую дозу в 600 мг/день (к примеру, описывают употребление 5 г прегабалина в день). Если прегабалин воспринимается людьми с синдромами зависимости от ПАВ как действующая замена для наркотиков, это может стать поводом для беспокойства.

В Шведском национальном регистре нежелательных лекарственных реакций (SWEDIS) за период с 1980 по 2009 год было обнаружено 198 отчетов о злоупотреблении или зависимости, из которых 16 связаны с прегабалином. В данных случаях максимальные дневные дозы прегабалина ва-

ривали от 300 до 4200 мг (в среднем составляли 1000 мг), в большинстве случаев принимаемые однократно. 6 отчетов были закодированы как «злоупотребление наркотиками» и включали одного пациента, который вводил прегабалин после растворения его в воде, и 1 пациента, который назально вдыхал препарат после раздавливания содержимого капсул. Некоторыми пациентами было описано возникновение чувства эйфории или «хорошего бензодиазепинового эффекта». Четыре отчета были закодированы как «передозировка»: в этих случаях пациенты рассказывали о попытках наркотизации прегабалином или описывали эффект, похожий на «амфетаминовый трип» с эйфорией. Два случая были закодированы как «зависимость»: пациенты описывали чувство эйфории и были госпитализированы для детоксикации. Два случая были закодированы как «повышение толерантности»: в этих случаях пациенты повышали принимаемые дозы выше максимальной рекомендованной (1200 и 3000 мг/день) из-за ослабления эффекта. Один случай был закодирован как «наркотическая зависимость»: пациент описывал чувство эйфории и ощущение полета. Последний случай был закодирован как «усиление интоксикации»: пациент рассказывал об использовании прегабалина для потенцирования эффекта алкоголя. Из 16 клинических случаев 13 включали анамнез зависимости от ПАВ в прошлом или настоящем, 2 пациента сообщили о продаже части прописанных препаратов на черном рынке. Клинические показания, по поводу которых был прописан прегабалин, в большинстве случаев были неизвестны, хотя 5 случаев докладывали о неспецифичной тревожности, и 1 случай — о неспецифической боли и генерализованном тревожном расстройстве [42].

Кроме того, в редких случаях прием прегабалина связывается с идиосинкразической гепатотоксичностью [18, 47].

По данным анализа амбулаторных карт, в Санкт-Петербургском Государственном Центре СПИД (Центр СПИД) к октябрю 2017 года 189 пациентов принимали прегабалин. Все эти больные имели сопутствующие синдромы зависимости от опиоидов, и регулярно являлись на прием к врачу-психиатру-наркологу (порой даже чаще, чем рекомендовано) за рецептурными бланками, поэтому вопрос возможного злоупотребления прегабалином является актуальным для данного контингента.

### Цель исследования

Изучение аддиктивного потенциала прегабалина у длительно принимающих его ВИЧ-инфицированных больных с синдромами зависимости от опиоидов.

### Материалы и методы

Обследование проводилось в Санкт-Петербургском Государственном Центре по про-

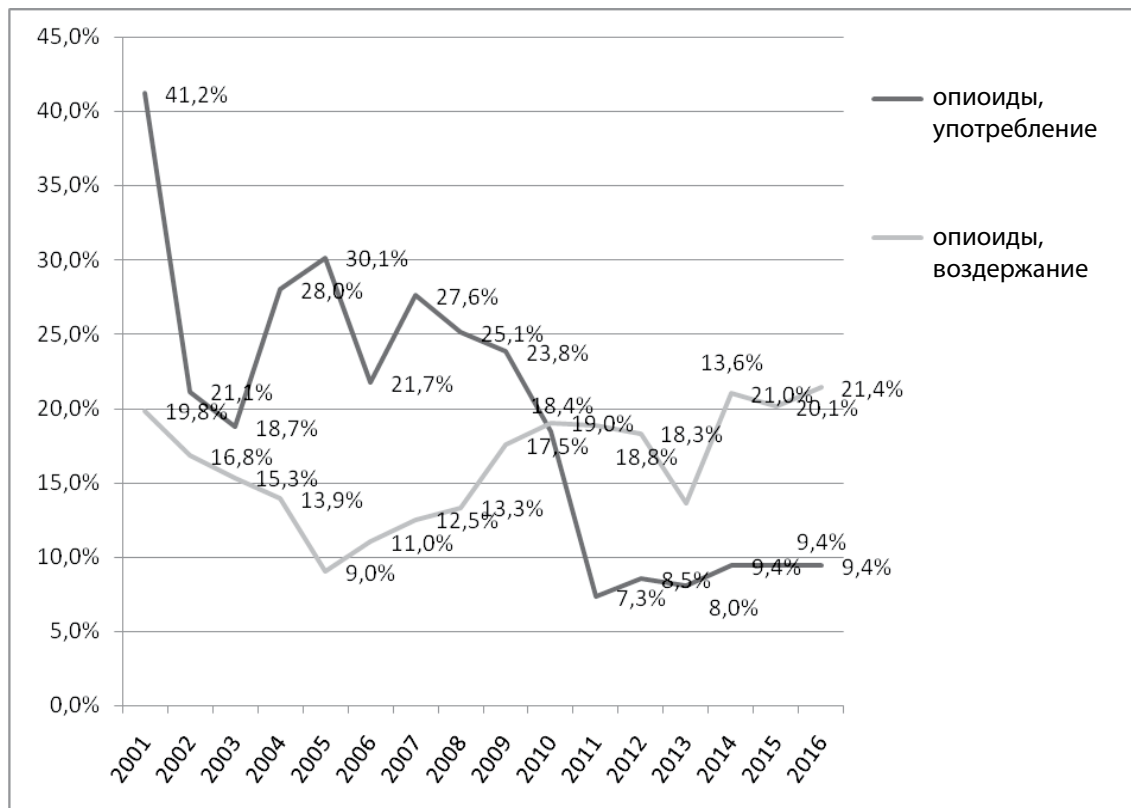


Рис.1. Синдромы зависимости от опиоидов на первичном приеме у врача-психиатра-нарколога Санкт-Петербургского Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями в 2001-2016 гг.

филактиве и борьбе с ВИЧ и инфекционными заболеваниями (Центр СПИД) с ноября 2016 по февраль 2017 года. Критериями включения служили: прием прегабалина в момент обследования (обследовались пациенты, приходившие к врачу-психиатру-наркологу за рецептом на прегабалин), а также добровольное согласие больного на участие в исследовании.

За период проведения обследования (с ноября 2016 года по февраль 2017 года) к психиатру-наркологу явилось 572 больных с синдромом зависимости от опиоидов (метадон). Из них 96 (16,8%) больных принимали прегабалин с различной регулярностью (от эпизодического до постоянного приема). Из этих 96 дали согласие на участие в исследовании 34 (35,4%) больных. В ходе исследования были выделены две группы: с зависимостью от прегабалина — 23 человека, и без зависимости — 11 человек.

Была составлена анкета исследования, направленная на получение социально-демографических и анамнестических сведений, данных клинического психиатрического обследования и экспериментально-психологического обследования.

С пациентами проводилась беседа с целью оценки как динамики опиоидной зависимости, так и поведения в отношении потребления прегабалина (цель, срок, режим, дозы потребления). Подробно изучалась амбулаторная карта Центра

СПИД с целью оценки соматического состояния больного, уровня приверженности к антиретровирусной терапии (АРВТ), критики к состоянию. Для выявления синдрома зависимости от прегабалина были применены исследовательские диагностические критерии синдрома зависимости МКБ-10. Дополнительно использовалась шкала краткой оценки психического состояния — MMSE (Mini-Mental State Examination) [21]. Кроме того, пациенты заполняли опросник — модифицированную методику изучения мотивов употребления наркотиков, разработанную Аксютц И.В. [1]. В данной методике степень проявления силы мотивов свидетельствует об отсутствии или наличии склонности к употреблению психоактивных веществ, либо предполагает возможную зависимость от ПАВ. Вопросы в опроснике были модифицированы для оценки мотивов употребления прегабалина.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica 10.0 (StatsoftInc., США). Для всех количественных показателей рассчитывались средние и среднеквадратические отклонения (SD). Для качественных показателей приведены частоты и доли в процентах. Для оценки нормальности распределения проводился тест Шапиро-Уилкса, все полученные данные не подходили под нормальное распределение. В связи с этим для сравнения сред-

них использовался непараметрический критерий Манна-Уитни для двух независимых выборок. Для сравнения долей использовался точный критерий Фишера. Различия принимались статистически значимыми при уровне значимости менее  $p < 0,05$ .

**Дизайн исследования:** кросс-секционное.

### Результаты исследования

#### 1. Частота встречаемости синдрома зависимости от опиоидов у ВИЧ-инфицированных больных Санкт-Петербурга в 2001-2016 годах

Нами была проанализирована частота встречаемости синдрома зависимости от опиоидов среди всех ВИЧ-инфицированных больных, являющихся на первичный прием к врачу-психиатру-наркологу Центра СПИД (Рис.1).

Обнаружилось, что в течение 16 лет в структуре первичной посещаемости кабинета врача-психиатра-нарколога (всего проанализировано 13328 человек) наблюдается тенденция к снижению числа пациентов, активно употребляющих опиоиды (41,2% в 2001 году против 9,4% в 2016 году). В то же время количество больных с синдромом зависимости от опиоидов, находящихся в ремиссии, оставалось относительно стабильным (19,8% в 2001 году против 21,4% в 2016 году). В 2016 году к психиатру-наркологу первично обратились 1208 больных. В структуре первичных обращений гораздо чаще являлись пациенты, находящиеся в состоянии опиоидной ремиссии (258 человек (21,4%)), нежели активно употребляющие опиоиды (113 человек (9,4%)) ( $p < 0,05$ ). В структуре опиоидной наркомании среди обращающихся в Центр СПИД в последние годы преобладала зависимость от метадона. За последние 2 года героиновые наркоманы практически исчезли из поля зрения врача-психиатра-нарколога, за 2016-2017 гг. на прием к врачу-психиатру-наркологу Центра СПИД являлись лишь 4 человека, употребляющие героин.

#### 2. Общая характеристика выборки

Обследовано 34 больных с синдромом зависимости от опиоидов, употребляющих прегабалин: 22 (64,7%) мужчин и 12 (35,3%) женщин. Средний возраст составил  $37,0 \pm 4,2$  лет. Все обследованные больные относились к низко социальным слоям населения. Социально-демографическая характеристика выборки указана в таблице 1.

Семнадцать (50%) были безработными, работающие же 17 (50%) занимались низкоквалифицированным трудом. Образование у больных было максимум средним (у 28 (82,3%)). 24 (70,6%) больных имели криминальное прошлое.

Большинство пациентов (22 человека — 64,7%) находилось на 4А стадии ВИЧ-инфекции, которая характеризуется вторичными проявлениями ВИЧ-инфекции. На 3 стадии — 1 человек (2,9%), на

4Б — 6 человек (17,7%), на 4В — 3 человека (8,8%), на стадии СПИД — 1 человек (2,9%). (Рис.2)

Путь передачи ВИЧ во всех случаях был парентеральный: такое заключение было сделано в соответствии с комментариями больных и на основании наличия сопутствующих гемоконтактных инфекций у большинства больных (30 (85%)) (табл. 2).

У более чем половины исследуемой выборки (20 человек — 58,8%) отмечена сниженная критика к ВИЧ-инфекции, у 4 человек — отсутствие критики (11,8%). Гипо- и анозогнозия оценивалась на основе устных комментариев больных и

**Таблица 1. Социально-демографические характеристики**

Образование	Неполное среднее — 6 (17,7%) Среднее специальное — 10 (29,4%) Среднее — 18 (52,9%)
Наличие работы	Есть — 17 (50,0%) Безработные — 17 (50,0%)
Давность безработицы	$16,4 \pm 14,4$ (0,25-48) месяцев
Наличие семьи	Одинокие — 2 (5,9%) Проживание в семье — 22 (64,7%) Дети в составе семьи — 10 (29,4%)
Судимости	Есть судимость — 24 (70,6%) Нет судимостей — 10 (29,4%)

**Таблица 2. Частота вирусных гепатитов у обследованных больных**

Сопутствующие хронические вирусные гепатиты (ХВГ)	Частота
ХВГС	23 (67%)
ХВГВ	3 (9%)
ХВГВ + ХВГС	2 (6%)
ХВГВ + ХВГС + ХВГD	1 (3%)
Нет ХВГ	5 (15%)



Рис. 2. Стадии ВИЧ-инфекции у обследованных больных

записей врачей-инфекционистов в истории болезни. Больные с отсутствием критики не посещали Центр СПИД, отказывались от приема антиретровирусной терапии (АРВТ), наблюдались у врача-психиатра-нарколога, к которому являлись на прием лишь за рецептурными бланками на прегабалин.

21 человек (61,8%) принимали высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ), из которых 11 человек (32,4%) прерывали терапию, 10 (29,4%) — принимали постоянно. 13 пациентов (38,2%) не принимали ВААРТ из-за нежелания.

На момент опроса 19 человек (55,9%) активно употребляли наркотики, 15 человек (44,1%) находились в ремиссии. Основным аддиктивным веществом был метадон. Других опиоидов в структуре активного потребления не было. В двух случаях активной полинаркомании пациенты сочетали прием метадоны с алкоголем (1 случай) и каннабиоидами (гашиш) (1 случай). (Табл. 3)

Диагноз по МКБ-10	Частота
F11.24 Синдром зависимости от опиоидов, активное употребление	17 (50,0%)
F11.20 Синдром зависимости от опиоидов, ремиссия	13 (38,2%)
F19.24 Полинаркомания, активное употребление	2 (5,9%)
F19.20 Полинаркомания, ремиссия	2 (5,9%)

Средний стаж наркотизации опиатами составил  $19,0 \pm 4,1$  (8-25) лет. Максимальная продолжительность ремиссии в среднем —  $2,6 \pm 1,5$  (0,25-6) лет. Средняя продолжительность ремиссии в настоящее время составила —  $9 \pm 9,8$  (0,5-24) месяцев.

### 3. Клиническая картина зависимости от прегабалина у ВИЧ-инфицированных больных с синдромами зависимости от опиоидов

Из 34 обследованных больных, принимавших прегабалин, в качестве причины первичного приема прегабалина 22 пациента (64,7%) назвали совет третьих лиц, 8 (23,5%) — предписание врача, 4 (11,8%) — собственную инициативу.

13 пациентов (38,2%) сочетали употребление прегабалина с наркотиками, из которых 11 человек (32,4%) сочетали препарат с метадоном, а 2 (5,9%) — с метадоном и алкоголем. 21 пациент (61,8%) не сочетали прием прегабалина с наркотиками.

В качестве финансового источника для покупки прегабалина 22 человека (64,7%) назвали официальный заработок, 4 (11,8%) — неофициальный заработок, 8 (23,5%) — брали деньги у третьих лиц (например, у родителей).

Наиболее значимыми для пациентов лечебными эффектами от приема прегабалина являлись:

терапевтический эффект в отношении синдрома отмены ПАВ и постабстинентных расстройств (почти 60%) и анальгетический (Табл.4). Интоксикацию прегабалином они сравнивали с эйфорией, вызываемой приемом алкоголя или оксидбутирата.

Эффекты прегабалина	Частота
Терапевтический эффект в отношении синдрома отмены ПАВ и постабстинентных расстройств	58,8%
Анальгетический	41,2%
Активизирующий	29,4%
Противотревожный	23,4%
Снотворный	20,6%
Нормотимический	20,6%
Эйфоризирующий	20,6%

В ходе исследования были выделены две группы: с доказанной зависимостью от прегабалина — 23 (67,7%) человека, и без зависимости — 11 (32,4%) человек. Наличие или отсутствие зависимости от прегабалина оценивалось с помощью исследовательских диагностических критериев МКБ-10. Согласно критериям МКБ-10, чаще всего у пациентов обнаруживался факт повышенной поведенческой активности, например, для поиска рецепта на прегабалин (73,5%), обсессивное и компульсивное влечение к приему прегабалина (58,9%) и нарушение способности контролировать принимаемую дозу прегабалина (58,9%).

Таким образом, из 34 обследованных больных опийной наркоманией, употреблявших прегабалин, 23 (67,6%) имеют синдром зависимости от него. Учитывая, что в период проведения исследования в Центре СПИД к психиатру-наркологу обратилось 572 больных с синдромом зависимости от опиоидов, из которых 96 принимали прегабалин, то, экстраполируя данные 34 больных, согласившихся принять участие в исследовании, у 67,6% которых была выявлена зависимость от прегабалина, на все 96 больных, принимавших прегабалин, можно предположить, что около 10-12% пациентов обследованной выборки (572 больных) имели зависимость от прегабалина. При всей относительной корректности такого рода экстраполяции, она позволяет приблизительно оценить распространенность зависимости от прегабалина среди ВИЧ-инфицированных больных с синдромом зависимости от опиоидов.

В обеих группах (пациентов с синдромом зависимости от прегабалина и без него) начальная и дневная дозы прегабалина не имели существенных различий. Стаж употребления также существенно не различался, но стоит отметить различия в режиме приема: в группе с зависимостью пациенты преимущественно употребляли прега-

**Таблица 5. Режим приема прегабалина у ВИЧ-инфицированных больных с синдромом зависимости от опиоидов**

	Есть зависимость от прегабалина, M±SD (min—max)	Нет зависимости от прегабалина, M±SD (min—max)	Статистическая значимость различий между группами (критерий Манна-Уитни)
Начальная доза, мг	323,7 ± 167,8 (150,0-900,0)	259,1 ± 70,1 (150,0-300,0)	p>0,05
Дневная доза, мг	536,8 ± 292,9 (300,0-1500,0)	395,5 ± 168,0 (150,0-600,0)	p>0,05
Стаж приема, месяцы	25,2 ± 21,2 (3,0-72,0)	27,7 ± 20,8 (0,5-72,0)	p>0,05
Режим терапии	Постоянный прием	Курсовая терапия (1-2 месяца)	p<0,05

балин постоянно, в то время как пациенты без зависимости в основном принимали его курсами от 1 до 2 месяцев, исключительно для устранения симптомов синдрома отмены или постабстинентных расстройств (табл. 5).

Согласно модифицированной шкале И.А.Аксючиц [1] мотивы употребления прегабалина у больных с синдромами зависимости от ПАВ можно разделить на три группы.

- Первая триада социально-психологических мотивов:
  1. Традиционные мотивы — использование прегабалина по праздникам и другим традициям
  2. Субмиссивные мотивы — прием прегабалина вследствие прессинга других людей
  3. Псевдокультурные мотивы — прием прегабалина из-за стремления относиться к молодежной субкультуре
- Вторая триада личностных мотивов:
  4. Гедонистические мотивы — стремление к получению физического и психического удовольствия, эйфории путем приема прегабалина
  5. Атарактические мотивы — желание нейтрализовать негативные эмоции и переживания вследствие употребления прегабалина
  6. Мотивы гиперактивации — стремление «выйти» из состояния душевного и физического бездействия
- Третья триада патологических мотивов:
  7. Абстинентные мотивы — стремление снять абстинентные явления от ПАВ.
  8. Аддиктивные мотивы — обсессивное (и компульсивное) влечение к прегабалину
  9. Мотивы самоповреждения — употребление прегабалина назло другим и/или себе.

Среди всех мотивов как у пациентов из группы зависимых от прегабалина, так и из группы людей без синдрома зависимости с одинаковой частотой встречалась наибольшая напряженность абстинентных мотивов, обусловленных потребностью в минимизации дискомфорта, приносимого как отменой метадона так и отменой самого прегабалина (18,0±3,3 vs 15,4±3,8; p>0,05), а так же атарактических мотивов, то есть влечение к препарату на фоне негативных эмоций в период абстиненции (13,9±4,3 vs 11,9±3,9; p>0,05). При этом в группе зависимых от прегабалина были более выражены аддиктивные мотивы, обусловленные

развитием обсессивного и компульсивного влечения к прегабалину 14,1±3,9 vs 11,4±3,1; p<0,05).

У пациентов в группе зависимых от прегабалина по сравнению с группой без зависимости клинически чаще выявлялись явления психоорганического синдрома (25 (73,9%) vs 9 (26,1%); p<0,05), проявлявшиеся жалобами на метеочувствительность и эмоциональную неустойчивость на фоне снижения кратковременной памяти, нарушений концентрации, нерезкого снижения интеллекта.

Психоорганический синдром у больных был инфекционного (ВИЧ у 100% и вирусный гепатит у 80 %, токсического (синдромы зависимости от ПАВ у 100%) и посттравматического генеза (у 52 %). У больных с психоорганическим синдромом по сравнению с больными без психоорганического синдрома отмечена более высокая частота встречаемости тревожных переживаний (2 (5,9 %) vs 5 (14,7 %); p<0,05), нарушений сна (2 (5,9 %) vs 5 (14,7 %); p<0,05).

#### 4. Мотивы приема прегабалина

Возможно выделить различные мотивы приема прегабалина у ВИЧ-инфицированных больных с синдромами зависимости от ПАВ. Большинство из них (26 (76,5%)) инициировали прием прегабалина самостоятельно, без назначения врача, после совета знакомых или прочитав информацию о потенциальном рекреационном и даже эйфорическом эффекте — в интернет-сети. Далее режим и цели потребления можно разделить на три группы.

**Первая группа: употребление с целью уменьшения симптомов синдрома отмены опиоидов (58,8%).** Пациенты принимали прегабалин в терапевтических дозах курсами от 1 до 2 месяцев, для купирования синдрома отмены метадона. Такие пациенты отмечали снижение влечения к метадону в результате приема прегабалина. Далее прием прегабалина мог быть прекращен или продолжен в случае, если пациент испытывал явления отмены прегабалина и находил для себя невозможным отказ от него. У больных из этой группы, по сравнению с двумя другими нижеперечисленными группами, наблюдалась максимальная ремиссия синдрома зависимости от ПАВ (3,4±1,4 года vs 2,6±1,7 и 2,1±1,2 лет, соот-

ветственно;  $p < 0,05$ ), что позволяет сделать вывод о его возможной рекомендации больным для удлинения ремиссии от ПАВ.

**Вторая группа: употребление с целью наркотизации (20,6%).** Интоксикация, сравниваемая пациентами с действием алкоголя или бутирата, при первом приеме могла быть достигнута при любой дозе: от 150 до 600 мг. По мере продолжения приема прегабалина отмечалось возрастание толерантности в отношении эйфорического эффекта, что побуждало пациентов превышать дозу в 2-4 раза (что является сравнительно небольшим увеличением дозы по сравнению с развитием зависимости от большинства ПАВ). Такой тип потребления мог сочетаться как с полным отказом от метадона, так и с активным его приемом.

**Третья группа: потенцирование действия метадона (38,2%).** Употребление прегабалина в терапевтических дозах параллельно с введением метадона усиливало эффект опиоида, что позволяло таким пациентам снизить дозу метадона. Кроме того, отдельно стоит выделить тип поведения, при котором пациенты не реализовывали рецепты на прегабалин в аптеках самостоятельно, а перепродавали их заинтересованным лицам.

Независимо от мотивов потребления, поведение пациентов было направлено на поиск прегабалина: они посещали психиатров-наркологов с

просьбами выписать рецепты, а также приобретали рецепты за деньги у сотоварищей.

#### Выводы

1. Выявлено ежегодное снижение встречаемости синдромов зависимости от психоактивных веществ среди ВИЧ-инфицированных больных в Санкт-Петербурге. Постепенно происходит патоморфоз зависимостей от ПАВ у данного контингента больных с динамикой постепенного перехода от героина к употреблению метадона.

2. Обнаружено наличие синдрома зависимости от прегабалина примерно у 10-12% когорты ВИЧ-инфицированных больных с сопутствующим синдромом зависимости от опиоидов в Санкт-Петербурге. Группой риска зависимости от прегабалина являются люди с синдромом зависимости от опиоидов и наличием психоорганического синдрома различного генеза (токсического, посттравматического, инфекционного).

3. Выявленный терапевтический потенциал прегабалина может быть использован в схемах лечения ВИЧ-инфицированных больных с синдромом зависимости от опиоидов.

4. Основным направлением профилактики злоупотребления и зависимости от прегабалина является осторожное его назначение в группах риска.

#### Литература

1. Аксютин И.В. Методика изучения мотивов употребления наркотиков / И.В. Аксютин // Психологический журнал. — 2007. — №1. — С.52-59.
2. Киссин М.Я., Бондаренко И.И. Прегабалин и алпразолам в лечении генерализованного тревожного расстройства у больных с парциальной эпилепсией // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. — 2010. — Т. 2. - № 2. — С.17-24.
3. Киссин М.Я., Бондаренко И.И. Применение прегабалина и сертралина в комплексной терапии больных парциальной эпилепсией с депрессивными и тревожными расстройствами // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2012. — Т. 112. - № 5. — С. 29-36.
4. Крупицкий Е.М., Илюк Р.Д., Михайлов А.Д., Казанков К.А., Рыбакова К.В., Скурят Е.П., Гришина О.Г., Заплаткин И.А., Ветрова М.В., Незнанов Н.Г. Рандомизированное контролируемое исследование эффективности прегабалина в терапии синдрома отмены опиатов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. — 2016. — Т. 116. - № 7. — С. 29-36.
5. Крупицкий Е.М., Рыбакова К.В., Скурят Е.П., Михайлов А.Д., Незнанов Н.Г. Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности применения прегабалина для лечения синдрома зависимости от алкоголя // Вопросы наркологии. — 2015. — С.81-82.
6. 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.
7. Baird C.R., 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. — P.115-118.
8. Berg M.L., Idrees U., Ding R., et al. Evaluation of the use of buprenorphine for opioid withdrawal in an emergency department. — Drug Alcohol Depend. — 2007. — Vol.86. — P.239-244.
9. Bobes J., Rubio G., Teran A., et al. Pregabalin for the discontinuation of long-term benzodiazepines use: an assessment of its effectiveness in daily clinical practice. — Eur Psychiatry. — 2011. Published online 18 February 2011.
10. Boschen M.J. A meta-analysis of the efficacy of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder. — Can J Psychiatry. — 2011. — Vol.56. — P.558-566.
11. Cabrera J., Emir B., Dills D., et al. Characterizing and understanding body weight patterns in patients treated with pregabalin. — Curr Med Res Opin. — 2012. Published online 12 April 2012.
12. Carnwath T., Hardman J. Randomized double-blind comparison of lofexidine and clonidine in the outpatient treatment of opiate withdrawal. — Drug Alcohol Depend. — 1998. — P.251-254.
13. Carrus D., Schifano F. Pregabalin misuse-related issues; intake of large dosages, drug-smoking al-



- legations, and possible association with myositis: two case reports. — *J. Clin Psychopharmacol.* — 2012. — Vol.32. — P.839-840.
14. Dart R., Woody G., Kleber H. Prescribing methadone as an analgesic. — *Ann Intern Med.* — 2005. — P.143-620.
  15. Di Nicola M., Martinotti G., Tedeschi D., et al. Pregabalin in outpatient detoxification of subjects with mild-to-moderate alcohol withdrawal syndrome. — *Hum Psychopharmacol.* — 2010. — Vol.25. — P.268-275.
  16. Di Nicola M., Tedeschi D., Martinotti G., et al. Pregabalin augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a 16-week case series. — *J Clin Psychopharmacol.* — 2011. — Vol.31. — P.675-677.
  17. Dyer C. Addict died after rapid opiate detoxification. — *BMJ.* — 1998. — P.316-370.
  18. Einarsdottir S., Bjornsson E. Pregabalin as a probable cause of acute liver injury. — *Eur J Gastroenterol Hepatol.* — 2008. — Vol.20. — P.1049.
  19. Feltner D.E., Liu-Dumaw M., Schweizer E., et al. Efficacy of pregabalin in generalized social anxiety disorder: results of a double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study. — *Int Clin Psychopharmacol.* — 2011. — Vol.26. — P.213-220.
  20. Filipetto F.A., Zipp C.P., Coren J.S. Potential for pregabalin abuse or diversion after past drug-seeking behavior. — *The Journal of the American Osteopathic Association.* — 2010. — Vol.110. — P.605-607.
  21. Folstein MF, Folstein SE, Hugh PR Mini-mental state examination: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. — *Psychiatric Research.* — 1975. — Vol.12. — P.189.
  22. Forg A., Hein J., Volkmar K., et al. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a randomized placebo-controlled trial. *Alcohol Alcohol.* — 2012. — Vol.47. — P.149-155.
  23. Gahr M., Freudenmann R.W., Hiemke C., Kölle M.A., Schönfeldt-Lecuona C. Pregabalin abuse and dependence in Germany: results from a database query. — *Eur J Clin Pharmacol.* — 2013. — Vol.69. — P.1335-1342.
  24. Gold C.G., Cullen D.J., Gonzales S., et al. Rapid opioid detoxification during general anesthesia: a review of 20 patients. — *Anesthesiology.* — 1999. — Vol.91. — P.1639-1647.
  25. Gossop M., Johns A., Green L. Opiate withdrawal: inpatient versus outpatient programmes and preferred versus random assignment to treatment. — *BMJ (Clin Res Ed).* — 1986. — Vol.293. — P.103-104.
  26. Gowing L., Ali R., White J. Buprenorphine for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev.* — 2003. — Vol.69. — P.283-288.
  27. Grosshans M., Lemenager T., Vollmert C., Kaemmerer N., Schreiner R., Mutschler J., Wagner X., Kiefer F., Hermann D. Pregabalin abuse among opiate addicted patients. — *Eur J Clin Pharmacol.* — 2013. — Vol.69. — P.2021-2025.
  28. Grosshans M., Mutschler J., Hermann D., Klein O., Dressing H., Kiefer F., Mann K. Pregabalin abuse, dependence, and withdrawal: a case report. — *Am J Psychiatry.* — 2010. — Vol.167. — P.869.
  29. Hamilton R.J., Olmedo R.E., Shah S., et al. Complications of ultra-rapid opioid detoxification with subcutaneous naltrexone pellets. — *Acad Emerg Med.* — 2002. — Vol.63 — P.68.
  30. Harmark L., van Puijenbroek E., Straus S., et al. Intensive monitoring of pregabalin: results from an observational, Web-based, prospective cohort study in the Netherlands using patients as a source of information. — *Drug Saf.* — 2011. — Vol.34. — P.221-231.
  31. Hindmarch I., Dawson J., Stanley N. A double-blind study in healthy volunteers to assess the effects on sleep of pregabalin compared with alprazolam and placebo. — *Sleep.* — 2005. — Vol.28. — P.187-193.
  32. Kahn A., Mumford J.P., Rogers G.A., et al. Double blind study of lofexidine and clonidine in the detoxification of opiate addicts in hospital. — *Drug Alcohol Depend.* — 1997. — P.57-61.
  33. Lintzeris N., Bell J., Bammer G., et al. A randomized controlled trial of buprenorphine in the management of short-term ambulatory heroin withdrawal. — *Addiction.* — 2002. — P.1395-1404.
  34. Martinotti G., di Nicola M., Frustaci A., et al. Pregabalin, tiapride and lorazepam in alcohol withdrawal syndrome: a multi-centre, randomized, single-blind comparison trial. — *Addiction.* — 2010. — Vol.105. — P.288-299.
  35. Martinotti G., Di Nicola M., Tedeschi D., et al. Efficacy and safety of pregabalin in alcohol dependence. — *Adv Ther.* — 2008. — Vol.25. — P.608-618.
  36. Martinotti G., Di Nicola M., Tedeschi D., et al. Pregabalin versus naltrexone in alcohol dependence: a randomised, double-blind, comparison trial. — *J Psychopharmacol.* — 2010. — Vol.24. — P.1367-1374.
  37. Nordgaard J., Jürgens G. Pregabalin can cause addiction and withdrawal symptoms. *Ugeskr Laeger.* — 2015. — Vol.26. — P.38-39.
  38. O'Connor P.G., Kosten T.R. Rapid and ultrarapid opioid detoxification techniques. — *JAMA.* — 1998. — Vol.279. — P.229-234.
  39. Oulis P., Florakis A.A., Tzanoulinos G., et al. Adjunctive pregabalin to quetiapine in acute mania. — *Clin Neuropharmacol.* — 2009. — Vol.32. — P.174.
  40. Oulis P., Konstantakopoulos G. Pregabalin in the treatment of alcohol and benzodiazepines dependence. — *CNS Neurosci Ther.* — 2010. — Vol.16. — P.45-50.
  41. Oulis P., Konstantakopoulos G., Kouzoupis A.V., et al. Pregabalin in the discontinuation of long-term benzodiazepines' use. — *Hum Psychopharmacol.* — 2008. — Vol.23. — P.337-340.
  42. Pae C.U. Pregabalin augmentation to antidepressants in patients with major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol. — Biol Psychiatry.* — 2009. — Vol.33. — P.577-578.
  43. Papazisis G., Garyfallos G., Sardeli C., Kouvelas D. Pregabalin abuse after past substance-seeking behavior. — *Int J Clin Pharmacol Ther.* — 2013. — Vol.51. — P.441-442.
  44. Pexton T., Moeller-Bertram T., Schilling J.M., et al. Targeting voltage-gated calcium channels for the treatment of neuropathic pain: a review

- of drug development. — *Expert Opin Investig Drugs*. — 2011. — Vol.20. — P.1277-1284.
45. Schifano F. Misuse and abuse of pregabalin and gabapentin: cause for concern? — *CNS Drugs*. — 2014. — Vol.28. — P.491-496.
46. Schifano F, D'Offizi S, Piccione M., et al. Is there a recreational misuse potential for pregabalin? Analysis of anecdotal online reports in comparison with related gabapentin and clonazepam data. — *Psychother Psychosom*. — 2011. — Vol.80. — P.118-122.
47. Schifano F, Leoni M., Martinotti G., et al. Importance of cyberspace for the assessment of the drug abuse market: preliminary results from the Psychonaut 2002 project. — *Cyberpsychol Behav*. — 2003. — Vol.6. — P.405-410.
48. 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. — P.947-953.
49. Strang J., Gossop M. Comparison of linear versus inverse exponential methadone reduction curves in the detoxification of opiate addicts. — *Addict Behav*. — 1990. — Vol.15. — P.541-547.
50. Taylor C.P., Angelotti T., Fauman E. Pharmacology and mechanism of action of pregabalin: the calcium channel alpha2-delta (alpha2-delta) subunit as a target for antiepileptic drug discovery. — *Epilepsy Res*. — 2007. — Vol.73. — P.137-150.
51. Whittington R.A., Collins E.D., Kleber H.D. Rapid opioid detoxification during general anesthesia: is death not a significant outcome? — *Anesthesiology*. — 2000. — Vol.93. — P.1363-1364.

## References

1. Aksyuchits I.V. Metodika izucheniya motivov upotrebleniya narkotikov / I.V. Aksyuchits // *Psikhologicheskij zhurnal*. — 2007. — №1. — S.52-59.
2. Kissin M.YA., Bondarenko I.I. Preparaty i protivorakovyye preparaty. — 2010. — T. 2. — № 2. — S. 17-24.
3. Kissin M.YA., Bondarenko I.I. Primeneniye pregabalina i sertralina v kompleksnoy terapii bol'nykh partial'noy epilepsiyey s depressivnymi i trevozhnymi rasstroystvami // *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. — 2012. — T. 112. — № 5. — S. 29-36.
4. Krupitskiy Ye.M., Ilyuk R.D., Mikhaylov A.D., Kazankov K.A., Rybakova K.V., Skurat Ye.P., Grishina O.G., Zaplatkin I.A., Vetrova M.V., Neznanov N.G. Randomizirovannoye kontroliruyemoye issledovaniye effektivnosti pregabalina v terapii sindromares opiatov // *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. — 2016. — T.116. — №7. — S.29-36.
5. Krupitskiy Ye.M., Rybakova K.V., Skurat Ye.P., Mikhaylov A.D., Neznanov N.G. Dvoynoye slepoye randomizirovannoye platsebo-kontroliruyemoye issledovaniye effektivnosti primeneniya pregabalina dlya lecheniya sindroma zavisimosti ot alkogolya // *Voprosy narkologii*. — 2015. — S.81-82.
6. Rokhlina M.L., Nenast'yeva A.YU., Usmanova N.N., Zakharov Ye.D., Demurova V.N. Zloupotrebleniye pregabalinom (Lirikoy). — *Voprosy narkologii*. — 2015. — T.3. — S.9-15.

## Сведения об авторах

**Киссин Михаил Яковлевич** — д. м. н., профессор кафедры психиатрии и наркологии ГБОУП ВПО МЗ РФ «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им.акад.И.П.Павлова. E-mail: kissin.m@yandex.ru

**Халезова Надежда Борисовна** — к.м.н., доцент кафедры психиатрии и наркологии ГБОУП ВПО МЗ РФ «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им.акад.И.П.Павлова», врач-психиатр-нарколог СПбГУЗ «Санкт-Петербургский городской медицинский центр по профилактике и борьбе с ВИЧ и инфекционными заболеваниями». E-mail: khalezo@gmail.com

**Гибитов Екатерина Аркадьевна** — студент ГБОУП ВПО МЗ РФ «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова. E-mail:e.gibitova@yandex.ru

**Тарноружкая Арина Витальевна** — студент ГБОУП ВПО МЗ РФ «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова. E-mail: tarnoruckaia@gmail.com

**Иванов Александр Николаевич** — врач-психиатр-нарколог СПбГУЗ «Санкт-Петербургский городской медицинский центр по профилактике и борьбе с ВИЧ и инфекционными заболеваниями». E-mail: sart79@list.ru