# Оценка и перспективы применения рисполепта в терапии синдрома зависимости от опиатов

**Введение**Эскалация наркотизма в России, особенно заметная среди несовершеннолетних, низкие качество и эффективность терапии наркологических заболеваний постоянно побуждают ученых и врачей-практиков к продолжению активного поиска новых средств и методов лечения химической зависимости. Научные открытия в области медицинских дисциплин за последнюю четверть XX в. позволили несколько улучшить качество оказания наркологической помощи за счет применения препаратов, прицельно воздействующих на составляющие синдрома зависимости. Но до настоящего времени не создано психофармакологического средства, избирательно подавляющего осевой симптом химической зависимости – патологическое влечение к потреблению психоактивного вещества. Кроме того, сформировавшаяся практика полипрагмазии в наркологии существенно затрудняет анализ терапевтического воздействия отдельных препаратов и не позволяет оценивать их лечебный эффект.
   Последние годы клиника наркологических заболеваний претерпела существенный патоморфоз. Рынок наводнили высокотоксичные суррогаты алкоголя. Качество наркотиков, в особенности героина, также значительно снизилось за счет его многократного предпродажного разбавления различными ксенобиотиками, оказывающими не менее токсическое воздействие на организм, чем сам наркотик. Это в короткие сроки приводит к формированию у пациентов, зависимых от героина, органического поражения головного мозга, характеризующегося астеническими, аффективными, интеллектуальными и мнестическими расстройствами, нарушениями мышления, на фоне рассеянной неврологической симптоматики. Осложнениями синдрома лишения героина все чаще становятся острые психозы, протекающие, как правило, в форме делирия.
   Среди лиц, потребляющих наркотические вещества путем внутривенного введения, наряду с вирусными гепатитами широкое распространение получили токсические гепатиты, а также ВИЧ-инфекция.
   Все эти факторы резко повышают уровень требований, предъявляемых к современным медикаментозным средствам терапии химической зависимости. Кроме, безусловно, необходимой точности лечебного воздействия на патологическую симптоматику, на первый план выходят требования фармакологической безопасности: отсутствие выраженных побочных явлений и кумулятивного эффекта, минимум гепато- и нейротоксичности, отсутствие наркогенного потенциала или его низкий уровень.
   Рисполепт является производным бензизоксазола. Диапазон его нейрохимической активности обусловлен связыванием с D2- и 5-HT2-рецепторами, а также в меньшей степени связыванием с D1- и D2-норадренергическими рецепторами. В многочисленных исследованиях доказано, что рисполепт обладает непревзойденной эффективностью в отношении продуктивной симптоматики при психозах. Кроме того, в отличие от традиционных нейролептиков рисполепт обладает воздействием на негативную процессуальную симптоматику и хорошо переносится больными (низкая частота побочной экстрапирамидной симптоматики).
   За последние 6 лет накоплен значительный мировой и отечественный опыт применения рисполепта при различных психопатологических состояниях, в первую очередь при шизофрении. Исследователи обращают внимание, что у пациентов с параноидной формой шизофрении при терапии рисполептом имеется заметное улучшение когнитивных функций. Лечение рисполептом способствует формированию контакта пациента с врачом, что проявляется в появлении синтонности в беседе, активизации внимания. У пациентов с шизофренией отмечается также ускорение засыпания и увеличения глубины сна. Дальнейшее изучение спектра терапевтической активности рисполепта показывает возможность его успешного применения в терапии пограничных психических расстройств, выявляет его нормотимическое действие при аффективных нарушениях. При изучении применения рисполепта в купировании синдрома лишения героина установлено положительное воздействие препарата на поведение, интенсивность влечения к потреблению наркотика и дисфорические расстройства.
   Наше исследование рисполепта было направлено на изучение его терапевтических возможностей при синдроме лишения героина. Исследование было разделено на два этапа. На первом, описательном этапе, выявлялись и регистрировались терапевтические эффекты воздействия рисполепта на составные компоненты синдрома лишения героина. Второй этап, аналитический, ставил перед собой задачу оценки степени выраженности влияния рисполепта на симптоматику лишения героина с целью выработки рекомендаций его дальнейшего применения в терапии химической зависимости от опиатов.

**Материалы и методы**На первом этапе под нашим наблюдением находились 38 пациентов, из них 30 (79%) мужчин, 8 (21%) женщин, с установленным в соответствии с критериями МКБ-10 диагнозом: психические и поведенческие расстройства, вызванные потреблением героина, в настоящее время активная зависимость. Перед началом лечения пациенты прекращали потребление наркотика, вследствие чего у них развивался синдром лишения героина (абстиненция). Средний возраст пациентов составлял 21,8 ± 1,2 года, длительность потребления наркотика – от 4 мес до 1 года, суточная доза героина находилась в пределах от 0,1 до 0,2 г. В качестве контроля наблюдали группу пациентов из 22 человек, однородную с опытной группой по всем релевантным переменным, получавшую терапию тиапридалом (до 1200 мг/сут), клофелином, амитриптилином, финлепсином в среднетерапевтических дозировках. Продолжительность терапии в обеих группах составила 14 дней. В исследование не включали пациентов, имеющих коморбидные психические расстройства и тяжелые хронические соматические заболевания в стадии обострения, эпилепсию и судорожные припадки в анамнезе.
   Исследование проводили методом прямого клинического наблюдения. Статистическую достоверность выводов, полученных в результате проведенного исследования, рассчитывали с применением t-критерия Стьюдента. Для объективизации состояния пациентов использовали опросник по оценке психоэмоционального статуса, основанный на теории стресса и адаптации, методику самооценки активности и настроения (САН).
   Психологическое тестирование пациентов опытной и контрольной групп после обрыва наркотизации до начала терапии показало, что они находятся в состоянии острого стресса. Данное состояние характеризуется снижением активности, появлением пессимизма, вялости, угнетенности, нарушениями биологического ритма "сон–бодрствование", снижением аппетита вплоть до анорексии, отвращением к курению, раздражительностью, недовольством окружающей обстановкой и людьми, отсутствием каких-либо желаний ("ничего не хочется"), усилением тревожности, снижением работоспособности.

**Результаты**Рисполепт назначали пациентам в опытной группе спустя    6–8 ч после прекращения наркотизации в дозе 4 мг в сутки в два приема для достижения его равновесной концентрации (3 мг утром и 1 мг на ночь). Уже через сутки после приема рисполепта у пациентов отмечали нормализацию настроения в виде успокоения, снижения аффективной напряженности и злобности. Обращает на себя внимание отсутствие заметных колебаний эмоционального фона на всем протяжении периода наблюдения, обычно являющееся обязательным симптомом героиновой абстиненции, что расценено нами как нормотимическое действие препарата. Кроме того, во время приема рисполепта существенно снижалась интенсивность болевых ощущений, обычно доминирующих на стадии развернутого синдрома лишения героина. Это проявлялось в отсутствии жалоб со стороны пациентов на тягостные боли в мышцах. Со 2-го по 7-й день терапии для полного купирования болевых ощущений пациенты получали тиапридал в дозах от 400 до 500 мг/сут.
   Психодиагностическое тестирование, проведенное после окончания терапии, верифицировало полученные данные и свидетельствовало о положительных изменениях психоэмоционального статуса в обеих группах. Состояние пациентов, получавших рисполепт, оценено как реакция легкой активации. У них восстановился сон и аппетит, повысился уровень работоспособности по скорости и длительности. Эмоциональный фон характеризовался как ровный, положительный. Состояние бодрое, активное, но без "жажды деятельности". Уровни тревожности, раздражительности, утомляемости были расценены как низкие.
   Второй, аналитический, этап исследования был посвящен измерению и оценке отдельных компонентов терапевтического действия рисполепта. Анализировались данные, полученные при наблюдении 28 пациентов (20 мужчин и 8 женщин) в течение 14 дней лечения.
   Оценка тимолептического эффекта, вызванного рисполептом, на втором этапе исследования показала отсутствие седации у пациентов в отличие от таковой при приеме типичных нейролептиков. Пациенты не испытывали выраженной сонливости в дневное время. У них не отмечено характерной повышенной возбудимости, раздражительности, что позволяло более продуктивно контактировать с лечащим врачом и клиническим психологом, легче сосредотачивать свое внимание на выполнении психодиагностических тестов. Сами пациенты отмечали в этот период упорядочивание мышления, улучшение когнитивных функций.
   Сравнительную оценку порога болевой чувствительности проводили с помощью аппарата "ТРАНСАИР – 01". Разница в величине силы тока, необходимой для достижения состояния аналгезии у пациентов с синдромом лишения героина, в опытной и контрольной группах достигала 0,5–1 мА и была статистически достоверной (p < 0,01).
   Факт повышения порога болевой чувствительности психотропными препаратами широко известен практическим врачам и имеет теоретическое обоснование. Представляется необходимым высказать предположение о противоболевых механизмах при синдроме лишения героина в период приема рисполепта. В данном случае наступление анальгетического эффекта следует считать вероятным за счет участия адренергических систем ЦНС, роль которых в антиноцицепции доказана, а также воздействия на эмоциональную составляющую болевого синдрома. Известно, что рисполепт обладает определенным аффинитетом к D1- и D2-адренорецепторам, оказывает адреномиметическое действие. Связывание рисполепта с рецепторами головного мозга доказано в исследованиях с использованием позитронно-эмиссионной томографии. Тимолептическое действие рисполепта описано выше. Таким образом, возникающая на фоне приема рисполепта аналгезия, по всей видимости, напрямую не связана с опиоидными механизмами, а опосредуется через центральное адреномиметическое и тимолептическое действие препарата.
   Вместе с тем опыт показывает, что болевые проявления в рамках синдрома лишения героина не могут быть полностью купированы при монотерапии рисполептом. У этих пациентов применялся тиапридал. Совместное использование рисполепта и тиапридала позволило снизить дозы последнего в 3 раза, что свидетельствует о потенцировании рисполептом обезболивающего действия тиапридала.

**Обсуждение и выводы**Следует отметить, что совокупность эффектов рисполепта улучшила коммуникативные функции пациентов и способствовала удержанию мотивации к лечению. Они охотнее соблюдали режим терапии, участвовали в индивидуальной и групповой психотерапии и психологической коррекции, других реабилитационных мероприятиях. Пациенты отмечали, что при приеме рисполепта у них улучшился сон, восстановился интерес к окружающей обстановке и жизни, что проявлялось в повышении инициативности и значительном расширении диапазона социального функционирования. Наряду с этим происходил рост самооценки и уровня субъективного контроля.
   Таким образом, результаты выполненного исследования убедительно свидетельствуют о том, что рисполепт оказывает существенное терапевтическое воздействие на проявления синдрома лишения героина. Препарат обнаруживает наибольшую эффективность при купировании аффективной напряженности, болевых ощущений и способствует улучшению коммуникативных функций пациентов. При применении рисполепта не отмечено нежелательных эффектов в виде побочных действий, осложнений, кумуляции, последействия.
   Перспективным направлением в терапии опиатной зависимости следует считать использование атипичного нейролептика рисполепта в качестве безопасного нормотимика в периоде "неустойчивого равновесия", а также в качестве поддерживающего и противорецидивного средства в начальном периоде ремиссии.

*Литература:
1. (Тихомиров С.М.) Tikhomirov SM. J Eur Psychopharmacol 2000; 10 (Suppl. 2): 84.
2. Mannens G, Huang M-L, Meuldermans W. et al. Drug Metab Dispos 1993; 21: 1134.
3. Nyberg S, Farde L, Eriksson I. et al. Psychopharmacol 1993; 110: 265.
4. Вулис Я.А., Шейфер М.С., Носенко Н.Ф. и др. Социальная и клиническая психиатрия. 2000; 10 (3): 64-7.
5. Калинин В.В. Социальная и клин. психиатр. 1999; 9 (1): 97-105.
6. De Buck R. Risperidone Clinical Research Report RIS-BEL-16, 1991, August.
7. Шинаев Н.Н., Агжигитов Р.Г., Волкова Н.П. Психиатр. и психофармакотер. 2000; Приложение № 2: 8-10.
8. Граненков Г.М. Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. XIII съезд психиатров России, 10-13 октября 2000 г. (материалы съезда). М. 2000; 178.
9. Фармакотерапия наркоманий. Пособие для врачей психиатров-наркологов. Иванца Н.Н. (ред.). 2-е изд. перераб. и доп. М. 1999; 20-1.
10. Wines JD Jr, Weiss RD. J Clin Psychophacol 1999; 19 (3): 265-7.
11. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Кузьменко Т.С. Антистрессорные реакции и активационная терапия. М.:"ИМЕДИС", 1998; 254-66.
12. Вальден-Галушко К. Де. Новости фармации и медицины (Польша) 1998; 3-4: 85-8.
13. Игнатов Ю.Д., Зайцев А.А. Анестезиол. и реаниматол. 1991; 3: 65-8.*