

НАРКОЛОГИЯ

Nervenarzt 1999; 70:795–802

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ БУПРЕНОРФИНА И МЕТАДОНА В ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ОПИОИДНОЙ ЗАВИСИМОСТИ

G. Fischer, W. Gombas, H. Eder, R. Jagsch, G. Stuehlinger, H. N. Aschauer, Kasper

Vergleichsuntersuchung von Buprenorphin und Methadon im Rahmen der Erhaltungstherapie Opiatkranker

Адрес для корреспонденции: Dr. G Fischer, Klinische Abteilung für Allgemeine Psychiatrie, Drogenambulanz, Universitätsklinik für Psychiatrie, Währinger Gürtel 18-20, A-1090 Wien

© Springer-Verlag 1999

В рандомизированном исследовании у пациентов с опиоидной зависимостью сравнивалась эффективность лечения бупренорфином ($n = 20$) с эффективностью метадоновой поддерживающей терапии ($n = 20$). Результаты применения бупренорфина сублингвально как альтернативного синтетического опиоида сравнивались с результатами лечения метадоном в течение 24 недель. В группе обследованных пациентов удается обнаружить тенденцию ($p=0,06$) к продолжению лечения при среднесуточной дозе метадона 63 мг (рацемат L- или D-метадона) по сравнению с пациентами, получавшими в среднем по 7,3 мг бупренорфина сублингвально, в таблетках. Показатель обрывов лечения в группе получавших бупренорфин к концу курса была выше (11 человек), по сравнению с аналогичным показателем в группе пациентов, получавших метадон (5 человек). Не удалось обнаружить различий между группами по таким показателям, как частота употребления опиатов, бензодиазепинов и кокаина, оцениваемая по анализам мочи. Результат, рассматриваемый с точки зрения согласия с проводимым лечением, подтверждает большую эффективность метадона как перорального опиоида ($p=0,04$). Тем не менее, действенность бупренорфина при проведении поддерживающего лечения оставшихся пациентов довольно высока, в связи с чем следует и далее исследовать результативность лечения с использованием более высоких доз и привлечением больших групп пациентов.

В рандомизированном исследовании у пациентов с опиоидной зависимостью сравнивалась эффективность лечения бупренорфином ($n = 20$) с эффективностью метадоновой поддерживающей терапии ($n = 20$). Результаты применения бупренорфина сублингвально как альтернативного синтетического опиоида сравнивались с результатами лечения метадоном в течение 24 недель. Лечение пациентов, зависимых от психоактивных веществ, является сложной задачей для медицины и даже при довольно длительном лечении имеет незначительный успех [29]. Известно, что при зависимости речь идет о хроническом рецидивирующем заболевании [22]. Психофармакологические подходы к лечению препаратами, воздействующими на опиоидные рецепторы, подразделяются на два направления: при терапии, ориентированной на воздержание, используется опиоидный антагонист налтрексон, при поддерживающей терапии – агонисты или частичные агонисты опиатных рецепторов [11, 14, 18].

В рамках поддерживающей терапии используют различные синтетические опиоиды, назначаемые внутрь. Наиболее исследованным препаратом из них является метадон. Dole и Nyswander первыми сообщили (1965 год) об эффективности этого препарата при лечении зависимости от героина [6]. В процессе многочисленных исследований подтвердилось, что поддерживающая терапия метадоном приводит к снижению потребления запрещенных наркотиков, редукции криминального поведения, уменьшению распространенности ВИЧ-инфекции и лучшей реабилитации больных [24, 25]. Разумеется, исследования пациентов, получающих поддерживающую терапию метадоном, показали, что при этом возможны и побочные явления, которые могут приводить к сопутствующему употреблению психоактивных веществ и даже к срыву лечения [21]. Часто сообщается о такой психопатологической симптоматике, как нарушение сна, депрессия и нарушение влечений [30].

Учитывая эти побочные явления, в последние годы все чаще применяют новые синтетические опиоиды, в частности LAAM (L-альфа-метил-метадон), пролонгированный морфин, бупренорфин, назначаемые перорально при поддерживающей терапии лиц с опиатной зависимостью [9, 15, 23]. Метадон, LAAM и морфин-ретард – это полные агонисты μ -рецепторов; бупренорфин отличается смешанным аффинитетом к рецепторам и является полусинтетическим агонистом μ -рецепторов и антагонистом κ -рецепторов. Если его применять сублингвально, он будет обладать достаточной биодоступностью. Через 20 минут после приема бупренорфина сублингвально развиваются первые эффекты, а пик концентрации в сыворотке крови достигается через 2 часа. Бупренорфин хорошо всасывается при внутривенном введении, но не при назначении внутрь, что обусловлено высокой скоростью метаболизма препарата в печени. Период полувыведения бупренорфина составляет 6–7 часов, а время действия зависит от дозы и может длиться до 72 часов [4].

Впервые бупренорфин как альтернативный препарат для перорального применения у лиц с опиатной зависимостью был предложен Jasinsky в 1978 году [4]. Являясь агонистом-антагонистом опиатных рецепторов, он обладает более широким спектром терапевтического действия, реже наблюдаются вызванные им передозировки. Кроме того, в процессе исследования результатов детоксикации у лиц с опиатной зависимостью, было установлено, что при лечении синдрома отмены бупренорфином выраженность жалоб меньше, чем при лечении метадоном; возможно также более быстрое снижение дозировки препарата [3]. Дальнейшие исследования подтвердили эффективность применения бупренорфина поддерживающей терапии лиц с опиатной зависимостью [2, 26]. В различных исследованиях, проведенных в США, было установлено, что по количеству пациентов, продолжающих участие в лечебной программе, и проб мочи с отрицательными результатами анализов на содержание опиатов суточная доза бупренорфина по 8 мг сублингвально сопоставима с дозой метадона по 60 мг в сутки [14, 17]. Во всех цитированных сравнительных исследованиях метадон назначался в жидкой форме как рацемат D- и L-метадона (racemat D-von D- и L-methadone), а бупренорфин – сублингвально в форме спиртового раствора, кроме того, длительность терапии, за редким исключением, была значительно меньше.

На основании представленных данных в клиническом отделении общей психиатрии университетской психиатрической клиники было проведено открытое рандомизированное исследование, в котором сравнивалось действие бупренорфина при сублингвальном назначении с действием метадона, принимаемого внутрь. Поскольку это было первое контролируемое испытание бупренорфина в Европе, был избран метод открытого клинического исследования, потому что опыт применения бупренорфина в поддерживающей терапии ограничен. Кроме того, в этой статье впервые рассматриваются

результаты исследования, в котором таблетки бупренорфина назначались сублингвально (2 и 8 мг); в прежних исследованиях использовался его спиртовой раствор. Имеются достаточные сведения о применении бупренорфина как анальгетика в небольшой дозировке – 0,2 мг [10]. С помощью этих таблеток (temgesic), используемых сублингвально, были проведены первые исследования бупренорфина при детоксикации, которые проводились в амбулаторных условиях и дали положительные результаты [5].

На основании исследований, проведенных в США, в настоящее время бупренорфин разрешено применять во Франции как средство заместительной терапии в виде таблеток по 2 и 8 мг (Subutex) для сублингвального приема.

Основная цель нашей работы – исследовать в рамках контролируемого клинического испытания альтернативные средства в лечении опиатной зависимости; кроме того, ??? проверить различные психофармакологические методы лечения, чтобы предостеречь от поддерживаемой часто из политических соображений героиновой терапии.

Методы исследования

Характеристика пациентов и план исследования

Критериями отбора пациентов, который осуществлялся в поликлинике клинического отделения общей психиатрии, были возраст от 18 до 45 лет и синдром опиатной зависимости (DSM-4 304.0) [1]. В исследование не включались пациенты, зависимые от нескольких классов психоактивных веществ, кроме никотина (DSM-4 305.1) и каннабиса (DSM-4 304.3). Диагноз синдрома опиатной зависимости верифицировался клиническими критериями и токсикологическими анализами мочи на содержание психоактивных веществ. Пациенты с положительным результатом анализа мочи на содержание метадона исключались из исследования, а тем, кто не соответствовал указанным критериям включения, рекомендовалось участвовать в других терапевтических программах. Участие пациента в метадоновой программе в прошлом не предполагало исключения из исследования. Оно проводилось в течение 24 недель, в это время нельзя было назначать какие-либо другие лекарственные препараты. Распределение пациентов по группам в зависимости от того, назначался им бупренорфин или метадон, осуществлялось человеком, который не входил в терапевтическую бригаду. Для бупренорфина предусматривалась максимальная доза 8 мг в соответствии с теми сравнительными исследованиями его эффективности, которые проводились ранее. Препарат в виде таблеток для сублингвального приема был предоставлен фирмой Reckitt & Colman.

До начала исследования пациенты подвергались соматическому обследованию, также проводились общий и биохимический анализы крови, исследовались функции печени почек, серологические исследования на гепатит и ВИЧ. Во время обследования пациенты переводились на прием пролонгированного морфина перорально (Kapanol CSR) и осматривались терапевтом, который должен был дать свое согласие на их участие в исследовании. Оставлять пациентов без лечения до начала исследования было неэтично, поэтому им назначался морфин-ретард, который лицензирован в Австрии для лечения опиатной зависимости, был подходящим препаратом для назначения пациентам в период их обследования. Пациентов включали в исследуемую группу лишь после объяснения им сути исследования и получения письменного согласия на участие в нем. Комиссия по этике при медицинском факультете одобрила проведение исследования.

Распределение пациентов на группы осуществлялось в случайном порядке в период активного обследования в нулевой день. Пациенты получали бупренорфин или метадон в

постоянной дозировке в течение 24 недель, исключая стадию подбора доз. В первые три недели их осматривали ежедневно, кроме выходных дней, затем два раза в неделю. В дни осмотра препарат выдавался в дозе, достаточной для приема до следующей консультации. Токсикологическое исследование мочи производилось в первые 3 недели два раза в неделю, затем один раз в неделю. Забор мочи производился под строгим контролем со стороны медперсонала.

Кроме того, пациентам оказывалась психосоциальная поддержка, которая предусматривала консультации и помощь при финансовых трудностях, проблемах с жильем, юридические консультации, консультации по вопросам питания и проведения досуга, направление на курсы по профессиональному обучению. Один раз в неделю в течение 2 часов проводилась групповая поведенческая терапия длительностью.

Исследовательские инструменты и лабораторная диагностика

В качестве оцениваемых параметров для сравнения были избраны следующие критерии: показатель удержания в исследовании, одновременное употребление психоактивных веществ (кокаин, опиаты, бензодиазепины), продолжительность участия в исследовании.

Сравнение обеих групп по такому критерию, как продолжительность участия в исследовании, было проведено в соответствии с международными стандартами??? среднего количества дней пребывания в программе от начала до конца. Кроме того, еженедельно сравнивалось количество пациентов (в %) в каждой из групп, оставшихся в лечебной программе (показатель удержания в программе). Пациент, три раза подряд не явившийся на обследование, исключался из исследования. В начале наркологический анамнез собирался с помощью Европейского указателя выраженности привыкания (Еuroр-ASI) [20], данные об употреблении никотина – с помощью стандартизированного опросника Fagerström [8]. Регулярно контролировались показатели функционального состояния печени и почек. Токсикологический анализ проб мочи на содержание опиатов, метадона, кокаина, бензодиазепинов и каннабиса производился по методу Emit [7]. Барбитураты не являются веществами, которыми злоупотребляют в Австрии, поскольку их здесь уже не выпускают.

Анализ данных

Статистическая оценка производилась с помощью компьютерной программы SPSS (Статистический пакет для социальных наук) (Statistical Package for the Social Sciences – SPSS), позволяющей использовать методы описательной статистики и статистических выводов. Частота выражалась как абсолютными, так и относительными величинами, описание данных интервальных шкал производилось с помощью средних величин, стандартного отклонения и доверительного интервала. При наложении условия нормального распределения значимость средних величин различных параметров проверялась с помощью t-теста, при отсутствии нормального распределения – с помощью Mann-Whitney-U-критерия. Значимость различия частот проверялась с использованием распределения χ^2 , это касалось демографических данных и показателей удержания пациентов в программе. Чтобы получить статистический результат в отношении дополнительного употребления психоактивных веществ, использовались те же способы, что и в исследованиях Schottenfeld, Pakes, Olivieto, Ziedonis и Kosten [26]: в соответствии с научными стандартами в сравнительных исследованиях в отношении токсикологических анализов мочи, чтобы получить данные, касающиеся всего времени исследования, их учитывают каждый трехнедельный интервал. Если в трехнедельный интервал у пациента в одной из трех проб мочи обнаруживается искомое вещество, этот результат

расценивается как “положительный”. В процессе окончательного анализа одновременного употребления психоактивных веществ предполагалось сравнение данных, полученных в обеих выборках пациентов в течение восьми трехнедельных периодов о содержании в моче кокаина, опиатов и бензодиазепинов. Дополнительно производилась статистическая обработка данных о пациентах, которые завершили исследование, т.е. не прервали поддерживающую терапию преждевременно (490 анализов мочи), и данных всех пациентов, которые приняли участие в исследовании – 606 анализов мочи у 20 пациентов, включенных в исследование (метод Intend-to-treat). ???

Результаты исследования

Сравнивались данные 20 пациентов, которые во время исследования получали поддерживающую терапию бупренорфином, с данными 20 пациентов, лечившихся метадонем. Все пациенты, которые изъявляли желание начать поддерживающую терапию, были обследованы по поводу возможного участия в исследовании. Восемнадцать пациентов не были включены в исследование (у 15 человек выявлена политоксикомания, у двух – положительная серологическая реакция на ВИЧ, у одного диагностирован острый гепатит С)

Таблица 1. Демографические данные

		Бупренорфин (n = 20)	Метадон (n = 20)	p
Пол	мужской	14 (70%)	16 (80%)	0,46521
	женский	6 (30%)	4 (20%)	
Семейное положение	Никогда не состоял(а) в браке	15 (75%)	15 (75%)	0,81873
	Состоит в браке	2 (10%)	3 (15%)	
	Разведены	3 (15%)	2 (10%)	
Образование	Нет	1 (5%)	2 (10%)	0,76998
	Средняя школа	10 (50%)	7 (35%)	
	Профессиональная школа	7 (35%)	8 (40%)	
	Гимназия	2 (10%)	3 (15%)	

Таблица 2. Данные о зависимости от психоактивных веществ и о лечении

	Бупренорфин (n = 20)			Метадон (n = 20)		
	Среднее значение	Стандартное отклонение	Доверительный интервал	Среднее значение	Стандартное отклонение	Доверительный интервал
Возраст	26,75	6,46	18–37	25,65	6,22	18–39
Возраст, когда впервые был употреблен героин (годы)	20,50	6,78	13–35	20,15	4,12	15–32
Продолжительность употребления героина (годы)	5,39	4,60	1–16	3,95	3,05	1–12

Употребление опиатов в последний месяц (количество дней)	29,20	1,64	25–31	29,75	1,37	26–31
Пентагидрат сульфата морфина до распределения по группам (Karanol CSR) (мг/сут)	280,56	108,65	100–500	262,50	112,24	100–450
Суточная доза препарата во время исследования	7,30	1,63	2–8	63,00	26,33	

Демографические данные, приведенные в табл. 1 и 2, свидетельствуют о том, что между двумя сравниваемыми группами не было значимых различий в возрасте ($p = 0,59$), возрасте, когда впервые был употреблен героин ($p = 0,85$), продолжительности зависимости ($p = 0,27$), а также в частоте употребления опиатов в последний месяц ($p = 0,69$). Также в обеих группах были сравнимы уровень образования ($p = 0,77$), семейное положение ($p = 0,82$) и распределение в зависимости от пола ($p = 0,47$). Средние суточные дозы морфина сульфата (Karanol CSR), назначаемые до проведения исследования, практически не отличались – 281 и 263 мг ($p = 0,62$). Средняя суточная доза препаратов во время исследования составляла 7,3 мг бупренорфина и 63 мг метадона. При расчете средней дозы не учитывались дозы в стадии ее подбора (6 дней). Во время исследования дозу не снижали. При ее повышении придерживались допустимых суточных норм – до 80 мг метадона и 8 мг бупренорфина. Постоянная доза была достигнута в конце первой недели исследования. У всех были отрицательные серологические реакции на ВИЧ, за исключением двух пациентов, у всех обследуемых получена положительная реакция ПЦР (полимеразная цепная реакция) с РНК вируса гепатита С.

Показатели удерживания пациентов в программе в период исследования (24 недели) отражен на рис. 1. В течение десятой и 12–17 недель исследования отмечалось значимое различие между сравниваемыми группами в пользу той, которая проходила метадоновую терапию. К концу исследования отмечался более высокий уровень удерживания пациентов в группе, которая получала метадон ($p = 0,06$). Среднее время пребывания пациентов в программе метадоновой терапии составляло 142,1 дня, а в программе с применением бупренорфина – 100,1 дня ($p = 0,04$). Показатель преждевременного выхода пациентов из лечебной программы к концу исследования составлял: в группе, получавшей бупренорфин, – 55% (11 пациентов), в группе, получавшей метадон, – 25% (5 пациентов). Десять пациентов из первой группы прекратили лечение менее чем через 12 недель исследования. В этой связи стоит упомянуть, что в стадии подбора доз практически все пациенты, получавшие бупренорфин, отмечали дисфорическое состояние, которое было довольно продолжительным.

Рисунок 1. На этом рисунке отражена часть пациентов (в %), завершивших программу (для группы, получавшей метадон, – 75%; для группы, получавшей бупренорфин, -- 45%)

Продолжительность лечения в неделях
Процент больных, завершивших программу лечения

Рисунок 2. В период исследования регулярно под контролем персонала производились токсикологические анализы мочи на возможное содержание опиатов. Не выявлено существенного различия между сравниваемыми группами при анализе данных о пациентах, завершивших исследование, и данных всей группы пациентов, принимавших в нем участие. В обеих группах отмечалось значительное сопутствующее употребление опиатов. К концу исследования в группе получавших бупренорфин наблюдалась тенденция к меньшему сопутствующему употреблению опиатов

Последовательные трехнедельные интервалы
Процент положительных проб мочи

Рисунок 3. Во время исследования в течение 24 недель регулярно под контролем медперсонала производилось исследование мочи на кокаин. Не выявлено существенного различия между сравниваемыми группами при анализе данных о пациентах, завершивших исследование, и данных всей группы пациентов, принимавших в нем участие

Последовательные трехнедельные интервалы
Процент позитивных результатов мочи

Рисунок 4. Во время исследования в течение 24 недель регулярно под контролем медперсонала производилось исследование мочи на предмет сопутствующего употребления бензодиазепинов. Не выявлено существенного различия между сравниваемыми группами при анализе данных о пациентах, завершивших исследование, и данных всей группы пациентов, принимавших в нем участие. В целом в 80% случаев в пробах мочи не были обнаружены бензодиазепины

Последовательные трехнедельные интервалы
Процент положительных проб мочи

При оценке эффективности лечебных программ получены следующие результаты в отношении положительных проб мочи на запрещенные опиаты. В обеих группах во время исследования отмечалось значительное сопутствующее употребление опиатов (рис. 2). Вне зависимости от метода анализа данных не выявлено существенного различия между сравниваемыми группами в отношении употребления опиатов. Не обнаружено существенного различия ни в группе завершивших исследование, ни в группе всех пациентов, принимавших в нем участие. В отношении употребления кокаина также не выявлено существенного различия между сравниваемыми группами как при анализе данных всех пациентов, включенных в исследование, так и при анализе данных пациентов, завершивших его (рис. 3). В обеих группах в период исследования более чем у 50% пациентов не выявлено сопутствующего употребления кокаина. Что касается употребления бензодиазепинов, то в обеих группах оно было ограниченным (рис. 4). В течение исследования у пациентов наблюдались положительные результаты анализов мочи на содержание каннабиса.

В отношении никотиновой зависимости к началу исследования между обеими группами не было статистически значимого различия ($p = 0,235$). Пациенты, получавшие бупренорфин, в течение дня в среднем выкуривали 25 сигарет (стандартное отклонение

16,7; доверительный интервал 5–50), получавшие метадон – 28 (стандартное отклонение 18,1; доверительный интервал 0–60)

Обсуждение

Результаты этого открытого рандомизированного исследования, в котором одна группа пациентов проходила курс лечения метадоном, а другая – бупренорфином, показали, что в отношении удержания больных в лечебной программе лучший успех достигнут при метадоновой терапии. В группе больных, получавших бупренорфин, пациентов, преждевременно прекративших участие в программе, было больше (11 человек), чем в группе больных, получавших метадон (5 человек). Показатель удерживания больных в 24-недельном исследовании составил: для принимавших бупренорфин – 45%, метадон – 75%. Значимое различие между группами в показателе удерживания в программе в пользу группы больных, получавших метадон, отмечалось на 10-й и 12–17-й неделях лечения. С 18-й недели лечения это различие не было статистически значимым, что обусловлено незначительным количеством пациентов, оставшихся к концу исследования. Средняя суточная доза бупренорфина составляла 7,3 мг, метадоны – 63 мг.

Strain и его коллеги сообщают о сравнительном исследовании названных препаратов, в котором средняя суточная доза бупренорфина (раствор) составляла 8,9 мг, метадоны – 54 мг, длительность исследования – 26 недель. При этом показатель удерживания пациентов в программе лечения в обеих группах составил около 20% [27]. Около 80% (n = 62) пациентов в обеих группах не завершили исследование. По сравнению с этими данными результаты нашего исследования для обоих препаратов значительно лучше, хотя средняя суточная доза бупренорфина была ниже, а биодоступность этого препарата в форме сублингвальных таблеток по сравнению с его раствором меньше [28].

Johnson и его коллеги сообщают о сравнительном исследовании указанных препаратов, в котором средняя суточная доза бупренорфина (раствор) составляла 8 мг, метадоны – 60 мг, длительность исследования – 16 недель [13]. Показатель удерживания в программе лечения составил: для бупренорфина – 42%, для метадоны – 32%. Этот показатель для бупренорфина примерно соответствует нашим результатам, однако длительность исследования Johnson на 8 недель меньше. Наше исследование показало лучшие результаты при назначении метадоны: показатель удерживания в лечебной программе достиг 75%.

Ling и его коллеги опубликовали в 1998 году результаты сравнительного исследования различных доз бупренорфина при проведении поддерживающей терапии пациентов с опиатной зависимостью. Длительность исследования – 16 недель; бупренорфин принимался сублингвально в виде раствора; показатель удерживания пациентов в программе составил: для дозы бупренорфина 16 мг/сут – 61%, для 8 мг/сут – 52%, для 4 мг/сут – 51%, для 1 мг/сут – 40%. В этом исследовании получены в целом лучшие результаты, чем в других сравнительных исследованиях с таким же сроком наблюдения. При этом доза бупренорфина всего 1 мг/сут позволяла удерживать в лечебной программе 40% пациентов. Необходимо подтверждение этих результатов в других исследованиях.

Что касается исследований, проведенных в США, то от нашей работы они отличаются не только формой назначения бупренорфина. Например, показатель удерживания пациентов в лечебной программе исследовался в течение более короткого времени [13–15, 18, 19]. В отличие от нашего открытого рандомизированного исследования, в США предпочитают проводить двойное слепое рандомизированное исследование. План нашего исследования был обусловлен тем, что в Европе до настоящего времени не было опыта применения

бупренорфина в высоких дозах и при зависимости от опиатов. Наше исследование началось до того, как бупренорфин был официально разрешен во Франции для лечения пациентов с опиатной зависимостью.

Кроме того, стоит отметить, что более высокий показатель удерживания пациентов в лечебной программе в США, возможно, обусловлен финансовой привлекательностью. Так, к концу исследования пациенты получали премию. Кроме того, в США программы поддерживающей терапии с использованием синтетических опиоидов не так распространены, как в Европе, где в большинстве стран поддерживающая терапия является интегральной частью лечения. В США участие в таком исследовании позволяет пациентам получить поддерживающую терапию опиатами. В нашем исследовании пациенты не получали никакого поощрения. В Австрии поддерживающее лечение пероральным препаратом лиц с опиатной зависимостью проводится децентрализованно врачами общей практики, при этом пациент обычно должен посещать врача один раз в месяц.

Другой критерий, по которому наше исследование отличается от упомянутых выше, это назначение бупренорфина в таблетках, а не в растворе. Согласно новым исследованиям, биодоступность бупренорфина в растворе выше, чем при использовании его сублингвально в таблетках [28]. По нашим клиническим наблюдениям, максимальная суточная доза бупренорфина в 8 мг слишком мала, пациенты, которые прерывали программу исследования, жаловались на недостаточное действие препарата.

Пациенты, которые принимали бупренорфин, отмечали более выраженное ощущение “ясности”, по сравнению с их ощущениями после метадоновой терапии, которую они проходили ранее. Основанием для преждевременного выхода из программы лечения было указанное чувство “ясности”??? и переживаемый субъективно низкий уровень дозировки, что приводило к сопутствующему употреблению наркотиков и, как следствие, к прерыванию лечения. Кроме того, в фазе индукции часто возникала дисфория, в стадии подбора дозы препаратов часто возникала дисфория, которая неоднократно описывалась в других источниках [3, 5].

Токсикологическое исследование мочи не показало статистически значимых различий между двумя сравниваемыми группами по частоте сопутствующего употребления психоактивных веществ. Эти результаты согласуются с результатами вышеупомянутых исследований.

В заключение следует отметить более длительный, чем обычно, срок исследования – 6 месяцев, в то время как в сравнительных исследованиях с меньшим сроком наблюдения показатель удерживания пациентов в программе был меньше, чем в нашем исследовании, а бупренорфин назначался в виде раствора. Целесообразно провести сравнительное исследование концентрации бупренорфина в крови при назначении таблеток сублингвально. Рассмотренное исследование позволяет сделать вывод, что бупренорфин представляет собой альтернативный препарат для перорального применения при проведении поддерживающей терапии лиц с опиатной зависимостью, в то время как лучшие результаты в отношении целевых параметров достигаются при применении метадона. Необходимо провести исследование, в котором следует попытаться выявить определение популяцию лиц с опиатной зависимостью, у которых отмечен хороший эффект после терапии бупренорфином.

Мы благодарим Фонд Австрийского национального банка за помощь в проведении этого исследования (грант № 5818). Мы выражаем признательность нашим социальным

работникам Irene Niedemayer и Margarete Zeiner за психосоциальную поддержку наших пациентов, Angela Herbacek за еженедельное проведение групповой психотерапии, а также проф. Werner Sieghart, в лаборатории которого производились токсикологические анализы мочи.

ЛИТЕРАТУРА

1. American Psychiatric Association 4th Edition. Washington D.C.: American Psychiatric Association (1994) **Diagnostic and manual of Statistic Mental Disorders, 4th ed.** American Psychiatric Association Washington D.C.
2. Bickel WK, Amas L, Crean JP, Higgins ST (1995) **Triple buprenorphine maintenance doses maintain opioid-dependent outpatients for 72 hours with minimal withdrawal.** NIDA Res Monogr 153:161
3. Bickel WR, Stitzer ML, Begelow GE, Liebson IA, Jasinski DR, Johnson RE (1988) **A clinical trial of buprenorphine: comparison with methadone in the detoxification of heroin addicts.** Clin Pharmacol Ther 43:72–78
4. Bullingham RES, McQuay HJ, Porter EJB, Allen MC, Moore RA (1982) **Sublingual buprenorphine used postoperatively: ten hours plasma drug concentration analysis.** Br Clin Pharmacol 13:665–673
5. Diamant K, Fischer G, Schneider C, Lenzinger E, Pezawas L, Schindler S, Eder H (1998) **Out-patient opiate detoxification treatment with buprenorphine.** Eur Addict Res 4:198–202
6. Dole VP, Nyswander M (1965) **A medical treatment for diacetylmorphine (Heroin) addiction.** JAMA 193:80–84
7. **Emit- Assay Troubleshooting Guide** (1983) Syva Co., Palo Alto, CA
8. Fagerström KO (1978) **Measuring degree of physical dependence to tabacco smoking with reference to individualization of treatment.** Addict Behav 3:235–241
9. Fischer G, Jagsch R, Eder H, Gombas W, Etzersdorfer P, Schmidl-Mohl K, Schatten Ch, Weninger M, Aschauer HN (1999) **Comparison of methadone and slow-release morphine maintenance in pregnant addicts.** Addiction 94:231–239
10. Fischer G, Hauk R, Eder H, Pezawas L, Diamant K, Jagsch R, Pohl C (1997) **Das Betreuungsprofil im Wiener Allgemeinen Krankenhaus unter besonderer Berücksichtigung von Risikopopulationen.** Neuropsychiatrie 4:139–147
11. Gonzalez J, Brodgen R (1992) **Naltrexon. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the management of opioid dependence.** Drugs 180:734–735
12. Jasinsky DR, Pevnik JS, Griffith JD (1978) **Human pharmacology and abuse potential of the analgesic buprenorphine.** Arch Gen Psychiatry 35:501–506
13. Johnson RE, Jaffe JH, Fudala PJ (1992) **A controlled trial of buprenorphine treatment for opioid dependence.** J Am Med Assoc 267:2750–2755
14. Kosten TR, Schottenfeld R, Ziedonis D, Falconi J (1993) **Buprenorphine versus methadone maintenance for opioid dependence.** J Nerv Ment Dis 181:358–36
15. Lange WR, Fudala PJ, Dax EM, Johnson RE (1990) **Safety and side-effects of buprenorphine in the clinical management of heroin addiction.** Drug Alcohol Depend 26:19–28
16. Lee E, Desu M (1972) **A computer for comparing k samples with right-censired data.** Comput Programs Biomed 2:315–321
17. Ling W, Rawson RA, Compton MA (1994) **Substitution pharmacotherapies for opioid addiction: from methadone to LAAM and Buprenorphine.** J Psychoactive Drugs 26:119–128
18. Ling W, Wesson DR, Charuvastra C, Klett CJ (1996) **A controlled trial comparing buprenorphine and methadone maintenance in opioid dependence.** Arch Gen Psychiatry 53:401–407

19. Ling W, Charuvastra C, Collins J, Batki S, Brown LS, Kintaudi P, Wesson D, McNickolas L, Tusel D, Malernek U, Renner J, Santos E, Casadonte P, Fye C, Stine S, Wang R, Segal D (1998) **Buprenorphine maintenance treatment of opiate dependence: a multicenter, randomized clinical trial.** *Addiction* 93:475–586
20. McLellan AT, Luborsky L, O'Brian CP, Woody GE (1980) **An improved diagnostic evaluation instrument for substance abuse patients: the Addiction Severity Index.** *J Nerv Ment Dis* 168:26–33