

© Коллектив авторов, 2016 г.
УДК 616.89-008.441.33-036.66

**В. Я. Палаткин, А. О. Кибитов,
Е. А. Блохина, Е. М. Крупицкий,
Э. Э. Звартау**

СТАБИЛИЗАЦИЯ РЕМИССИИ ПРИ ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОПИ- ОИДОВ: ФАРМАКОЛОГИЧЕ- СКИЕ И ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕ- СКИЕ АСПЕКТЫ

Лаборатория клинической фармакологии аддиктивных состояний Института фармакологии имени А. В. Вальдмана Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова; Лаборатория молекулярной генетики Федерального медицинского исследовательского центра психиатрии и наркологии имени В. П. Сербского, Москва; Санкт-Петербургский Научно-исследовательский психоневрологический институт имени В. М. Бехтерева

ВВЕДЕНИЕ

Зависимость от опиоидов — хроническое рецидивирующее мультифакториальное заболевание головного мозга полигенной природы [3]. Заболевание обусловлено патологическим влечением к приему препаратов опия или его синтетических производных в возрастающих количествах с развитием абстинентных расстройств после прекращения их приема. В синдроме зависимости от опиоидов можно выделить два компонента — физическую и психическую зависимости. Симптомы физической зависимости редуцируются в процессе купирования острого опиоидного абстинентного синдрома (ОАС), а затем полностью исчезают. Однако для психической зависимости от опиоидов характерна длительная персистенция, которая сохраняется в постабстинентный период и даже в период ремиссии [9].

В то время как терапия опиоидной интоксикации и ОАС достаточно хорошо разработана, имеется проблема недостаточной эффективности фармакотерапии для обеспечения длительной и устойчивой ремиссии, при этом эффективность существующих методов различается от пациента к пациенту. Одним из основных лекарственных средств, применяемых в России для стабилизации ремиссии при зависимости от опиоидов, является конкурентный антагонист мю-опиоидных рецепторов — налтрексон. Однако при применении пероральной формы только 16 % пациентов удерживаются в ремиссии на протяжении 6 месяцев [6]. Существуют различные причины недостаточной эффективности налтрексона для лечения зависимости от опиоидов, главная из которых связана с комплаенсом.

Вариабельность терапевтического эффекта фармакотерапии от пациента к пациенту может быть также связана с генетическими причинами — различиями в структуре генов прямых и косвенных мишеней препарата [2]. Для улучшения эффективности терапии можно использовать три подхода:

- 1) применение пролонгированных форм налтрексона;
- 2) комбинация налтрексона с другими фармакологическими препаратами, позволяющими снизить симптомы, приводящие к рецидиву;
- 3) стратификация пациентов по эффективности фармакотерапии на основе фармакогенетического анализа.

Целью данного обзора является анализ возможностей повышения эффективности фармакологических методов стабилизации ремиссии при зависимости от опиоидов путем комбинированной фармакотерапии и фармакогенетического анализа для развития персонализированного подхода к фармакотерапии.

ПРОЛОНГИРОВАННЫЕ ФОРМЫ НАЛТРЕКСОНА

В настоящее время разработаны две депо-формы налтрексона, которые не требуют ежедневного приема и решают проблему низкого комплаенса: таблетки для имплантации (продетоксон) и суспензия для внутримышечного инъекционного введения (вивитрол).

Имплантация налтрексона достаточно хорошо переносится, но есть ряд ограничений, связанных с опасностью развития раневой инфекции и косметического дефекта, возможностью самостоятельного удаления имплантата [4, 6]. Кроме того, у некоторых пациентов (около 10 %) действие препарата длится менее заявленных 2 месяцев. Проведенные клинические исследования показали достоверно более высокий процент удержания пациентов, получавших продетоксон (53 %), по сравнению с пероральным налтрексоном (16 %) и плацебо (11 %) [6].

Инъекционная депо-форма налтрексона лишена вышеперечисленных ограничений и характеризуется простотой применения, в одном флаконе содержится 380 мг налтрексона в виде микросфер, обеспечивающих постепенное высвобождение препарата в течение 1 месяца. Результаты проведенного в России исследования эффективности вивитрола для лечения зависимости от опиатов показали, что значительно большая часть больных завершили программу лечения в группе вивитрола ($n = 67$; 53 %) в сравнении с группой плацебо ($n = 47$; 38 %; $p = 0,017$) [22]. Однако несмотря на хорошую эффективность вивитрола, многие пациенты прерывают лечение после нескольких или даже одной инъекции в связи с обострением синдрома патологического влечения.

Еще одной проблемой для применения вивитрола является достаточно высокая цена.

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

Учитывая, что налтрексон не оказывает влияния на такие симптомы постабстинентного синдрома, как депрессия, тревога и ангедония [21], очевидно, что постабстинентный синдром нередко становится причиной прекращения терапии и рецидива заболевания. Однако существуют лекарственные средства, такие, например, как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и агонисты альфа-2-адренорецепторов, которые способны уменьшать проявления постабстинентного синдрома.

Налтрексон в комбинации с СИОЗС. Ранее было показано, что селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) способны уменьшать проявления постабстинентного синдрома и, в частности, тревогу и депрессию [20]. На основании этих результатов в России было проведено двойное слепое исследование налтрексона в комбинации с СИОЗС (флуоксетин). Процент удержания участников в исследовании по группам составил не более 43 % к концу 6-месячного периода терапии. Была выявлена тенденция к большей эффективности комбинации налтрексона и флуоксетина по сравнению с монотерапией налтрексоном у женщин [23]. Но в целом антидепрессанты не оказывали значимого влияния на улучшение результатов лечения налтрексоном.

Налтрексон в комбинации с пресинаптическими альфа-адреномиметиками. Под воздействием стрессовых факторов [18] у пациентов, зависимых от опиоидов, особенно учитывая их высокую импульсивность, происходит усиление влечения к опиоидам и увеличивается риск рецидива. Поэтому дополнительная фармакотерапия, направленная на снижение влияния этих факторов, в частности, агонистами центральных альфа-2-адренорецепторов (ADRA_{2A}), такими как клонидин, лофексидин и гуанфацин, также может улучшить результат лечения. Эти препараты стимулируют пресинаптические ADRA_{2A}-рецепторы, снижают выделение норадреналина (НА) в синаптическую щель и широко применяются для купирования симптомов острого ОАС [35]. Предполагается, что этот эффект также можно использовать и в постабстинентном периоде [16], в частности, с целью повышения устойчивости к стрессорным воздействиям как важным причинам срыва. В исследовании R. Sinha et al. [33] было показано, что комбинация перорального налтрексона и лофексидина способствует лучшему удержанию в программе терапии без рецидива (4 недели), а также снижению влечения к опиатам по сравнению с группой плацебо. Несмотря на небольшой размер выборки (18 человек), полученные данные свидетельствуют о необходимости

более масштабного исследования изучения агонистов альфа-2-адренорецепторов как потенциальных стресспротективных средств при стабилизации ремиссии.

Сходным по механизму действия с лофексидином и доступным в России препаратом является гуанфацин (эстулик). Показаниями к его применению являются артериальная гипертензия и ОАС. Гуанфацин используют в качестве средства фармакокоррекции при синдроме дефицита внимания и гиперактивности у детей с тяжелой импульсивностью и агрессией. Гуанфацин также может быть эффективен для купирования протрагированного ОАС, проявляющегося в виде периодически возникающих симптомов ОАС на протяжении первых 6 месяцев после прекращения приема опиоидов.

Нами было проведено многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое, проводимое в параллельных группах пациентов клиническое исследование совместного применения налтрексона и гуанфацина для стабилизации ремиссии у больных с зависимостью от опиоидов [5].

Результаты исследования показали, что комбинация налтрексона и гуанфацина была сравнима по эффективности с монотерапией налтрексоном, однако гуанфацин оказывал умеренное стресспротективное действие и мало влиял на влечение к опиоидам, что отчасти подтверждает теорию восстановления угашенного потребления опиоидов под воздействием стрессовых факторов [5].

Таким образом, существующие подходы не обеспечивают достаточной стабилизации ремиссии у части пациентов с зависимостью от опиоидов. Современные концепции фармакотерапии в качестве одной из наиболее важных причин уязвимости определенных групп пациентов и резистентности к лекарственному лечению считают полиморфизмы генов, определяющих индивидуальную чувствительность к действию нейрорепродуктивных средств. В этой связи фармакогенетический анализ может быть полезен для определения больных, потенциально лучше отвечающих на определенные виды фармакотерапии зависимости от опиоидов.

ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

Актуальность фармакогенетических исследований обусловлена широкими перспективами развития эффективной персонализированной терапии на основе генетического тестирования пациентов, которое активно внедряется в клиническую практику и становится рутинным методом лабораторной диагностики [8]. Феномен генетического полиморфизма — существование в популяции различных вариантов структуры генов (полиморфных локусов или полиморфизмов) — считается генетической основой как индивидуальной подверженно-

сти мультифакториальным и полигенным болезням наследственного предрасположения, в том числе болезням зависимости от психоактивных веществ (ПАВ) [2, 13], так и разнообразия вариантов ответа на ПАВ и фармакологические препараты [2].

В целях анализа генетического влияния на эффективность налтрексона целесообразно проводить выбор генов-кандидатов на основе патогенетического подхода. В первую очередь, необходимо изучить гены, кодирующие мишень препарата — опиоидные рецепторы, генетические варианты которых могут влиять на эффективность фармакотерапии болезней зависимости от ПАВ в целом, и опиоидов в частности [11].

Мю-опиоидный рецептор (MOR) — молекулярная мишень активных метаболитов героина (6-моноацетилморфин и морфин), а также большинства опиоидных анальгетиков, таких как оксикодон, гидроморфон и фентанил, каждый из которых имеет большое значение для возникновения наркомании. Наиболее распространенный однонуклеотидный полиморфизм (SNP) кодирующей области в гене OPRM1, вариант A118G, который изменяет аминокислотную последовательность, был обнаружен [12] и описан во множестве генетических исследований в связи с предрасположенностью к употреблению опиатов, алкоголя и при смешанных наркоманиях. Частота этого полиморфизма широко варьирует в различных популяциях от менее чем 2 % в одних популяциях до почти 50 % в других.

Ген каппа-опиоидного рецептора (OPRK1) также является важным геном-кандидатом. Динорфин, первичный эндогенный пептидный лиганд этого рецептора, активно модулирует работу дофаминовой (ДА) нейромедиаторной системы. Считается, что мю- и дельта-опиоидные рецепторы могут опосредовать подкрепляющие эффекты опиоидов, а каппа-рецепторы опосредуют их негативные эффекты [27].

С другой стороны, в анализ должны быть включены гены, контролирующие дофаминовую нейромедиаторную систему, которая является нейрохимической основой «системы награды» мозга и патофизиологическим субстратом болезней зависимости от ПАВ [3, 36]. Этот подход дает обнадеживающие результаты при выявлении генетических предикторов развития зависимости [38], при анализе сложного генетического влияния на черты личности и характера в механизмах развития болезней зависимости [11] и выявлении генетических вариантов ДА-системы, связанных с эффективностью фармакотерапии болезней зависимости от ПАВ в целом, и синдрома зависимости от опиатов в частности [2, 7, 30].

Патогенетический подход с акцентом на гены ДА-системы важен также и при оценке терапевтического эффекта в отношении важнейших расстройств постабстинентного периода, сопровожда-

ющих актуализацию патологического влечения к ПАВ, увеличивающих риск срыва и являющихся терапевтической мишенью в случае комбинированной терапии налтрексоном и альфа-2-адреномиметиками (гуанфацином). Дофаминергические нейромедиаторные механизмы системы подкрепления могут также быть вовлечены в формирование депрессий [25, 31, 39], в частности, в формирование таких симптомов, как ангедония, заторможенность, изменение аппетита, снижение мотивации, нарушение эмоционального подкрепления поведения [17, 35].

Дофаминовый рецептор типа 2 (DRD2) считается ауторецептором к ДА, регулирует его концентрацию в синаптической щели и расположен на терминали нейрона, передающего нервный импульс [24]. Описывается ведущая роль DRD2-рецептора в запуске и регуляции системы обратной связи посредством каскада внутриклеточных мессенджеров всех уровней, включая факторы регуляции транскрипции генов. Показано участие DRD2 в регуляции экспрессии нескольких генов ДА системы, прежде всего, гена тирозингидроксилазы, ключевого фермента биосинтеза всего семейства катехоламинов [28]. Регуляция экспрессии гена DRD2 высокоспецифична в мезолимбической системе головного мозга [15], наиболее важной в процессах формирования и поддержания зависимости от ПАВ.

Дофаминовый рецептор типа 4 (DRD4) является основным акцептором нейронального импульса в ДА-системе, расположен на нейроне, принимающем нервный импульс, и опосредует эффекты ДА как нейромедиатора [24]. DRD4-рецептор выявляется в больших количествах в префронтальной коре и является доминирующим ДА-рецептором, локализованным в этой области мозга [14]. Префронтальная кора получает главный ДА входной сигнал из вентральной тегментальной области (VTA) — важнейшего центра системы подкрепления, который играет основную роль в интеграции нейронных сигналов, влияющих на поведенческие реакции на стрессовые раздражители [14].

Белок-переносчик (транспортер) дофамина (DAT) обеспечивает трансмембранный механизм обратного захвата ДА из синаптической щели, его функция связана с лимитированием времени и пространственных эффектов синаптической ДА-нейромедиации [29]. Является непосредственной мишенью ряда ПАВ [10].

Фермент катехол-орто-метил-трансфераза (COMT) является одним из важных звеньев ДА-системы и ключевым модулятором ДА- и НА-нейромедиации, контролирующей биотрансформацию ДА по пути образования метилированных продуктов [26].

Фермент дофамин-бета-гидроксилаза (DBH) конвертирует ДА в норадреналин (НА), уровень активности которого регулирует действующие

в ЦНС концентрации ДА и осуществляет контроль над депо нейромедиатора по принципу обратной связи. В то же время DBH является стартовым ферментом цепи синтеза НА, важнейшего нейромедиатора, обеспечивающего взаимодействие системы подкрепления и нейроэндокринной системы [32], что особенно важно при анализе тяжести синдрома отмены и эффектов гуанфацина как агониста альфа-2-адренорецепторов и представителя группы потенциальных стресс-протективных средств при стабилизации ремиссии.

В рамках анализа фармакогенетических аспектов эффективности комбинации препаратов — налтрексона и гуанфацина — перспективным может быть изучение полиморфизма гена альфа-2А-адренорецептора (ADRA2A) — фармакологической мишени гуанфацина. Полиморфизм в промотерной области гена альфа-2А-адренорецептора (ADRA2A) может изменять уровень экспрессии гена и имеет связь с импульсивностью, в частности, с нарушением внимания и гиперактивностью у подростков [19], что важно в контексте комбинированной терапии опиоидной наркомании.

Учитывая физиологическую близость, взаимный контроль, модулирующие влияния и множественные взаимосвязи эндогенной опиоидной и дофаминовой систем головного мозга как в норме, так и в патогенезе развития болезней зависимости от ПАВ [1], разумно рассматривать полиморфизмы генов этих систем в комплексе [34] и проанализировать сочетания полиморфных вариантов разных генов у одного индивидуума. Доказательных фармакогенетических исследований эффективности налтрексона для терапии опиоидной наркомании немного, имеющиеся результаты остаются предварительными и фокусируются на опиоидной системе [11]. E. Bauer et al., учитывая ключевую роль эндогенной опиоидной системы в развитии болезней зависимости от ПАВ, в своем обзоре уделили особое внимание опиоидной системе и роли влияния ее генов на результаты лечения алкогольной, опиоидной и кокаиновой зависимостей. Было показано, что генетическая вариабельность генов мю-, дельта- и каппа-опиоидных рецепторов (OPRM1, OPRD1, и OPRK1) модулирует эффективность опиоидных антагонистов, таких как налтрексон, что может помочь предсказать реакцию на терапию [11]. Вместе с тем разнообразие механизмов активации ДА-системы через m-OP для алкоголя и для опиатов [37] делает перспективным изучение этого вопроса с включением в генетическую панель генов ДА-системы, и такой подход уже продемонстрировал свою эффективность в рамках изучения фармакогенетики стабилизации ремиссии опиоидной наркомании с помощью различных лекарственных форм налтрексона (имплантата и пероральной лекарственной формы).

В лаборатории клинической фармакологии аддиктивных состояний Института фармакологии им. А. В. Вальдмана ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова совместно с лабораторией молекулярной генетики ФМИЦПН им. В. П. Сербского было проведено двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с двойной маскировкой [7]. В состав генетической панели были включены как гены опиоидных рецепторов (типов мю — OPRM1 и каппа — OPRK1), так и гены, контролируемые важнейшие звенья ДА-нейромедиации: ферментов COMT и DBH, дофаминовых рецепторов типов 2 (DRD2) и 4 (DRD4), транспортера дофамина (DAT1). По результатам генотипирования были получены абсолютные и относительные частоты встречаемости аллелей и генотипов по всем изученным полиморфным локусам. Отклонений от равновесия Харди — Вайнберга не выявлено. Далее проводили сравнение групп больных в зависимости от исхода программы и вида терапии по частотам встречаемости аллелей и генотипов. Гетерозиготные генотипы объединяли с одним из гомозиготных генотипов для увеличения размера групп.

Было показано, что ряд полиморфных аллелей и генотипов по нескольким генам влияют на эффективность терапии налтрексоном в целом, а некоторые из них связаны с эффективностью разных лекарственных форм налтрексона. Статистически значимые результаты приведены в таблице. Вне зависимости от группы рандомизации выявлен эффект аллеля L локуса DRD4120bp: носители аллеля L (генотипы LL и LS) имели достоверно больший шанс рецидива зависимости по сравнению с гомозиготами SS ($p = 0,05$; ТКФ. Отношение шансов OR (95 % CI) = 3,3 (1,1 — 10,1)) (таблица). С другой стороны, носители аллеля C локуса DRD2NcoI (генотипы CC и CT) имели больший риск рецидива зависимости по сравнению с остальными (генотип TT) ($p = 0,051$ ТКФ. Отношение шансов OR (95 % ДИ) = 2,86 (1,09 — 7,52)).

Кроме того, был обнаружен эффект генотипа 9\9 локуса DAT VNTR40bp: гомозиготы 9\9 имеют значимо больший риск рецидива зависимости по сравнению с остальными (генотипы 9\10 и 10\10, $p = 0,04$; относительный риск RR (95 % CI) = 1,4 (1,3 — 1,5)) (таблица). Анализ выживаемости Каплана — Мейера подтвердил негативную роль генотипа 9\9 и продемонстрировал близкие к статистической достоверности аналогичные результаты ($p = 0,09$; Лог-ранк-критерий) (рисунок).

При анализе влияния полиморфизмов на эффективность терапии определенной формой препарата или плацебо-эффекта полиморфизмов отдельных генов не выявлено.

Наиболее важным позитивным результатом данного исследования было выявление фармакогене-

Частоты аллелей и генотипов в группах больных в зависимости от исхода программы

Ген, полиморфизм	Генотипы	Рецидив		Завершили лечение		Точный тест Фишера
		n	%	n	%	
Дофаминовый рецептор тип 4, DRD4120bp	SS	6	46,2	7	53,8	P=0,05
	LL+SL	200	73,8	71	26,2	
Дофаминовый рецептор тип 2, DRD2NcoI	TT	9	50,0	9	50,0	P=0,051
	CC+CT	187	74,2	65	25,8	
Переносчик дофамина, DATVNTR40bp	9,9	11	100	0	0	P=0,038
	9,10+10,10	194	71,3	78	28,7	

тических эффектов полиморфизмов двух систем — опиоидной и дофаминовой, что можно считать одним из прямых доказательств их совместного влияния на эффективность терапии налтрексоном. Показано влияние генов дофаминовой и опиоидной систем на эффективность стабилизации ремиссии у больных опиоидной наркоманией имплантатом налтрексона, что не только подчеркивает их взаимную зависимость, но и заставляет сфокусироваться на их одновременном изучении в аспекте эффективной терапии аддиктивных состояний. Применение имплантата налтрексона позволяет устранить генетическое влияние на удержание в программе терапии.

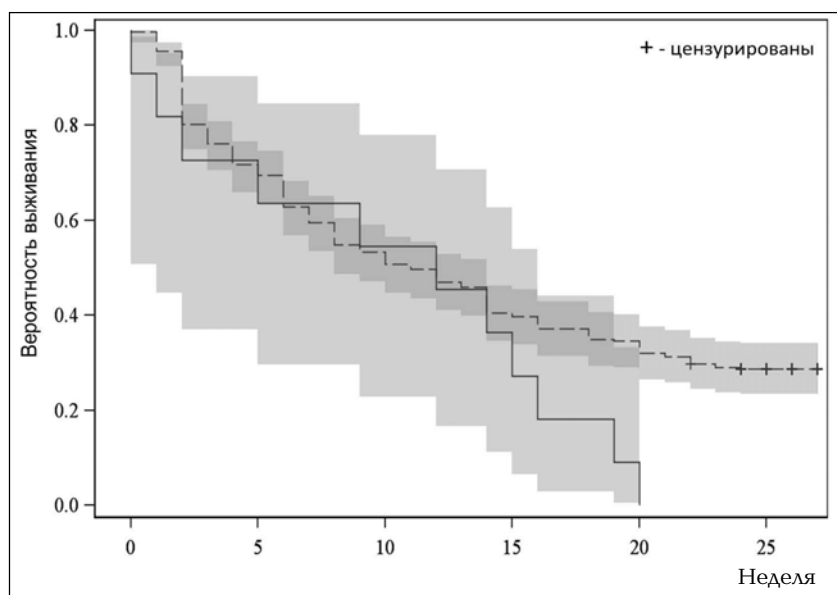
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Собственные и литературные данные позволяют считать перспективными направлениями разработки способов повышения эффективности стабилизации ремиссии при зависимости от опиоидов комбинацию фармакологических средств с разными мишенями действия и персонализацию терапии

на основе фармакогенетического анализа. По результатам генотипирования возможно выявление высокорезистентных к терапии пациентов, а предварительное проведение генотипирования перед назначением препарата может повысить эффективность лечения и даст возможность обеспечить клинически полезные стандартизованные индивидуальные фармакологические стратегии лечения для стабилизации ремиссии зависимости от опиоидов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анохина И. П. Основные биологические механизмы зависимости от психоактивных веществ // Вопросы наркол. — 2013. — № 6. — С. 40–59.
2. Кибитов А. О. Фармакогенетика болезней зависимости от психоактивных веществ // Наркология. — 2015. — № 11. — С. 61–74.
3. Кибитов А. О., Анохина И. П. Генетические основы этиологии и патогенеза болезней зависимости от психоактивных веществ // Наркология. — 2016. — № 6. — С. 84–104.
4. Крупицкий Е. М., Блохина Е. А. Применение пролонгированных форм налтрексона для лечения зависимости от опиатов // Вопросы наркол. — 2010. — № 4. — С. 32–43.
5. Крупицкий Е. М. и др. Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности комбинированной терапии налтрексоном и гуанфацином для стабилизации ремиссии при опийной наркомании // Журн. неврол. и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2015. — № 10. — С. 39–46.
6. Крупицкий Е. М. и др. Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности применения имплантируемой формы налтрексона пролонгированного действия (продетоксона) для профилактики рецидива опийной наркомании // Вопросы наркол. — 2012. — № 6. — С. 3–27.
7. Крупицкий Е. М. и др. Стабилизация ремиссий у больных опийной наркоманией имплантом налтрексона: фармакогенетический аспект // Журн. неврол. и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2015. — Т. 115. — № 4–2. — С. 14–23.
8. Кукес В. Г. и др. Проблемы клинической фармакогенетики на современном этапе // Клин.мед. — 2007. — Т. 85. — № 2. — С. 58–63.
9. Сиволан Ю. П., Савченков В. А. Злоупотребление опиоидами и опиоидная зависимость. — М.: Медицина, 2005. — Т. 301. — № 2.
10. Batman A. M. et al. The selective dopamine uptake inhibitor, D-84, suppresses cocaine self-administration, but does not occasion cocaine-like levels of generalization // Eur. Journ. of pharmacology. — 2010. — Vol. 648. — № 1. — P. 127–132.



Анализ выживаемости Каплана – Мейера: эффект варианта 9\9 DAT VNTR40bp по сравнению с другими аллельными вариантами (гетерозиготами 9\10 и гомозиготами 10\10) (p=0,09; Лог-ранг-критерий)

11. Bauer I. E. *et al.* The role of opioidergic genes in the treatment outcome of drug addiction pharmacotherapy: A systematic review // *Am. Journ. on Addictions*. — 2015. — Vol. 24. — № 1. — P. 15–23.
12. Bond C. *et al.* Single-nucleotide polymorphism in the human mu opioid receptor gene alters μ -endorphin binding and activity: possible implications for opiate addiction // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. — 1998. — Vol. 95. — № 16. — P. 9608–9613.
13. Buhler K. M. *et al.* Common single nucleotide variants underlying drug addiction: more than a decade of research // *Addiction biology*. — 2015. — Vol. 20. — № 5. — P. 845–871.
14. Falzone T. L. *et al.* Absence of dopamine D4 receptors results in enhanced reactivity to unconditioned, but not conditioned, fear // *Eur. J. of Neuroscience*. — 2002. — Vol. 15. — № 1. — P. 158–164.
15. Gerfen C. R. *et al.* D1 and D2 dopamine receptor-regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons // *Science*. — 1990. — Vol. 250. — № 4986. — P. 1429–1432.
16. Gish E. C. *et al.* Lofexidine, an α_2 -receptor agonist for opioid detoxification // *Annals of Pharmacotherapy*. — 2010. — Vol. 44. — № 2. — P. 343–351.
17. Heshmati M., Russo S. J. Anhedonia and the brain reward circuitry in depression // *Current Behavioral Neuroscience Reports*. — 2015. — Vol. 2. — № 3. — P. 146–153.
18. Hyman S. M. *et al.* A stress-coping profile of opioid dependent individuals entering naltrexone treatment: a comparison with healthy controls // *Psychology of Addictive Behaviors*. — 2009. — Vol. 23. — № 4. — P. 613.
19. Kiive E. *et al.* Effect of β 2A-adrenoceptor C-1291G genotype and maltreatment on hyperactivity and inattention in adolescents // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. — 2010. — Vol. 34. — № 1. — P. 219–224.
20. Krupitsky E. M. *et al.* Effects of citalopram treatment of protracted withdrawal (syndrome of anhedonia) in patients with heroin addiction // *Addictive Disorders & Their Treatment*. — 2002. — Vol. 1. — № 1. — P. 29–33.
21. Krupitsky E. *et al.* Anhedonia, depression, anxiety, and craving in opiate dependent patients stabilized on oral naltrexone or an extended release naltrexone implant // *The Am. J. of Drug and Alcohol Abuse*. — 2016. — Vol. 42. — № 5. — P. 614–620.
22. Krupitsky E. *et al.* Injectable extended-release naltrexone for opioid dependence: a double-blind, placebo-controlled, multicentre randomised trial // *The Lancet*. — 2011. — Vol. 377. — № 9776. — P. 1506–1513.
23. Krupitsky E. M. *et al.* Naltrexone with or without fluoxetine for preventing relapse to heroin addiction in St. Petersburg, Russia // *Journal of Substance Abuse Treatment*. — 2006. — Vol. 31. — № 4. — P. 319–328.
24. Lachowicz J. E., Sibley D. R. Molecular characteristics of mammalian dopamine receptors // *Pharmacology & toxicology*. — 1997. — Vol. 81. — № 3. — P. 105–113.
25. Martin-Soelch C. Is depression associated with dysfunction of the central reward system? // *Biochemical Society Transactions*. — 2009. — Vol. 37. — P. 313–317.
26. Mattay V. S. *et al.* Catechol O-methyltransferase val158met genotype and individual variation in the brain response to amphetamine // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. — 2003. — Vol. 100. — № 10. — P. 6186–6191.
27. Nestby P. *et al.* Bremazocine reduces unrestricted free-choice ethanol self-administration in rats without affecting sucrose preference // *Psychopharmacology*. — 1999. — Vol. 142. — № 3. — P. 309–317.
28. Nestler E. J. Molecular mechanisms of drug addiction // *J. Neurosci*. — 1992. — Vol. 12. — № 7. — P. 2439–2450.
29. Parsian A., Zhang Z. H. Human dopamine transporter gene polymorphism (VNTR) and alcoholism // *Am. J. of Medical Genetics*. — 1997. — Vol. 74. — № 5. — P. 480–482.
30. Patriquin M. A. *et al.* Addiction pharmacogenetics: a systematic review of the genetic variation of the dopaminergic system // *Psychiatric Genetics*. — 2015. — Vol. 25. — № 5. — P. 181–193.
31. Proulx C. D. *et al.* Reward processing by the lateral habenula in normal and depressive behaviors // *Nature Neuroscience*. — 2014. — Vol. 17. — P. 1146–1152.
32. Schank J. R. *et al.* Dopamine β -hydroxylase knockout mice have alterations in dopamine signaling and are hypersensitive to cocaine // *Neuropsychopharmacology*. — 2006. — Vol. 31. — № 10. — P. 2221–2230.
33. Sinha R. *et al.* Effects of lofexidine on stress-induced and cue-induced craving and opioid abstinence rates: preliminary findings // *Psychopharmacology*. — 2007. — Vol. 190. — № 4. — P. 569–574.
34. Spanagel R. Convergent functional genomics in addiction research - a translational approach to study candidate genes and gene networks // *R. Spanagel // In silico pharmacology*. — 2013. — Vol. 1. — № 1. — P. 1.
35. Stein D. J. Depression, anhedonia, and psychomotor symptoms: the role of dopaminergic neurocircuitry // *CNS Spectrums*. — 2008. — Vol. 13. — № 7. — P. 561–565.
36. Valdman A. V., Zvartau E. E. Systems of reinforcement and drug dependence // *Drug and Alcohol Dependence*. — 1982. — Vol. 10. — № 4. — P. 295–301.
37. Valenta J. P. *et al.* μ -Opioid receptors in the stimulation of mesolimbic dopamine activity by ethanol and morphine in Long-Evans rats: a delayed effect of ethanol // *Psychopharmacology*. — 2013. — Vol. 228. — № 3. — P. 389–400.
38. Vereczkei A. *et al.* Multivariate Analysis of Dopaminergic Gene Variants as Risk Factors of Heroin Dependence // *PLoS ONE*. — 2013. — Vol. 8. — № 6. — P. e66592.
39. Whittton A. E. *et al.* Reward processing dysfunction in major depression, bipolar disorder and schizophrenia // *Current Opinion in Psychiatry*. — 2015. — Vol. 28. — № 1. — P. 7–12.

РЕЗЮМЕ

В. Я. Палаткин, А. О. Кибитов, Е. А. Блохина, Е. М. Крупицкий, Э. Э. Звартау

Стабилизация ремиссии при зависимости от опиоидов: фармакологические и фармакогенетические аспекты

В современной наркологии существует проблема недостаточной эффективности фармакотерапии для стабилизации ремиссии при зависимости от опиоидов. Эффективность существующих фармакотерапевтических подходов к решению этой проблемы различается от пациента к пациенту. Одним из основных лекарственных средств, применяемых в России для стабилизации ремиссии при зависимости от опиоидов, является налтрексон. Основной причиной недостаточной эффективности налтрексона для лечения опиоидной зависимости является проблема комплаенса. Для улучшения эффективности можно использовать три подхода: 1) применение пролонгированных форм налтрексона; 2) комбинация налтрексона с другими фармакологическими препаратами, позволяющими снизить симптомы, приводящие к рецидиву; 3) фармакогенетический анализ, обеспечивающий стратификацию пациентов по эффективности фармакотерапии. Целью обзора является анализ возможностей повышения эффективности фармакологических методов стабилизации ремиссии при зависимости от опиоидов

путем комбинированной фармакотерапии и фармакогенетического анализа для развития персонализированного подхода к фармакотерапии.

Ключевые слова: зависимость от опиоидов, ремиссия, стабилизация ремиссии, налтрексон, гуанафацин, фармакогенетика.

SUMMARY

V. Ya. Palatkin, A. O. Kibitov, E. A. Blokhina, E. M. Krupitsky, E. E. Zvartau

Stabilization of remission in patients with opioid dependence: pharmacological and pharmacogenetic aspects

Modern narcology demonstrates a problem of insufficient effectiveness of pharmacotherapy for stabilization of remission in patients with opioid dependence. Effectiveness of the existing pharmacological approaches to solving this problem varies from patient to patient. In Russia, naltrexone is a

medication mainly used for stabilization of remission in patients with opioid dependence. The main course of inefficient effectiveness of naltrexone in treatment of opioid dependence could be explained by poor compliance. The effectiveness can be improved by three ways: 1) using extended-release formulations of naltrexone; 2) using naltrexone combined with other medications to reduce symptoms resulting in relapse; 3) conducting a pharmacogenetic analysis to provide patients' stratification by the effectiveness of pharmacotherapy. The main objective of this review is to analyze opportunities for improving pharmacological treatment methods in stabilization of remission in patients with opioid dependence using the combined pharmacotherapy and pharmacogenetic analysis in order to develop individualized pharmacological treatment approach.

Key words: opioid dependence, remission, stabilization of remission, naltrexone, guanfacine, pharmacogenetics.

© Коллектив авторов, 2016 г.
УДК 616.85-053.32:616.092.12

**О. В. Гузева, В. И. Гузева, В. В. Гузева,
И. В. Охрим, В. Р. Касумов**

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ДЕТЕЙ С ЭПИЛЕПСИЕЙ (ПСИХОНЕВ- РОЛОГИЧЕСКИЕ И СОЦИАЛЬ- НЫЕ АСПЕКТЫ)

Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

ВВЕДЕНИЕ

По данным ВОЗ, эпилепсия является одним из распространенных неврологических заболеваний: в мире насчитывается более 50 млн человек, страдающих эпилепсией. Около 500 млн родственников и коллег тем или иным образом участвуют в решении проблем больных эпилепсией [12]. В развитых странах ее распространенность колеблется от 1,5 до 18 человек на 1000 населения, а в некоторых развивающихся странах превышает 30 на 1000 населения. Социальная значимость этого заболевания определяется высоким процентом инвалидизации пациентов [1]. По данным мировой статистики, ежегодно регистрируемая заболеваемость эпилепсией составляет в среднем 70 на 100 000 населения.

Детский возраст является важным периодом жизненного цикла человека, в течение которого закладывается фундамент здоровья и общей продолжительности жизни. Подростковый возраст — один из критических периодов в жизни человека.

В этот период формируется много черт, присущих конкретной личности, вырабатываются стереотипы поведения, моральные качества человека, идет социальное становление личности и происходит обретение социальной независимости.

В становлении здоровья человека на разных этапах его развития меняется значение различных факторов. Если в раннем возрасте на здоровье человека большее влияние оказывают биологические факторы, то уже в младшем школьном возрасте возрастает роль социальных факторов (нарушение режима дня, оптимизация учебного процесса, увлечение телевидением и компьютерными играми, курение, прием алкогольных напитков, токсикомания и т. д.). К подростковому возрасту здоровье ребенка в основном становится социально зависимым.

При этом эпилепсия является одним из самых распространенных неврологических заболеваний в детском и подростковом возрасте, занимая третье место в структуре болезней нервной системы.

В настоящее время наблюдение за здоровьем подростков находится на стыке педиатрической и взрослой служб, но при этом ни одна из них не может в полной мере поддержать его в трудный переходный период с учетом всех особенностей социально-психологического функционирования. Социальная поддержка со стороны медиков, родителей, учителей и друзей, а также образовательные программы могут сыграть немаловажную роль в снижении негативного отношения со стороны общества и повышении качества жизни подростков с эпилепсией [9].

В настоящее время многими ведущими отечественными и зарубежными эпилептологами высказывается единая точка зрения о том, что важнейшей задачей оказания помощи больным эпи-