

На правах рукописи

**Палаткин
Владимир Яковлевич**

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОТИВОРЕЦИДИВНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ
СИНДРОМА ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОПИОИДОВ КОМБИНАЦИЕЙ
ГУАНФАЦИНА И НАЛТРЕКСОНА:
КЛИНИЧЕСКИЙ И ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЙ АСПЕКТЫ**

Специальности: 14.01.27 – наркология
14.03.06 – фармакология, клиническая
фармакология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург 2020

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

Кибитов Александр Олегович,

доктор медицинских наук

Звартау Эдвин Эдуардович,

доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Егоров Алексей Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией нейрофизиологии и патологии поведения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт эволюционной физиологии и биохимии имени И.М. Сеченова» Российской академии наук

Андреев Борис Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, клинический фармаколог Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Психиатрическая больница № 1 им. П.П. Кащенко» (СПб ГБУЗ «Психиатрическая больница № 1 им. П.П. Кащенко»)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации

Защита состоится 23 апреля 2020 г. в 12.00 на заседании совета Д 208.093.01 по защите докторских и кандидатских диссертаций на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России (адрес 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д.3).

Автореферат разослан 20 марта 2020 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
кандидат медицинских наук

Яковлева Юлия Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Зависимость от опиоидов является серьезной медицинской и социальной проблемой; число пациентов с синдромом зависимости от опиоидов (СЗО), зарегистрированных наркологическими учреждениями в Российской Федерации (РФ) в 2017 г., составило 177 711 чел. (121.05 на 100 тыс. населения) (Киржанова В.В., 2019). Однако реальное количество больных с СЗО с учетом скрытого контингента и низкой обращаемости за медицинской помощью существенно выше (Кошкина Е.А., 2006).

Среди пациентов с СЗО высока смертность, связанная как с соматическими осложнениями заболевания, инфекционными заболеваниями, включая ВИЧ, так и передозировками опиоидов (Иванец Н.Н. и др., 2008b).

Затраты на лечение пациентов с зависимостью от опиоидов значительны и являются серьезной долей государственных расходов на здравоохранение (Иванец Н.Н. и др., 2008a). Очевидно, что важнейшим условием снижения затрат на лечение является повышение качества медицинской помощи в наркологических медицинских учреждениях (Винникова М.А., Илларионова Ю.В., 2012) и, прежде всего, эффективности стабилизации ремиссии у больных с СЗО.

Терапия опиоидной интоксикации и синдрома отмены опиоидов (СОО) достаточно хорошо разработана (Иванец Н.Н., Винникова М.А., 2008). После купирования СОО наступает постабстинентный период, который характеризуется постепенной стабилизацией соматического состояния и обменных процессов, но на первый план выступает симптоматика патологического влечения к опиоидам (Иванец Н.Н., Винникова М.А., 1999).

Основной задачей терапии зависимости от опиоидов считается достижение максимально длительной и устойчивой ремиссии – периода воздержания от приема опиоидов, когда симптоматика заболевания ослабевает и пациент имеет возможность удовлетворительной жизнедеятельности с восстановлением приемлемого уровня личного и социального функционирования (Винникова М.А., 2013). Однако прекращение употребления опиоидов не означает выздоровления, а стабилизация ремиссии и профилактика рецидивов остается важнейшей и наиболее сложной проблемой терапии зависимости от опиоидов (Илюк Р.Д., Торбан М.Н., 2012; Винникова М.А., 2013). Существует необходимость внедрения в наркологическую практику современных научно обоснованных подходов к лечению наркологических заболеваний (Софронов А.Г. и др., 2017).

Основным лекарственным средством, применяемым в РФ для стабилизации ремиссии при зависимости от опиоидов, является налтрексон – конкурентный антагонист мю-опиоидных рецепторов, блокирующий эйфоригенное действие опиоидов (Kleber H., 2003). Однако низкая приверженность терапии (комплаенс) с приемом пероральной формы налтрексона существенно ограничивает эффективность лечения. Показано, что пероральная лекарственная форма налтрексона является достаточно эффективным средством для стабилизации ремиссии только при

условии контроля комплаенса родственниками больных (Krupitsky E.M. et al., 2004). Пролонгированные лекарственные формы налтрексона (инъекционная – вивитрол и имплантируемая – продетоксон) увеличивают эффективность лечения СЗО в первую очередь за счёт того, что они, в определённой мере, позволяют преодолеть проблему комплаенса в силу отсутствия необходимости при их использовании ежедневного приема препарата и регулярного внешнего контроля такого приема. Однако эффективность противорецидивной терапии СЗО пролонгированными формами налтрексона остается не одинаковой для разных больных, и только 53% больных завершают шестимесячный курс терапии как в случае применения вивитрола, так и продетоксона (Krupitsky E. et al., 2013).

Следует отметить, что согласно данным руководства ВОЗ эффективность противорецидивной терапии пероральной формой налтрексона была показана в довольно ограниченном числе исследований, и процент участников исследований, соблюдающих режим терапии, был очень низким (Крупицкий Е.М. и др., 2017).

Налтрексон не влияет на постабстинентные расстройства, такие как депрессия, тревога, ангедония (Krupitsky E. et al., 2016) и повышенная стрессорная реактивность (Human S. et al., 2009), которые сопровождают актуализацию патологического влечения к опиоидам (Цой-Подосенин М.В., Крупицкий Е.М., 2009) и повышают риск срыва и рецидива заболевания. Поэтому дополнительная фармакотерапия, направленная на снижение влияния этих факторов, в частности агонистами центральных альфа-2 адренорецепторов, такими как клонидин, лофексидин и гуанфацин (Sinha R. et al., 2007; Stein D.J., 2008), может повысить эффективность стабилизации ремиссии у больных с СЗО. Мы предположили, что изучение эффективности противорецидивной фармакотерапии СЗО комбинацией гуанфацина и налтрексона может быть актуальным и перспективным.

Недостаточная и избирательная эффективность стабилизации ремиссии при СЗО может быть обусловлена генетическими различиями между пациентами, что должно быть предметом фармакогенетического анализа – поиска индивидуальных генетических особенностей, приводящих к существенным различиям в терапевтической эффективности фармакологических препаратов и их комбинации (Кибитов А.О., 2015). 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 (Кукес В.Г., Сычев Д.А., 2007). Применение фармакогенетического подхода перед назначением фармакотерапии экономически обосновано, так как обеспечивает возможность оптимизации сроков подбора терапии (Курылев А.А. и др., 2018).

Мы предположили, что эффективность фармакотерапии налтрексоном может зависеть от генетических особенностей индивидуума. Фармакогенетический подход предполагает анализ различий между пациентами в эффективности препарата в зависимости от генетических различий в биологических системах, отвечающих за фармакодинамику и фармакокинетику препарата. Известно, что налтрексон не

метаболизируется цитохромами P450 (Saber-Tehrani A.S., 2011), и в настоящее время нет данных о влиянии генов, контролирующих фармакокинетику налтрексона, на эффективность терапии. Напротив, возможные генетические различия в фармакодинамике могут оказаться критическими в плане эффективности препарата и остаются малоизученными (Кибитов А.О., 2015; Edenberg H.J., Kranzler H.R., 2005).

В целях анализа генетического влияния на фармакодинамику налтрексона в пероральной форме логично проводить выбор генов-кандидатов для формирования генетической панели исследования на основе патогенетического подхода. Патофизиологическим субстратом болезней зависимости от психоактивных веществ (ПАВ) считается генетически обусловленное нарушение нейромедиации дофамина (ДА) в мезокортиколимбических структурах головного мозга – системе подкрепления или награды (Кибитов А.О., Анохина И.П., 2016; Valdmann A, Zvartau E., 1982). Мезокортиколимбическая ДА система является основой системы награды мозга (reward system) – патофизиологического субстрата болезней зависимости от ПАВ. Она считается сложной межсистемной и межфункциональной структурой, ее функция изменяется по мере развития организма, существенно зависит от пола, активно модулируется в процессе социальных отношений (Caldú X., Dreher J.C., 2007) и находится под значительным генетическим контролем (Dreher J.C. et al., 2009). Вероятно, гены и генетические системы, контролирующие работу системы награды и, прежде всего, ДА нейромедиаторную систему, вносят наибольший вклад в этиопатогенез болезней зависимости от ПАВ и формируют генетическую основу наследственной предрасположенности к этим заболеваниям, а также оказывают влияние на фармакодинамику лекарственных средств терапии, направленной на стабилизацию ремиссии (Кибитов А.О., 2015). Кроме того, необходимо изучение генов, кодирующих мишень действия налтрексона – опиоидные рецепторы, генетические варианты которых могут влиять на эффективность фармакотерапии зависимости от опиоидов (Bauer I.E. et al., 2015).

В рамках анализа фармакогенетических аспектов эффективности комбинации препаратов налтрексона и гуанфацина перспективным может быть также изучение полиморфизма гена альфа-2А-адренорецептора (ADRA2A) – фармакологической мишени гуанфацина. Полиморфизм в промотерной области (rs1800544) этого гена может изменять уровень экспрессии гена и имеет связь с импульсивностью, в частности с нарушением внимания и гиперактивностью у подростков (Kiive E. et al., 2010), что важно в контексте комбинированной терапии СЗО.

Выявление влияния генетических вариантов дает возможность персонализации терапевтических подходов на основе фармакогенетической стратификации пациентов с разными уровнями эффективности фармакотерапии (Кибитов А.О., 2016; Mineur Y.S. et al., 2015).

Степень разработанности темы исследования. Первое исследование эффективности применения агониста альфа-2 адренорецепторов лофексидина с целью снижения уровня стресса и профилактики рецидива было проведено Р. Синха (Sinha R. et al., 2007). 18 пациентов с СЗО получали комбинированную терапию

пероральным налтрексоном и лофексидином. К концу 4 недели проекта в группе налтрексона и лофексидина был выявлен более высокий процент удержания в программе без рецидива, а также снижение влечения к употреблению опиоидов по сравнению с группой плацебо (Sinha R. et al., 2007). Несмотря на небольшой размер выборки, полученные данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения агонистов альфа-2 адренорецепторов как потенциальных стресспротективных средств стабилизации ремиссии зависимости от опиоидов.

Сходным по механизму действия с лофексидином и доступным в РФ препаратом является гуанфацин (Эстулик). Можно предположить, что комбинированная терапия гуанфацина с налтрексоном в пероральной форме с учетом влияния полиморфных вариантов генов опиоидной и дофаминовой систем может повысить эффективность противорецидивной фармакотерапии СЗО.

Таким образом, для проверки данной гипотезы важной и актуальной задачей представлялось проведение доказательного сравнительного клинического исследования эффективности пероральной формы налтрексона в комбинации с гуанфацином и без него для стабилизации ремиссии при СЗО с фармакогенетическим анализом. Подобных исследований ранее в РФ и в мире не проводилось.

В связи с вышеуказанным были определены цель и задачи настоящего исследования.

Цель исследования: оценить клиническую эффективность комбинированной терапии гуанфацином и налтрексоном в пероральной лекарственной форме для стабилизации ремиссии при СЗО с учетом влияния полиморфных вариантов генов опиоидной и дофаминовой систем.

Задачи исследования:

1. Изучить эффективность комбинации гуанфацина и налтрексона (пероральная лекарственная форма) при длительном курсовом лечении для стабилизации ремиссии при СЗО.

2. Изучить антистрессорное действие гуанфацина в период ранней ремиссии при СЗО, а также оценить влияние длительного курсового лечения СЗО комбинацией гуанфацина и налтрексона (пероральная лекарственная форма) на выраженность постабстинентных расстройств (депрессия, тревога, влечение к опиоидам, ангедония).

3. Изучить безопасность и переносимость комбинации гуанфацина и налтрексона (пероральная лекарственная форма) по сравнению с плацебо и по сравнению с налтрексоном (пероральная лекарственная форма) при длительном курсовом лечении для стабилизации ремиссии при СЗО.

4. Оценить возможные фармакогенетические ассоциации полиморфизмов генов дофаминовой и опиоидной систем с эффективностью фармакотерапии при сочетанном применении гуанфацина и налтрексона для стабилизации ремиссии у пациентов с СЗО.

Научная новизна. Впервые в двойном слепом рандомизированном плацебо контролируемом исследовании с двойной маскировкой продемонстрирована хорошая

переносимость налтрексона, гуанфацина и их комбинации при их применении в качестве средств стабилизации ремиссии при СЗО. Данная работа является первым исследованием по изучению эффективности комбинации гуанфацина и налтрексона в пероральной лекарственной форме, которое было проведено на большой выборке больных и включало сравнение комбинации налтрексона и гуанфацина с монотерапией и с плацебо. Впервые продемонстрировано, что гуанфацин снижает восприимчивость к стрессу через 18 недель терапии. Выявленный умеренный стресспротективный эффект гуанфацина может быть использован при лечении СЗО для снижения восприимчивости пациентов к стрессорным факторам, а также для уменьшения влечения к употреблению опиоидов.

Впервые проведено исследование эффективности противорецидивной фармакотерапии СЗО комбинацией гуанфацина и налтрексона в пероральной лекарственной форме с применением фармакогенетического подхода. Впервые выявлена ассоциация между определенными полиморфизмами генов дофаминовой и опиоидной систем и удержанием больных в программе лечения. Впервые выявлены совместные ассоциации полиморфизмов генов дофаминовой и опиоидной систем мозга с эффективностью стабилизации ремиссии при терапии гуанфацином и налтрексоном и выявлены фармакогенетические эффекты, как зависящие, так и не зависящие от вида терапии.

Применение широкой генетической панели, включающей гены опиоидной и дофаминовой систем, для комплексного анализа у одних и тех же пациентов является новым подходом в фармакогенетических исследованиях зависимости от опиоидов и эффективности ее фармакотерапии.

Практическая значимость. Научно обоснованы хорошая переносимость и безопасность комбинации гуанфацина и налтрексона в пероральной лекарственной форме при длительном курсовом лечении для стабилизации ремиссии при СЗО, а также выявлено умеренное антистрессорное и антикрейвинговое действие гуанфацина в период ранней ремиссии при СЗО, что позволяет рекомендовать данную комбинацию препаратов к использованию в наркологической практике. Обоснована целесообразность предварительного генетического анализа пациентов с целью выявления категорий пациентов, высокорезистентных по отношению к комбинированной терапии гуанфацином и налтрексоном, что может повысить эффективность стабилизации ремиссии зависимости от опиоидов в стационарных и амбулаторных наркологических учреждениях, специализирующихся на лечении и реабилитации данной категории больных.

Теоретико-методологическая основа работы. Данная работа является многоцентровым, рандомизированным, двойным слепым, плацебо контролируемым клиническим исследованием с использованием фармакогенетического подхода. Методология исследования базируется на принципах доказательной медицины и основных положениях отечественной и зарубежной психиатрии и наркологии.

Объект исследования – больные с синдромом зависимости от опиоидов.

Предмет исследования – эффективность стабилизации ремиссии зависимости от опиоидов комбинацией гуанфацина и налтрексона с учетом влияния полиморфных вариантов генов опиоидной и дофаминовой систем.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Комбинация гуанфацина и налтрексона в пероральной лекарственной форме характеризуется хорошей переносимостью и безопасностью, превосходит плацебо по эффективности в отношении стабилизации ремиссии при СЗО, но сравнима с монотерапией налтрексоном.

2. Гуанфацин оказывает умеренное стресспротективное и антикрейвинговое действие в период ранней ремиссии при СЗО.

3. Существуют фармакогенетические ассоциации определенных полиморфизмов генов дофаминовой и опиоидной систем с эффективностью фармакотерапии гуанфацином и налтрексоном с целью стабилизации ремиссии у больных с СЗО.

Носительство полиморфных вариантов генов ДА системы (дофаминовые рецепторы типов 4 и 2) способствует удержанию в программе терапии, а сочетание полиморфных вариантов генов дофаминовой и опиоидной систем (дофаминовый рецептор типа 4 и μ - опиоидного рецептора) увеличивает риск рецидива зависимости от опиоидов независимо от варианта получаемой терапии.

Полиморфизм DRD4 521(rs1800955) гена дофаминового рецептора типа 4 ассоциирован с удержанием пациентов в программе терапии в группе пациентов, получавших активные препараты. Носительство аллеля А полиморфизма гена μ - опиоидного рецептора, в особенности функционального варианта rs1799971 (A118G), увеличивает риск рецидива зависимости от опиоидов только в группе двойного плацебо.

Генетические полиморфизмы дофаминовой и опиоидной нейромедиаторных систем ассоциированы с эффективностью стабилизации ремиссии у пациентов с СЗО и по результатам фармакогенетического анализа возможно выявление высокорезистентных к терапии гуанфацином и налтрексоном категорий пациентов.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов обеспечена строгим соблюдением принципов доказательной медицины, большим объемом выборки (301 больной), использованием валидированного комплекса клинических, психометрических, биохимических и фармакогенетических методов, а также применением современных методов статистической обработки и анализа данных.

Результаты данного исследования доложены на: конференции «Школа молодых наркологов и аддиктологов регионов России» (Казань, 2009); научной сессии Института фармакологии им. А.В. Вальдмана (Санкт-Петербург, 2010); конференции Санкт-Петербургском обществе фармакологов НИИЭМ РАМН (Санкт-Петербург, 2010); 5-м междисциплинарном российском конгрессе с международным участием «Человек и проблемы зависимостей: Междисциплинарные аспекты»

(Санкт-Петербург, 2011); семинаре для молодых ученых Европейской коллегии по нейропсихофармакологии (ЕСNP) (Ницца, Франция, 2012); Российской конференции с международным участием и школы-семинара молодых ученых (Томск, 2016); XXI ежегодной научной сессии Института фармакологии им. А.В. Вальдмана (Санкт-Петербург, 2017); научно-практической конференции с международным участием «Современная наркология: достижения, проблемы, перспективы развития» (Москва, 2017); 30-м конгрессе Европейской коллегии по нейропсихофармакологии (Париж, Франция, 2017); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Генетика и фармакогенетика психических заболеваний» (Санкт-Петербург, 2019).

Личный вклад автора

Тема диссертации, ее план, основные идеи и содержание разработаны автором самостоятельно на основании литературных данных и результатов собственных исследований. Автором лично сформулированы цель, задачи исследования и рабочие гипотезы, разработана методика исследования и индивидуальные регистрационные карты, осуществлен сбор материала, выполнены обобщение и анализ результатов исследования, научно обоснованы выводы и практические рекомендации. Доля участия автора в сборе и обработке данных составила 85%, в проведении исследований – 80%, в обобщении и анализе результатов – 80%.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 18 печатных работ, 10 из них опубликованы в изданиях, внесенных в перечень изданий ВАК, в которых могут печататься основные научные результаты, содержащиеся в кандидатских диссертациях.

Внедрение результатов в практику. Результаты исследования используются в лечебной практике наркологических учреждений Санкт-Петербурга и Ленинградской области, а также включены в учебные планы тематического усовершенствования и профессиональной переподготовки по специальности «психиатрия-наркология» ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

Структура и объем работы. Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, изложения полученных результатов, их обсуждения, заключения и выводов. Работа изложена на 171 странице и включает в себя 9 таблиц, 6 рисунков и указатель цитированной литературы (38 отечественных и 172 иностранных источников).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Исследованные пациенты. Исследование было проведено на базе Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени И.П. Павлова (ПСПбГМУ им. И.П. Павлова) и Ленинградского областного наркологического диспансера. Из 345 пациентов, отобранных по результатам прескрининга и согласившихся сдать пробу мочи для определения наличия наркотиков, 40 – не соответствовали критериям включения, а 4 – отказались от

участия. В исследование был включен 301 пациент, что позволяет рассматривать выборку как репрезентативную в отношении общей популяции пациентов с зависимостью от опиоидов, обращающихся за наркологической помощью. Все больные, включенные в исследование, подписали форму информированного согласия, одобренную Этическим комитетом ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. На проведение клинического исследования было получено разрешение Министерства здравоохранения Российской Федерации (№322 от 21.08.2006).

Критерии включения в исследование: возраст 18-50 лет; диагноз синдром зависимости от опиоидов по критериям МКБ-10; воздержание от употребления наркотиков в течение 1 недели или более; отрицательный результат теста мочи на содержание наркотиков и отсутствие алкоголя в выдыхаемом воздухе; отсутствие терапии психотропными средствами; способность понять и подписать форму информированного согласия; наличие одного или более близких людей, способных контролировать прием лекарственных средств, а также предоставлять информацию персоналу исследования; постоянное проживание в Санкт-Петербурге или Ленинградской области; наличие телефона для связи; отрицательный результат теста мочи на беременность и согласие на использование надежных методов контрацепции (для женщин детородного возраста); отрицательный результат налоксоновой пробы.

Критерии невключения в исследование: наличие противопоказаний к приему препарата; органическое психическое расстройство, шизофрения, аффективные расстройства, депрессия, биполярные расстройства, деменция, эпилепсия; синдром зависимости от других психоактивных веществ (кроме никотина); обострение неврологических, сердечно-сосудистых, почечных или печеночных заболеваний; открытая форма туберкулеза; болезни, вызванные ВИЧ; отклонения от нормы лабораторных показателей (анемия, нестабильный сахарный диабет, АЛТ/АСТ >3 от верхней границы нормы); ожидание тюремного заключения; участие в другом клиническом исследовании или программе, направленной на лечение опиоидной зависимости.

Критерии досрочного исключения пациентов из исследования: наличие серьезных нежелательных явлений от исследуемого препарата; пропуск более двух последовательных визитов; положительный результат налоксоновой пробы (развитие признаков синдрома отмены опиоидов), симптомы синдрома отмены опиоидов. В случае положительного теста на опиоиды в моче или в случае, если пациенты сообщали об эпизодическом употреблении опиоидов, им проводили налоксоновую пробу. Если результат пробы был отрицательным, данная ситуация расценивалась как срыв, но не рецидив, и проводимое лечение было продолжено.

Методы исследования. Было проведено 24-недельное двойное слепое рандомизированное плацебо контролируемое клиническое исследование с двойной маскировкой в параллельных группах. Пациенты были случайным образом (в соответствии с генератором случайных чисел) рандомизированы в одну из четырех исследуемых групп, получавших препараты *per os*: 1) налтрексон 50 мг/день + гуанфацин 1 мг/день (Н+Г), 2) налтрексон 50 мг/день + плацебо гуанфацина (Н+ГП),

3) плацебо налтрексона + гуанфацин 1 мг/день (НП+Г) или 4) плацебо налтрексона + плацебо гуанфацина (НП+ГП).

Медикаментозную терапию проводили в соответствии с двойным слепым дизайном с двойной маскировкой. Персонал исследования и больные не имели доступа к информации о группе рандомизации. Были приготовлены два типа капсул плацебо, выглядящие идентично капсулам налтрексона и гуанфацина. Во все капсулы налтрексона и плацебо налтрексона было добавлено 50 мг рибофлавина в качестве флуоресцентного маркера для контроля комплаенса.

Перед включением в программу исследования всем пациентам проводили налоксоновую пробу. Во время визита в клинику персонал исследования оценивал наличие симптомов СЗО у больных. Анализ мочи на наличие наркотиков (опиоидов, кокаина, амфетаминов, марихуаны, бензодиазепинов и барбитуратов) с помощью иммунохроматографических экспресс-тестов, а также анализ выдыхаемого воздуха на содержание алкоголя проводили 1 раз в две недели – на каждом визите. Регулярность приема препаратов оценивали тремя способами: 1) путем подсчета количества оставшихся капсул при каждом визите пациента в центр; 2) визуально путем определения наличия рибофлавинового маркера в пробе мочи (O'Malley S.S. et al., 1992); 3) путем опроса родственников пациента о регулярности приема. На каждом визите все пациенты проходили сеансы индивидуального наркологического консультирования длительностью 20-30 минут, которое состояло из двух компонентов: 1 – психосоциальная поддержка и клиническое ведение пациента, 2 – усиление комплаенса, подчеркивание важности приема препаратов.

Клинико-психологическую оценку проводили при помощи батареи международных квантифицированных психометрических инструментов: тест оценки степени риска ВИЧ-инфицирования (ТОСР) (Navaline H.A. et al., 1994); визуальная аналоговая шкала влечения к опиоидам (ВАШ); шкала общей оценки функционирования (Тюрина А.А., 2013); шкала депрессии Бека (Beck A.T. et al., 1961); шкала тревоги Спилбергера (Spielberger C.D. et al., 1976); шкала ангедонии Чапмана (шкала физической и социальной ангедонии (ШФСА)) (Chapman L.J. et al., 1976); шкала восприимчивости к стрессу (ШВС) (Cohen S. et al., 1983).

Безопасность оценивали по наличию, тяжести и связи с исследуемым препаратом нежелательного явления на всех визитах раз в две недели. Переносимость оценивалась по выбыванию пациентов из исследования из-за тяжести нежелательных явлений.

Генетический анализ проводили в лаборатории молекулярной генетики ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» МЗ РФ. ДНК выделяли фенол-хлороформным методом из венозной крови, взятой из кубитальной вены, в объеме 5 мл. Генотипирование проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с электрофоретической детекцией, аллель-специфической ПЦР, анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (PDRF) с использованием эндонуклеаз рестрикции (СИБЭНЗИМ, Россия). Дизайн олигонуклеотидных праймеров был разработан самостоятельно, синтез праймеров проводился ООО

«ДНК-синтез» (Россия). Контроль качества генотипирования проводился путем выборочного случайного анализа 10% проб на секвенаторе GenomeLab GE XP (Beckman Coulter, USA) и уровень ошибок генотипирования не превышал 1%.

Было проведено генотипирование по следующим полиморфизмам: rs1074287 (*OPRM1_1*), rs1799971 (A118G,AsnAsp) (*OPRM1_2*) и rs510769 (интрон I C>T) (*OPRM1_3*) в гене опиоидного рецептора типа мю (*OPRM1*); rs6473797 (C>T) в гене опиоидного рецептора типа каппа (*OPRK1*); rs4680 (Val158Met в экзоне II) гена катехол-орто-метил-трансферазы (*COMT*); экзон III 48 bp VNTR (*DRD4 VNTR*), rs1800955 (5' промотер -521C/T, *DRD4_521*), rs 4646984 (5' UTR 120 bp дупликация, *DRD4_120*) в гене дофаминового рецептора 4 подтипа (*DRD4*); rs 6275 (NcoI, экзон VII (C/T His313His, *DRD2_NcoI*), rs 179732 (5' промотер -141C Ins\Del, *DRD2_141C*), rs 6277 (C957T, *DRD2_957*) в гене дофаминового рецептора 2 подтипа (*DRD2*) и rs1800497 (экзон VIII Lys713Glu, C/T в гене ANKK1 (бывший Taq IA *DRD2*, *DRD2_Taq I*); rs1611115 (-1021 C/T) в гене дофамин-бета-гидроксилазы (*DBH*); экзон III 40 bp VNTR (*DAT_40*) и rs 2702 (C/T 3'UTR экзон XV, *DAT_Msp*) гена переносчика дофамина (*SLC6A3*, *DAT1*), rs 1800544 C-1291G в промотерной области гена альфа-2А-адренорецептора (*ADRA2A*).

Статистические методы. Статистический анализ проводился с использованием пакета статистических программ SPSS (Statistical Package for the Social Sciences SPSS-17) в лаборатории биомедицинской статистики ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. Надежность и контроль правильности ввода данных был обеспечен системой «двойного ввода». Оценки первичных показателей эффективности проводились при помощи анализа выживаемости Каплана-Мейера с лог-ранговым критерием Мантеля–Кокса для группового сравнения (Kaplan E.L., Meier P., 1958). Критерием удержания в программе лечения было отсутствие пропусков двух и более последовательных визитов в исследовательский центр, а также отсутствие рецидива опиоидной зависимости. В качестве вторичных показателей эффективности были выбраны: кумулятивный процент отрицательных результатов анализа мочи на содержание опиоидов в течение 24-недельного периода терапии; рецидив опиоидной зависимости у пациентов, закончивших программу лечения, через 9 и 12 месяцев с момента включения; психометрические показатели. Анализ дихотомических переменных проводился с помощью точного критерия Фишера с моделированием методом Монте-Карло для 3 и более групп. Анализ континуальных переменных проводился по методике многофакторного дисперсионного анализа (MANOVA) с факторами группы терапии и времени визита в качестве независимых переменных. Для анализа изменений порядковых или не имеющих нормальное распределение показателей использовали непараметрический критерий парных сравнений Вилкоксона. Показатели переносимости и безопасности включали все зарегистрированные нежелательные явления (частоту и тяжесть), а также определение уровня ферментов печени на 12-й и 24-й неделе проекта. Размер выборки соответствовал мощности 80%, двухсторонней ошибки первого рода $\alpha=0.025$ и при величине эффекта в 20% или более.

Для проведения генетического анализа независимо от группы терапии по исходам клинического исследования были выделены две подгруппы пациентов: группа «Рецидив» – пациенты, у которых в ходе исследования произошел рецидив зависимости, и группа «Завершившие лечение» – пациенты, которые закончили исследование (программу лечения) без рецидива. Связь исходов и отдельных полиморфных вариантов генов оценивалась как по группам терапии, так и независимо от них.

Для анализа связи отдельных полиморфных вариантов генов и эффективности терапии (частоты рецидива зависимости) использовали точный критерий Фишера (ТКФ) и рассчитывали отношение шансов (OR) или относительный риск (RR) с 95% доверительным интервалом (95%ДИ). Качественные данные представлены в виде частоты и доли (%) соответствующих категорий. Результаты представлены без поправки Бонферрони, так как в исследовании было относительно небольшое число пациентов с отдельными сочетаниями полиморфных вариантов генов и большого числа сравнений. Использование точного критерия Фишера с поправкой Бонферрони приводило к исчезновению всех найденных различий. Использовали более мощную поправку на множественные сравнения – метод Бенджамини–Хохберга (FDR-False Discovery Rate) (Benjamini Y., Hochberg Y., 1995).

Различия в длительности удержания в программе лечения (т.е. в ремиссии) у носителей различных полиморфных вариантов генов и их сочетаний проводили с помощью анализа выживаемости Каплана–Мейера. Значимость различий кривых выживаемости оценивали с помощью лог-рангового критерия и критерия Вилкоксона. Лог-ранговый критерий более чувствителен к различиям в конце кривых выживаемости, а критерий Вилкоксона – к различиям в среднем диапазоне.

Пошаговый регрессионный анализ пропорциональных рисков (модель Кокса) использовался для выявления связи наиболее значимых сочетаний нескольких полиморфных вариантов генов и группы лечения. В процесс построения модели пропорциональных рисков Кокса в качестве ковариат были включены все варианты аллелей и генотипов одиночных генов, сочетаний генотипов по 2 и по 3 гена, а также группа рандомизации, пол и длительность зависимости.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинико-демографические характеристики исследуемой когорты. Средний возраст пациентов составил 28.3 (SD=4.4) года, большинство были мужчины (N=248; 82.4%), средняя продолжительность зависимости 8.2 (4.3) года, количество предыдущих стационарных лечений составило в среднем 4.2 (4.0) раза. Среди 301 пациентов у 146 (49.3%) был выявлен ВИЧ, у 285 (95%) – вирус гепатита С и у 68 (23.1%) – гепатита В. За последние 30 дней по сообщениям пациентов 70 (23.3%) из них употребляли марихуану; 31 (10.3%) – амфетамины; 32 (10.7%) – седативные средства (преимущественно бензодиазепины); ни один из больных не сообщил об употреблении кокаина. Среднее количество потребленного алкоголя составило

10.1±1.12 (M±SE) г/день. Достоверных различий между группами по демографическим и клиническим показателям обнаружено не было.

Показатели приверженности приему пероральных препаратов. Процент содержания рибофлавинового маркера в пробах мочи, собранных на визитах раз в две недели, находился в диапазоне от 75-100%. Эти данные совпадали с результатами, полученными при подсчете количества оставшихся капсул, и информацией, полученной от родственников больных, что свидетельствует о том, пациенты, приходившие на назначенные визиты, регулярно принимали пероральные формы препаратов.

Основной показатель эффективности терапии: удержание в программе терапии без рецидива. К концу шестимесячного курса лечения 20 (26.7%) пациентов группы Н+Г и 15 (19.7%; $p=0.26$ по сравнению с Н+Г) больных группы Н+ГП удерживались в программе без рецидива зависимости по сравнению с 5 (6.7%) группы НП+Г ($p=0.002$ по сравнению с группой Н+Г и $p=0.017$ по сравнению с Н+ГП, точный тест Фишера) и 8 (10.7%) группы двойного плацебо ($p=0.013$ по сравнению с Н+Г группой, точный тест Фишера). Достоверных отличий между группами Н+Г и Н+ГП по удержанию в программе исследования обнаружено не было.

На рисунке 1 представлены кривые выживаемости Каплана–Мейера, отражающие удержание больных в программе лечения (что соответствовало нахождению в состоянии ремиссии). Лог-Ранг тест выявил достоверный эффект проводимой терапии (Лог-Ранг тест =14.1; $df=3$; $p=0.003$). Достоверные различия были выявлены между группами Н+Г и НП+Г (Лог-Ранг тест =8.6; $df=1$; $p=0.003$), Н+Г и НП+ГП (Лог-Ранг тест =4.6; $df=1$; $p=0.0032$), Н+ГП и НП+Г (Лог-Ранг тест =8.7; $df=1$; $p=0.003$) и группами Н+ГП и НП+ГП (Лог-Ранг тест =4.7; $df=1$; $p=0.03$). Статистически значимых различий между группами Н+Г и Н+ГП выявлено не было.

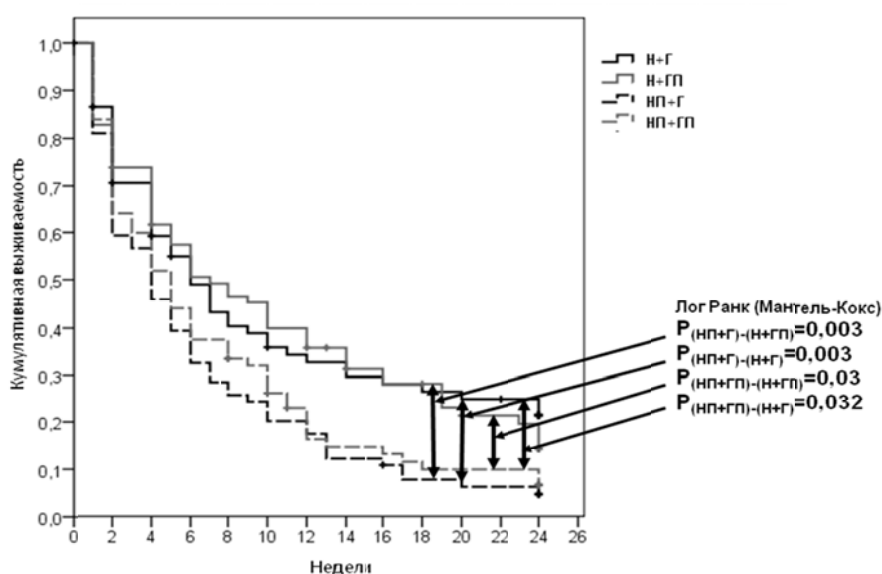


Рисунок 1 – Кривые выживаемости Каплана-Мейера: выбывание из исследования

Среднее время удержания в программе для групп Н+Г и Н+ГП составило 6 недель, для групп НП+Г и НП+ГП – 5 недель. Число участников, прошедших оценку на временных точках через 6, 12, 18 и 24 недели, в группе Н+Г было 38, 27, 23 и 20 соответственно; в группе Н+ГП – 39, 28, 23 и 15; в группе НП+Г – 25, 14, 10 и 5; в группе НП+ГП – 28, 14, 10 и 8.

Вторичные показатели эффективности терапии

Отрицательные результаты анализа мочи на опиоиды. При проведении статистического анализа не сданные пациентами пробы мочи (т.е. пропущенные визиты) рассматривались как опиоид-положительные. Кумулятивная пропорция отрицательных анализов мочи на опиоиды в группе Н+Г составила 367/1064 (35.0%), достоверно превышая данное количество в группе НП+Г 255/1037 (24.6%; OR=1.6; 95%ДИ=1.35-1.765; p<0.001) и НП+ГП 268/1050 (26.9%; OR=1.5; 95%ДИ=1.22-1.76; p<0.001). Кумулятивная пропорция негативных проб мочи на опиоиды в группе Н+ГП была выше, чем в группе НП+ГП (OR=1.5; 95%ДИ=1.22-1.76; p<0.001) и в группе НП+Г (OR=1.6; 95%ДИ=1.33-1.93; p<0.001). Сообщения пациентов об употреблении опиоидов соответствовали результатам анализа мочи.

Оценка эффективности терапии с использованием психометрических шкал

Шкала восприимчивости к стрессу (ШВС) и визуальная аналоговая шкала (ВАШ) влечения к употреблению опиоидов. При включении в исследование участники всех четырех групп имели сходные показатели по ШВС и ВАШ. В ходе исследования было отмечено статистически значимое снижение показателей по обеим данным шкалам. В процессе лечения во всех группах наблюдалось значимое снижение среднего балла по шкале ШВС ($F_{5,1095}=21.2$; p<0.0001; ANOVA для повторных измерений). Тест Тьюки показал, что в группах гуанфацина (Н+Г и НП+Г) показатель ШВС был достоверно ниже, чем в группах плацебо гуанфацина (Н+ГП и НП+ГП) через 18 недель после включения в исследование (16 (SD=5) vs 26 (SD=4))(p=0.01). Показатель ВАШ влечения к употреблению опиоидов также был значимо ниже в группах гуанфацина через 18 (0.3 (SD=0.9) vs 0.9 (SD=0.9)) (p<0.05) после рандомизации (таблица 1).

Таблица 1 – Изменения по Шкале восприимчивости к стрессу (ШВС) и визуальной аналоговой шкале (ВАШ) влечения к употреблению опиоидов в ходе 6 месяцев исследования

Неделя	ШВС		Различия Г<ГП	ВАШ		Различия Г<ГП
	Гуанфацин	Плацебо		Гуанфацин	Плацебо	
0	28 (1)	27 (1)	НД	3.2 (0.3)	3.4 (0.3)	НД
6	19 (1)	21 (1)	НД	1.0 (0.4)	1.3 (0.4)	НД
12	19 (2)	19 (2)	НД	0.9 (0.6)	0.8 (0.6)	НД
18	16 (3)	26 (3)	p=0.01	0.3 (0.8)	0.9 (0.8)	p=0.05
24	14 (3)	17 (3)	НД	0.2 (0.1)	0.9 (0.6)	НД

Примечание – 1) Данные приведены в виде M±(SE); 2) НД – достоверных различий между группами не выявлено.

Депрессия, тревога, ангедония, общее клиническое впечатление и поведение, связанное с риском ВИЧ-инфицирования. Независимо от группы лечения, у всех пациентов, которые продолжали участвовать в исследовании и находились в ремиссии, наблюдалось снижение показателей по всем исследуемым шкалам, при этом статистически значимых межгрупповых различий выявлено не было.

Результаты исследования безопасности и переносимости комбинированной терапии гуанфацином и налтрексоном при длительном курсовом лечении. По данным настоящего исследования комбинированная терапия гуанфацином и налтрексоном была безопасна и хорошо переносилась. Переносимость лекарственных средств оценивалась по выбыванию пациентов из исследования из-за тяжести нежелательных явлений. Нежелательные явления были зарегистрированы только у 4.7% участников. Ни один из участников не отказался от участия в исследовании из-за нежелательных явлений. Наиболее частыми нежелательными явлениями были: головная боль, снижение аппетита, бессонница и головокружение, большинство из них были легкой степени тяжести. Межгрупповых различий по количеству нежелательных явлений не выявлено. Серьезных негативных явлений в течение всего исследования зарегистрировано не было.

Статистически значимых различий в систолическом и диастолическом артериальном давлении не наблюдалось ни в течение периода лечения, ни между группами лечения. Наиболее известные отрицательные эффекты гуанфацина – снижение артериального давления и ортостатическая гипотензия – не наблюдались ни у одного из пациентов.

Результаты фармакогенетического анализа

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. Тестировали как доминантную, так и рецессивную модели: гетерозиготные генотипы объединяли с одним из гомозиготных (доминантным или рецессивным) генотипом для получения максимально больших групп.

Ряд полиморфных аллелей, генотипов и сочетаний генотипов по нескольким генам в рамках двойного слепого исследования ассоциированы с эффективностью терапии в целом, не зависимо от ее вариантов, а некоторые полиморфизмы обнаружили связь с эффективностью терапии в отдельных группах с разными вариантами терапии (плацебо и активные препараты).

Эффекты, не зависящие от вида терапии

Ген дофаминового рецептора DRD4. Выявлен протективный эффект аллеля T локуса DRD4 521(rs1800955): носители аллеля T (генотипы TT и CT) имели достоверно больший шанс завершения программы лечения по сравнению с гомозиготами CC (ТКФ $p=0.039$; Отношение шансов OR(95%ДИ) = 3.7 (1.1-12.7). Анализ выживаемости Каплана–Мейера подтвердил негативную роль генотипа CC и

продемонстрировал статистически значимые аналогичные результаты ($p=0.01$; Лог-ранг критерий).

Ген мю-опиоидного рецептора OPRM1. Выявлен эффект аллеля T локуса rs510769: носители аллеля T (генотипы TT и CT) имели больший риск рецидива зависимости по сравнению с остальными (генотип CC) (ТКФ $p=0.053$).

Выявлен эффект аллеля A локуса rs1799971 (A118G): носители аллеля A (генотипы AA и AG) имели больший риск рецидива зависимости по сравнению с остальными (генотип GG) (ТКФ $p=0.056$).

Пошаговый регрессионный анализ пропорциональных рисков (модель Кокса) влияния всех изученных полиморфизмов и их попарных сочетаний на риск рецидива зависимости выявил: 1) носители аллеля S (количество повторов менее 7) полиморфного локуса DRD4 48bp (генотипы SS+SL) имели повышенный в 3 раза риск рецидива зависимости (HR=3.1 (ДИ95% 1.57-6.18), $p=0.001$) по сравнению с носителями генотипа LL; 2) носители аллеля C полиморфного локуса DRD2 C957T (rs 6277) имели сниженный риск рецидива зависимости (HR=0.6 (ДИ95% 0.34-0.95), $p=0.03$) по сравнению с носителями генотипа TT.

Таблица 2 – Частоты генотипов в группах больных в зависимости от исхода программы

Ген, полиморфизм	Генотипы	Рецидив	Завершили лечение	Точный тест Фишера
		n (%)	n (%)	
Дофаминовый рецептор тип 4, DRD4 521 (rs1800955)	CC	39 (92.9)	3 (7.1)	<i>P=0.039</i>
	TT+CT	106 (77.9)	30 (22.1)	
Опиоидный рецептор тип мю OPRM1 (rs510769)	CC	101 (78.9)	27 (21.1)	<i>P=0.053</i>
	TT+CT	80 (88.9)	10 (11.1)	
Опиоидный рецептор тип мю OPRM1 A118G (rs1799971)	GG	109 (78.4)	30 (21.6)	<i>P=0.056</i>
	AA+AG	82 (88.2)	11 (11.8)	

Сочетания полиморфизмов двух генов. Проводили анализ влияния носительства сочетания генотипов по нескольким полиморфным локусам как внутри одного гена (гаплотипы), так и нескольких генов (2, 3 и т.д.). Эффекта гаплотипов по генам дофаминового рецептора типов 2 (DRD2) и 4 (DRD4), белка-переносчика дофамина (DAT), опиоидного рецептора типа мю (OPRM1) не выявлено. Эффектов сочетаний полиморфных генотипов по трем и более генам не обнаружено, возможно, из-за небольшого объема выборки.

Выявлен эффект сочетаний полиморфизмов по двум генам: среди носителей аллеля C (генотипы CC и CT) по локусу OPRM1 (rs1074287), гомозиготы TT по локусу DRD2NcoI (rs 6275) имели более высокую вероятность завершения программы лечения по сравнению с носителями генотипов CC и CT (p (ТКФ и FDR)=0.046; Отношение шансов OR(95% ДИ) = 2.7(1.05-7.04).

В рамках тестирования доминантной и рецессивных моделей выявлено существенное влияние сочетаний генотипов двух генов у одного пациента на вероятность завершения им программы лечения. Выявлены генетические варианты с разным эффектом.

Генетические варианты, повышающие риск рецидива зависимости от опиоидов (выбывание из программы терапии):

1) DRD4 521 C\T (TT) + DRD2 Nco I (TT), $p=0.026$: 100% носителей этого варианта имели рецидив зависимости;

2) DRD4 521 C\T (TT) + DRD2 -141 C (II), $p=0.011$: риск рецидива выше в 8.7 раза;

3) DRD4 521 C\T (TT) + OPRM1 A118G (rs1799971) (AA), $p=0.011$; риск рецидива выше в 8.6 раза;

4) DRD2 Nco I(TT)+ ADRA2A (CC), $p=0.012$: риск рецидива выше в 3 раза;
DRD2 Nco I(TT) + OPRM1 A118G (rs1799971) (AA), $p=0.02$: риск рецидива выше в 2.5 раза.

Ряд генетических вариантов снижают риск рецидива и способствуют удержанию в программе лечения:

1) DRD4 VNTR (LL) + OPRM1 A118G (rs1799971) (AA), $p=0.051$;

2) DRD2 C957T(TT) + OPRM1 (rs1074287) (CC), $p=0.025$;

3) DRD2 -141C (II) + OPRM1(rs510769) (AA), $p=0.035$;

4) DBH Fau (CC) + OPRM1 (rs1074287) (CC), $p=0.0497$.

Полученные результаты демонстрируют факт того, что независимо от варианта получаемой терапии, имеется ассоциация полиморфизмов генов ДА системы с большей вероятностью удержания пациентов в программе лечения, а сочетания полиморфизмов генов ДА системы и опиоидной системы ассоциированы с повышенным риском рецидива зависимости от опиоидов.

Эффекты, зависящие от вида терапии

Группа налтрексон и гуанфацин (Н+Г). Анализ выживаемости Каплана–Мейера показал, что носители генотипа TT локуса DRD4 521(rs1800955) гена дофаминового рецептора типа 4 в группе пациентов, получавших налтрексон и гуанфацин (Н+Г), достоверно дольше удерживались в программе терапии ($p=0.002$), чем остальные пациенты (генотипы CC и CT).

Группа двойного плацебо (НП+ГП). Выявлен эффект аллеля T локуса rs510769 гена мю-опиоидного рецептора OPRM1: в группе НП+ГП носители аллеля T (генотипы TT и CT) имели большее высокий риск рецидива зависимости по сравнению с остальными (генотип CC) (ТКФ $p=0.016$; Оценка общего отношения шансов Мантеля–Гензеля 2.5 (1.1-5.8) – шанс выше, чем в других группах). При использовании поправки на множественность сравнений FDR или Бонферрони различий нет.

Выявлен эффект аллеля A локуса rs1799971 (A118G): носители аллеля A (генотипы AA и AG) имели больший риск рецидива зависимости по сравнению с остальными (генотип GG) (ТКФ $p=0.008$; Оценка общего отношения шансов

Мантеля–Гензеля OR 2.4(1.1-5.2) – шанс выше, чем в других группах). При использовании поправки на множественность сравнений FDR (Ожидаемая доля ложных отклонений) достоверность различий сохранилась.

Полученные результаты демонстрируют, что существуют эффекты полиморфных вариантов генов, которые связаны с эффективностью терапии в группе активных препаратов (гены ДА системы), другие полиморфизмы (гены опиоидных рецепторов) ассоциированы с эффективностью терапии в группе плацебо.

ВЫВОДЫ

1. Комбинация гуанфацина и налтрексона в пероральной лекарственной форме является более эффективным средством для стабилизации ремиссии при СЗО по сравнению с плацебо, что доказывается более длительным удержанием больных в программе терапии без рецидива и более высоким процентом отрицательных анализов мочи на опиоиды, однако сравнима по эффективности с монотерапией налтрексоном, на что указывает отсутствие значимых отличий между группами Н+Г и Н+ГП по удержанию в программе исследования без рецидива (первичные показатели эффективности).

2. Гуанфацин оказывает умеренное стресспротективное и антикрейвинговое действие в период ранней ремиссии (через 18 недель после включения в исследование) при СЗО, однако длительное курсовое лечение синдрома зависимости от опиоидов комбинацией гуанфацина и налтрексона (пероральная лекарственная форма) не влияет на динамику депрессии, тревоги и ангедонии, выраженность которых постепенно снижалась до нормативных значений во всех группах в ходе лечения.

3. Комбинация гуанфацина и налтрексона в пероральной лекарственной форме характеризуется хорошей переносимостью и безопасностью при терапии с целью стабилизации ремиссии у больных с СЗО. Ни один пациент не отказался от участия в исследовании из-за нежелательных явлений. Нежелательные явления были зарегистрированы только у 4.7% пациентов и наиболее частыми были: головная боль, снижение аппетита, бессонница и головокружение, большинство из них были легкой степени тяжести. Межгрупповых различий по количеству нежелательных явлений выявлено не было.

4. Выявлены фармакогенетические ассоциации определенных полиморфизмов генов дофаминовой и опиоидной систем с эффективностью фармакотерапии гуанфацином и налтрексоном с целью стабилизации ремиссии у больных с СЗО.

а. Независимо от варианта получаемой терапии, носительство полиморфных вариантов генов ДА системы (дофаминовые рецепторы типов 4 и 2) способствует удержанию в программе терапии, а сочетание полиморфных вариантов генов ДА системы и опиоидной системы (дофаминовый рецептор типа 4 и мю-опиоидного рецептора) увеличивает риск рецидива зависимости от опиоидов.

б. Только в группе пациентов, получавших активные препараты гуанфацин и налтрексон, носители генотипа ТТ полиморфного варианта DRD4 521(rs1800955) гена

дофаминового рецептора типа 4 достоверно дольше удерживались в программе терапии, чем остальные пациенты – носители генотипов СС и СТ, что, вероятно, связано с фармакологическими эффектами препаратов, применяемых для стабилизации ремиссии зависимости от опиоидов.

с. Только в группе двойного плацебо носительство аллеля А функционального полиморфизма rs1799971 (A118G) гена мю-опиоидного рецептора увеличивает риск рецидива зависимости от опиоидов, что позволяет предположить связь этого полиморфизма с личностными особенностями пациентов (черты личности, темперамент или характер), возможно, обуславливающими приверженность терапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Назначение гуанфацина может быть рекомендовано в качестве адьювантного средства для снижения восприимчивости к стрессорным факторам у пациентов с СЗО в период ранней ремиссии.

2. Проведение генетического тестирования по полиморфным вариантам генов дофаминовой системы и опиоидных рецепторов до начала комплексной терапии пациентов с СЗО гуанфацином и налтрексоном может быть рекомендовано для выявления потенциально резистентных к лечению лиц. Таким пациентам требуется повышенное внимание врача и дополнительные меры по обеспечению комплаенса.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективным представляется изучение связи полиморфизмов генов дофаминовой и опиоидной систем с эффективностью фармакотерапии, направленной на стабилизацию ремиссии при СЗО в рамках проспективного клинического исследования на большой репрезентативной выборке пациентов, что позволит оценить возможности практического применения предварительного генотипирования как инструмента, позволяющего прогнозировать ответ на фармакотерапию.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи, опубликованные в журналах, определенных перечнем ВАК

1. Палаткин, В.Я. Исследование приверженности терапии при применении пероральной формы налтрексона и гуанфацина для лечения опийной наркомании / В.Я. Палаткин // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2011. – Т. XVIII, № 4. – С. 54-55.

2. Палаткин, В.Я. Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности применения имплантируемой формы налтрексона пролонгированного действия (продетоксона) для профилактики рецидива опийной наркомании / Е.М. Крупицкий, Э.Э. Звартау, Е.А. Блохина [и др.] // Вопросы наркологии. – 2012. – №6. – С. 3-27.

3. Palatkin, V. Naltrexone with or without guanfacine for preventing relapse to opiate addiction in St-Petersburg, Russia / E. Krupitsky, E. Zvartau, E. Blokhina [et al.] / *Drug and Alcohol Dependence*. – 2013. – Т. 132, № 3. – С. 674-680.

4. Палаткин, В.Я. Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности комбинированной терапии налтрексоном и гуанфацином для стабилизации ремиссии при опийной наркомании / Е.М. Крупицкий, Е.А. Блохина, Э.Э. Звартау [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2015. – Т. 115, № 10. – С. 39-46.

5. Палаткин, В.Я. Фармакогенетический анализ влияния генов дофаминовой и опиоидной систем на эффективность комбинированной терапии налтрексоном и гуанфацином больных опиоидной зависимостью / А.О. Кибитов, Е.М. Крупицкий, Е.А. Блохина [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2016. – Т. 116, № 11-2. – С. 36-48.

6. Палаткин, В.Я. Стабилизация ремиссии при зависимости от опиоидов: фармакологические и фармакогенетические аспекты / В.Я. Палаткин, А.О. Кибитов, Е.А. Блохина [и др.] // *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова*. – 2016. – Т. 23, № 4. – С. 6-12.

7. Палаткин, В.Я. Возможности повышения эффективности налтрексона для стабилизации ремиссии при зависимости от опиатов: комбинированная терапия и фармакогенетическая стратификация на основе патогенетического подхода / А.О. Кибитов, В.Я. Палаткин, Е.А. Блохина [и др.] // *Наркология*. – 2017. – №1 (181). – С. 69-81.

8. Палаткин, В.Я. Роль полиморфизма генов дофаминовой и опиоидной систем в эффективности стабилизации ремиссии зависимости от опиоидов комбинированной терапией гуанфацином и налтрексоном / В.Я. Палаткин, В.М. Бродянский, А.О. Кибитов [и др.] // *Вопросы наркологии*. – 2017. – № 6. – С. 98-100.

9. Палаткин, В.Я. Эффективность противорецидивной терапии синдрома зависимости от опиоидов комбинацией гуанфацина и налтрексона: клинический и фармакогенетический аспекты / В.Я. Палаткин // *Наркология*. – 2017. – Т. 16, № 11. – С. 35-46.

10. Палаткин, В.Я. Вариабельность ответа на фармакотерапию налтрексоном и гуанфацином у пациентов синдромом зависимости от опиоидов: фармакогенетический аспект / В.Я. Палаткин, А.О. Кибитов, Е.М. Крупицкий [и др.] // *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. – 2019. – № 4-1. – С. 118-121.

Другие научные публикации

11. Палаткин, В.Я. Исследование эффективности совместного применения налтрексона и гуанфацина для предотвращения рецидива опийной наркомании / В.Я. Палаткин, Е.М. Крупицкий, Э.Э. Звартау // *Сборник тезисов научно-практической конференции молодых ученых в рамках цикла «Бехтеревские чтения»*, Санкт-Петербург, 18 февраля 2014 г. – СПб: Изд. СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2014. – С. 57-58.

12. Палаткин, В.Я. Влияние полиморфизма генов дофаминовой и опиоидной систем на эффективность стабилизации ремиссии при зависимости от опиатов комбинацией налтрексона и гуанфацина: двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое фармакогенетическое исследование / В.Я. Палаткин, Е.А. Блохина, А.О. Кибитов [и др.] // Тезисы доклада на конференции: Биомаркеры в психиатрии: поиски и перспективы, Томск, 12-13 мая 2016 г. – Томск: Изд. Типография «Иван Федоров», 2016. – С. 92-94.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АСТ	– аспартатаминотрансфераза
ВАШ	– визуальная аналоговая шкала
Г	– гуанфацин
ГП	– гуанфацин плацебо
ДА	– дофамин
ДИ	– доверительный интервал
Н	– налтрексон (пероральная форма)
НП	– налтрексон плацебо
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
ПАВ	– психоактивное вещество
РФ	– Российская Федерация
СЗО	– синдром зависимости от опиоидов
СОО	– синдром отмены опиоидов
ТКФ	– точный критерий Фишера
ТОСР	– тест оценки степени риска
ШВС	– шкала восприимчивости к стрессу
ADRA2A	– ген альфа-2А-адренорецептора
COMT	– фермент катехол-орто-метил-трансфераза
DAT	– трансмембранный белок-переносчик дофамина
DBH	– фермент дофамин-бета-гидроксилаза
DRD2	– дофаминовые рецепторы подтипа 2
DRD4	– дофаминовые рецепторы подтипа 4
М	– среднее значение
OPRM1	– мю-опиодный рецептор подтип 1
OPRK1	– каппа-опиодный рецептор подтип 1
OR	– отношение шансов
SE	– стандартная ошибка
SD	– стандартное отклонение