

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский
университет имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Палаткин Владимир Яковлевич

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ СТАБИЛИЗАЦИИ РЕМИССИИ
ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОПИОИДОВ КОМБИНАЦИЕЙ
ГУАНФАЦИНА И НАЛТРЕКСОНА:
КЛИНИЧЕСКИЙ И ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЙ АСПЕКТЫ**

14.01.27 – наркология

14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
доктор медицинских наук, профессор
Кибитов Александр Олегович
доктор медицинских наук, профессор
Звартау Эдвин Эдуардович

Санкт-Петербург – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. КЛИНИЧЕСКИЕ И МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СИНДРОМА ЗАВИСИМОСТИ, ВЫЗВАННОГО УПОТРЕБЛЕНИЕМ ОПИОИДОВ (обзор литературы).....	16
1.1 Эпидемиология распространенности зависимости от опиоидов в Российской Федерации.....	16
1.2 Синдром зависимости, вызванный употреблением опиоидов: лечение и постабстинентные расстройства.....	17
1.3 Стабилизации ремиссии у больных с синдромом зависимости от опиоидов различными фармакологическими методами	19
1.3.1 Применение агонистов опиоидных рецепторов	20
1.3.2 Применение агонистов-антагонистов опиоидных рецепторов	22
1.3.3 Применение антагонистов опиоидных рецепторов	23
1.3.3.1 Стабилизация ремиссии зависимости от опиоидов с использованием пероральной формы антагониста опиоидных рецепторов налтрексона	24
1.3.3.2 Стабилизация ремиссии зависимости от опиоидов с использованием депо-форм антагониста опиоидных рецепторов налтрексона	29
1.3.3.3 Стабилизация ремиссии зависимости от опиоидов с использованием комбинации пероральной формы налтрексона с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина	32
1.3.3.4 Стабилизация ремиссии зависимости от опиоидов с использованием комбинации пероральной формы налтрексона с пресинаптическими альфа-2-адреномиметиками.....	35
1.4 Анализ эффективности стабилизации ремиссий зависимости от опиоидов с учетом фармакогенетических подходов.....	39

1.4.1 Фармакогенетические аспекты стабилизации ремиссии у пациентов с зависимостью от психоактивных веществ.....	40
1.4.2 Генетическое разнообразие, или генетический полиморфизм, и его роль в развитии зависимости от опиоидов	45
1.4.3 Перспективы фармакогенетического анализа	58
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	61
2.1 Общая характеристика исследования	61
2.2 Набор пациентов в исследование	67
2.2.1 Критерии включения в исследование	67
2.2.2 Критерии невключения в исследование	67
2.2.3 Критерии досрочного исключения участников из исследования.	68
2.2.4 Распределение участников по исследуемым группам	68
2.3 Обзор процедур исследования.....	69
2.3.1 Налтрексон в пероральной форме и пероральное плацебо налтрексона.....	69
2.3.2 Пероральная форма гуанфацина и пероральное плацебо гуанфацина.....	70
2.3.3 Дизайн исследования с двойным ослеплением	70
2.3.4 Сеансы индивидуального наркологического консультирования	71
2.3.5 Показатели приверженности приему пероральных препаратов ...	72
2.3.6 Клинико-психологические методы исследования.....	73
2.3.7 Вспомогательные формы и методы исследования.....	76
2.4 Методы генетического исследования	76
2.5 Обработка данных и методы статистического анализа	77
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОРЕЦИДИВНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ СИНДРОМА ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОПИОИДОВ КОМБИНАЦИЕЙ ГУАНФАЦИНА И НАЛТРЕКСОНА.....	80
3.1 Клинико-демографические характеристики исследуемой когорты.....	80

3.2	Приверженность приему фармакотерапии и ее показатели	82
3.3	Основной показатель эффективности терапии: удержание в программе без рецидива	82
3.4	Вторичные показатели эффективности терапии	83
3.4.1	Отрицательные результаты анализа мочи на опиоиды.....	83
3.4.2	Катамнестическая оценка частоты рецидивов.....	84
3.4.3	Оценка эффективности терапии с использованием психометрических шкал.....	85
3.5	Результаты исследования безопасности и переносимости комбинированной терапии гуанфацином и налтрексоном стабилизации ремиссии зависимости от опиоидов	86
3.6	Результаты фармакогенетического анализа	87
3.6.1	Эффекты, не зависящие от вида терапии	87
3.6.2	Эффекты, зависящие от вида терапии	93
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ	97
	ВЫВОДЫ	109
	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	111
	ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	112
	СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	113
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	115
	ПРИЛОЖЕНИЕ А (справочное). Шкала влечения к опиатам	139
	ПРИЛОЖЕНИЕ Б (справочное). Индекс тяжести зависимости	140
	ПРИЛОЖЕНИЕ В (справочное). Тест оценки степени риска	148
	ПРИЛОЖЕНИЕ Г (справочное). Шкала общей оценки функционирования	157
	ПРИЛОЖЕНИЕ Д (справочное). Интервью для динамической оценки ангедонии (шкала Фергюсона)	159
	ПРИЛОЖЕНИЕ Е (справочное). Шкала депрессии Бека	161
	ПРИЛОЖЕНИЕ Ж (справочное). Шкала тревоги Спилбергера	163
	ПРИЛОЖЕНИЕ З (справочное). Шкала ангедонии Чапмана	165
	ПРИЛОЖЕНИЕ И (справочное). Шкала восприимчивости к стрессу	169

ВВЕДЕНИЕ

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. и др., 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 остаются важнейшей и наиболее сложной проблемой терапии зависимости от опиоидов (Илюк Р.Д. и др., 2012; Винникова М.А., 2013).

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. В работах Е.М. Крупицкого с соавт. показано, что налтрексон в пероральной лекарственной форме является достаточно эффективным средством для стабилизации ремиссии только при условии контроля комплаенса родственниками больных (Krupitsky E.M. et al., 2004). Лекарственные формы налтрексона пролонгированного действия (имплантируемая – продетоксон и инъекционная – вивитрол) влияют на эффективность лечения СЗО, в первую очередь увеличивая её 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 (Martin-Soelch C., 2009; Proulx C.D. et al., 2014;

Heshmati M., Russo S.J., 2015; Whitton A.E. et al., 2015; Krupitsky E. et al., 2016) и повышенная стрессорная реактивность (Hyman S. et al., 2009), которые сопровождают актуализацию патологического влечения к опиоидам (Цой-Подосенин М.В. и др., 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. и др., 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. Патологическим 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; Valdman A., Zvartau E., 1982). Мезокортиколимбическая ДА система является основой системы награды мозга (reward system) – патологического 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 (Caldu 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). Разумно рассматривать полиморфизмы генов ДА и опиоидной систем в комплексе (Spanagel R., 2013).

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 R. Sinha с соавт. в 2007 году. 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.

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 нейрорепроductive средств. Учитывая то, что подобных исследований с использованием фармакогенетического подхода ранее не выполнялось, можно предположить, что использование фармакогенетического анализа будет полезным для выявления пациентов, которые будут потенциально лучше отвечать на определенные виды фармакотерапии зависимости от опиоидов.

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 применении их 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, а также 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. 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 (дофаминового рецептора типа 4 и мю-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 мю-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.

Апробация результатов исследования

Достоверность полученных результатов была обеспечена соблюдением всех принципов доказательной медицины, большой выборкой (301 пациент), применением валидированного комплекса психометрических, клинических,

биохимических и фармакогенетических методов, а также использованием современных статистических методов обработки данных.

Результаты исследования были доложены и обсуждены на: научной конференции «Школа молодых наркологов и аддиктологов регионов России» (Казань, 2009); научной сессии Института фармакологии им. А.В. Вальдмана (Санкт-Петербург, 2010); конференции в 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 (ECNP) (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); на научно-практической конференции с международным участием «Современная наркология: достижения, проблемы, перспективы развития» (Москва, 2017); на 30-м конгрессе Европейской коллегии по нейропсихофармакологии (Париж, Франция, 2017); на 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 работ, из них 10 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, в том числе 8 статей в журналах, входящих в Scopus.

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 диссертации

Диссертация изложена на 171 странице печатного текста и состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованных источников, 9 приложений. Работа иллюстрирована 9 таблицами и 6 рисунками. Библиографический указатель включает 210 источников, из них 38 – на русском языке и 172 – зарубежные публикации.

ГЛАВА 1
КЛИНИЧЕСКИЕ И МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
СИНДРОМА ЗАВИСИМОСТИ,
ВЫЗВАННОГО УПОТРЕБЛЕНИЕМ ОПИОИДОВ
(обзор литературы)

1.1 Эпидемиология распространенности зависимости от опиоидов
в Российской Федерации

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 число больных с СЗО с учетом скрытого контингента и низкой обращаемости за медицинской помощью существенно выше (Кошкина Е.А., 2006).

В РФ подавляющее большинство больных, употребляющих ПАВ, составляют люди, употребляющие опиоиды (Кошкина Е.А., 2006), чаще всего опиоиды употребляют инъекционно (Dehne K.L. et al., 1999; Rhodes T. et al., 1999; Neimer R. et al., 2007), в результате чего зависимость от опиоидов является серьезной угрозой для здоровья населения. Среди больных с СЗО очень велика смертность, которая может быть отягощена как соматическими осложнениями, так и с инфекционными болезнями, включая ВИЧ-инфекцию, а также передозировки опиоидами (Иванец Н.Н. и др., 2008b).

По оценкам Н.Н. Иванца с соавторов, затраты на оказание лечения больным с зависимостью от опиоидов очень велики и составляют достаточно серьезную долю государственных затрат на здравоохранение (Иванец Н.Н. и др., 2008a). Можно сказать, что одним из главных условий снижения расходов на лечение является улучшение оказания качественной наркологической медицинской

помощи (Винникова М.А., Илларионова Ю.В., 2012) и самое главное – повышение эффективности стабилизации ремиссии у больных с синдромом зависимости от опиоидов.

Кроме того, существуют данные, что эффективное лечение зависимости от опиоидов помогает улучшить приверженность к антиретровирусной терапии среди ВИЧ-положительных людей, уменьшить возможность рискованного поведения, связанного с распространением ВИЧ-инфекции, и оказывает положительное влияние на физическое состояние пациентов с СЗО (Metzger D.S., 1998; Krupitsky E.M., 2004; 2006a; 2006b; Kruse G.R. et al., 2009; Rhodes T., Sarang A., 2012).

Таким образом, главной задачей лечения зависимости от опиоидов является формирование максимально устойчивой и длительной ремиссии – периода, когда больной воздерживается от употребления опиоидов, проходят симптомы зависимости, и пациент может иметь удовлетворительную жизнедеятельность с восстановлением достаточного уровня личного и социального функционирования (Винникова М.А., 2013). Отказ от употребления опиоидов не является выздоровлением больного, а стабилизация ремиссии и профилактика рецидивов являются очень важной и наиболее трудной проблемой лечения СЗО (Илюк Р.Д. и др., 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), в том числе стабилизации ремиссии СЗО.

1.2 Синдром зависимости, вызванный употреблением опиоидов: лечение и постабстинентные расстройства

Синдром зависимости от опиоидов – заболевание, вызванное патологическим влечением к употреблению препаратов опия или его синтетических производных в нарастающих количествах, с дальнейшим возникновением абстинентных расстройств после завершения их употребления.

Выделяют две составляющие в формировании СЗО: физическая и психическая зависимости. Симптоматика физической зависимости сокращается в результате купирования синдрома отмены опиоидов и в дальнейшем полностью проходит. Для психической зависимости от опиоидов, как указано в работах Ю.П. Сиволапа с соавт., «характерна длительная персистенция», которая остается в постабстинентном периоде (Сиволап Ю.П., Савченков В.А., 2005), а также может сохраняться во время ремиссии (Иванец Н.Н., Винникова М.А., 2002).

Зависимость от опиоидов является хроническим рецидивирующим заболеванием, в лечении которого выделяют такие основные этапы, как дезинтоксикационно-стабилизационный и реабилитационно-противорецидивный.

Лечение интоксикации опиоидами и синдрома отмены опиоидов (СОО) довольно хорошо разработано (Иванец Н.Н., Винникова М.А., 2008). Дезинтоксикационную терапию применяют для купирования синдрома отмены опиоидов, в рамках которой больному оказывают как медицинскую помощь, так и проводят фармакотерапевтические мероприятия, направленные на устранение психосоматических расстройств. Важными целями данного этапа являются: лечение возможных осложнений, формирование отказа от употребления опиоидов и установки на изменение поведения у больного с СЗО, что в дальнейшем должно стать основой реабилитации. Синдром отмены, вызванный употреблением опиоидов, в наркологической практике купируется использованием всех классов психотропных средств, таких как транквилизаторы, антидепрессанты, нормотимики, нейролептики и ноотропы.

Как только синдром отмены опиоидов купирован, наступает постабстинентный период, для которого характерна постепенная стабилизация соматического состояния больного и его обменных процессов (Винникова М.А., 2001). Реабилитационные мероприятия направлены на устранение постабстинентных расстройств и формирование ремиссии.

Выделяют полную и частичную ремиссии. Для полной ремиссии период отказа от употребления опиоидов должен быть не меньше 6 месяцев, а также должно наблюдаться существенное снижение симптомов патологического

влечения, восстановление психической и социальной деятельности. Частичная ремиссия характеризуется отказом от употребления опиоидов и может быть любой по продолжительности с появляющимся с определенной периодичностью или сохраняющимся влечением к опиоидам, появлением отсроченного синдрома отмены опиоидов, беспричинными расстройствами настроения, нарушением сна, трудоспособности, повышенной чувствительностью к психотравмирующим факторам (Винникова М.А., 2013). Данные расстройства могут оказывать влияние на актуализацию патологического влечения, что в дальнейшем может привести к срывам, возвращению к употреблению опиоидов и в итоге – к рецидиву данного заболевания (Винникова М.А., 2001).

Существуют два основных направления фармакологической коррекции постабстинентных расстройств в стабилизации ремиссии: средства, влияющие на снижение уровня патологического влечения к опиоидам, и средства, влияющие на предупреждение ранних срывов и стабилизацию ремиссии (Крупницкий Е.М. и др., 2009).

1.3 Стабилизация ремиссии у больных с синдромом зависимости от опиоидов различными фармакологическими методами

Основными направлениями длительной фармакотерапии СЗО являются: терапия агонистами опиоидных рецепторов, терапия агонистами-антагонистами опиоидных рецепторов и терапия антагонистами опиоидных рецепторов (Lobmaier P., et al., 2010). Также существуют методы терапии, не связанные с воздействием на опиоидные рецепторы. Поскольку Федеральным законом № 3 от 08.01.98 «О наркотических средствах и психотропных веществах» лечение наркомании наркотическими средствами запрещено (ст. 31, п. 6), то фармакотерапия зависимости от опиоидов агонистами и агонистами-антагонистами на территории РФ неприменима.

1.3.1 Применение агонистов опиоидных рецепторов

Использование агонистов опиоидных рецепторов заключается в применении полных и частичных (парциальных) агонистов мю-опиоидных рецепторов для повышения качества жизни и улучшения физического здоровья больного. Прекращение использования запрещенных опиоидов и повышение качества жизни больного являются главными целями лечения агонистами опиоидных рецепторов (Dole V.P., Nyswander M.E., 1976; Hoffman J.A., Moolchan E.T., 1994). При данном лечении лекарственные препараты, используемые для лечения СОО и снижения тяги к опиоидам, должны иметь эффекты, схожие с опиоидами. Также они должны снижать эффекты опиоидов, соединяясь с опиоидными рецепторами головного мозга, обладать длительным периодом действия, хорошо переноситься пациентами. Способ приема этих препаратов должен быть *per os* в виде растворов или таблеток.

Исследования с использованием метадона для лечения пациентов с синдромом зависимости от опиоидов впервые были проведены в 1965 году V. Dole и M. Nyswander (Dole V.P., Nyswander M.E., 1965).

Метадон и лево-альфа-ацетилметадил относятся к полным агонистам мю-опиоидных рецепторов.

Метадон – первый синтетический опиоид, используемый для лечения СЗО. Биодоступность метадона достаточно высока и может достигать до 80% при всасывании из желудочно-кишечного тракта. Диапазон полувыведения метадона составляет от 24 до 36 часов. За счет своих качеств метадон надежно купирует симптомы СОО и снижает тягу к опиоидам при его приеме один раз в день. Доктор С. Shah et al. в своих исследованиях показал, что метадон является малотоксичным лекарственным средством и это позволяет использовать его у пациентов пожилого возраста (Shah C. et al., 1996), а также в педиатрической практике (Tobias J.D. et al., 1990). По результатам исследований группы ученых было показано, что метадон не оказывает тератогенного воздействия на плод,

поэтому он может быть использован во время беременности (Chang G. et al., 1992; Dawe S. et al., 1992; Jarvis M.A., Schnoll S.H., 1994).

Применение метадона оказывает влияние на регулярность использования запрещенных наркотических средств (частота употребления снижается), снижает рискованное поведение, приводящее к ВИЧ-инфицированию, влияет на снижение нелегальной и криминальной деятельности пациентов, принимающих метадон, и на повышение уровня их социального функционирования. Кроме того, снижается риск заражения такими заболеваниями, как хронический вирусный гепатит В и С, туберкулез и сифилис, что может повлиять на снижение смертности среди больных с СЗО (Ball J.C., Corty E., 1988; Weber R. et al., 1990).

Однако существуют недостатки применения метадона:

- самое главное, это может приводить к формированию зависимости, что в дальнейшем может провоцировать развитие синдрома отмены и привести к развитию метадоновых психозов (Guthrie S.K., 1990; Ternes J.W., O'Brien C.P., 1990);

- необходимость ежедневного приема метадона может отрицательно влиять на комплаенс и приверженность программе лечения;

- использование метадона в больших дозировках или в сочетании с седативными лекарственными веществами или алкоголем может привести к передозировке и летальному исходу;

- такие группы препаратов, как бензодиазепины, антидепрессанты, антиконвульсанты, АРВТ и антибиотики, не рекомендуют использовать совместно с метадоном в связи с влиянием на их метаболизм.

Лево-альфа-ацетилметадол (ЛААМ) является синтетическим опиоидом, который имеет сходные свойства (фармакологические и химические) с метадоном. ЛААМ может снижать проявления СОО на 48-72 часа, так как показывает более длительное время полувыведения по сравнению с метадоном. Поэтому его можно использовать 3 раза в неделю (Freedman R.R., Czertko G., 1981). Эффективность ЛААМ схожа с эффективностью метадона по таким показателям, как снижение употребления запрещенных ПАВ и риска заражения

ВИЧ-инфекцией (Rawson R.A. et al., 1998). ЛААМ, так же как метадон, обладает нежелательными явлениями, но оказывает меньший седативный эффект и может назначаться пациентам, которым метадон не подходит.

1.3.2 Применение агонистов-антагонистов опиоидных рецепторов

Одним из современных синтетических опиоидных анальгетиков, относящихся к парциальным агонистам-антагонистам опиоидных рецепторов, является бупренорфин. Он сочетает в себе свойства парциального агониста мю-опиоидных рецепторов и антагониста капа-опиоидных рецепторов. В зависимости от дозы бупренорфин оказывает разные эффекты: выраженный антагонистический эффект он оказывает в малых дозах, а агонистический – в больших. Бупренорфин обладает близкими к другим опиоидам эффектами и перекрестной толерантностью к ним (Bickel W.K. et al, 1988). Бупренорфин применяют для лечения синдрома зависимости от опиоидов с 1996 года. За счет своих уникальных фармакологических свойств он хорошо подходит для лечения больных в амбулаторных условиях. При сравнении бупренорфина с полными агонистами мю-опиоидных рецепторов можно отметить, что побочных эффектов у бупренорфина гораздо меньше, особенно связанных со способностью вызывать зависимость, седативный эффект, угнетение дыхания и передозировку. Пациент может принимать бупренорфин один раз в 2-3 дня, так как данный препарат обладает более длительным периодом полувыведения из организма (от 24 до 72 часов), что влияет на более редкое посещение пациентом наркологической клиники (Johnson R.E. et al., 1995; O'Connor P.G. et al., 1998).

Злоупотребление и, как следствие, формирование в дальнейшем зависимости является основным недостатком бупренорфина. Если сравнивать аддиктивный потенциал бупренорфина и метадона, то у бупренорфина он ниже, что является преимуществом в выборе препарата. Создание комбинированного

препарата Субоксон стало одним из способов профилактики использования нелегального инъекционного бупренорфина.

Препарат Субоксон содержит четыре части бупренорфина и одну часть налоксона, антагониста мю-опиоидных рецепторов. Вероятность злоупотребления этим препаратом достаточно низкая, так как в случае инъекционного введения измельченной и растворенной таблетки субоксона происходит развитие преципитированного синдрома отмены опиоидов.

Изобретение лекарственных форм длительного (пролонгированного) действия повысило комплаенс и, следовательно, положительно повлияло на эффективность фармакотерапии зависимости от опиоидов. Имплантируемая форма бупренорфина (Пробуфин) является одним из таких препаратов (компания производитель Titan Pharmaceuticals). Имплантация пробуфина (подкожно) обеспечивает терапевтическую концентрацию бупренорфина в течение 6 месяцев. Это существенно влияет на повышение комплаенса и снижает вероятность злоупотребления опиоидами (White J. et al., 2009).

1.3.3 Применение антагонистов опиоидных рецепторов

Антагонисты опиоидных рецепторов селективно конкурируют за опиоидные рецепторы, блокируют их и предотвращают связывание с рецепторами агонистов опиоидных рецепторов. Если взаимодействие агонистов с опиоидными рецепторами произошло раньше, то антагонисты опиоидных рецепторов вытесняют их, что приводит к возникновению опиоидного абстинентного синдрома (ОАС).

В настоящее время выделяют следующие группы опиоидных рецепторов, на которые воздействуют антагонисты опиоидных рецепторов: мю-, каппа- и дельта-. Наибольшее сродство у антагонистов опиоидных рецепторов к мю-рецепторам, а менее выраженное – к каппа- и дельта-рецепторам. Антагонисты

опиоидных рецепторов обладают структурным сходством с морфином и другими алкалоидами опия и относятся к производным фенантрена. После поступления антагонистов опиоидных рецепторов в организм происходит препятствие возникновения подкрепляющего действия опиоидных агонистов, это происходит благодаря конкурентному взаимодействию с рецепторами (Kleber H., 2007). Рецепторная блокада антагонистами опиоидных рецепторов делает напрасным употребление опиоидов и не допускает развития рецидива зависимости от опиоидов.

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). В настоящее время в РФ зарегистрированы три лекарственных формы блокаторов опиоидных рецепторов на основе налтрексона: капсулы для приема внутрь, порошок для приготовления суспензии для внутримышечного введения и таблетка для имплантации в подкожно жировую клетчатку. Основные различия между данными лекарственными формами: различный путь введения и длительность их действия. Капсула налтрексона принимается перорально и ежедневно, порошок налтрексона для приготовления суспензии вводится внутримышечно и ежемесячно, а таблетка налтрексона для имплантации один раз в три месяца.

1.3.3.1 Стабилизация ремиссии зависимости от опиоидов с использованием пероральной формы антагониста опиоидных рецепторов налтрексона

Налтрексон является основным лекарственным средством, применяемым в РФ для стабилизации ремиссии при СЗО. Налтрексон в пероральной форме оказывает полное антагонистическое действие на опиоидные рецепторы и не оказывает влияния на внутреннюю агонистическую активность. Налтрексон

характеризуется достаточной эффективностью после перорального приема, однако его энтеральная биодоступность составляет не более 40%. Максимальная степень связывания налтрексона с транспортными белками крови составляет 20%. Налтрексон метаболизируется в печени, в результате чего образуется фармакологически активный 6-β-налтрексон. В неизмененном виде из организма человека выводится с мочой до 1% налтрексона. При приеме 1 капсулы налтрексона (50 мг) продолжительность полужизни налтрексона в плазме крови составляет 4-6 часов, но несмотря на это антагонистическое действие на опиоидные рецепторы и блокирующий эффект сохраняется 24 часа (Judson V.A. et al., 1981). После приема 1 капсулы налтрексона его уровень достигает своего пикового повышения в плазме крови до 9 нг/мл и может сохраняться в течение часа, а затем в течение суток уровень налтрексона снижается практически до нуля (Dean R.L., 2005). Некоторые исследователи считают, что необходимая концентрация налтрексона в плазме крови для блокирования 25 мг героина при в/в введении составляет 2 нг/мл, однако есть данные, что концентрации 1 нг/мл также достаточно (Dunbar J.L. et al., 2006). Исходя из этих данных, эффективность лечения налтрексоном в пероральной форме будет зависеть от соблюдения пациентом режима приема препарата (препарат необходимо принимать ежедневно). Основная проблема, ограничивающая эффективность налтрексона в пероральной форме, – низкая приверженность терапии и высокий риск рецидива после прекращения приема налтрексона (Rounsaville B.J., 1995), соблюдение режима является самым значимым аспектом этого метода лечения (ООН, Современные методы лечения наркомании: обзор фактических данных, 2003). В обзоре ученых Т.К. Tucker и А.Ж. Ritter были проанализированы результаты 11 исследований, направленных на изучение эффективности применения перорального налтрексона, где была отмечена достаточно низкая приверженность пациентов к проводимой терапии. Так, в четырех исследованиях, от общего числа включенных пациентов, лечение начали от 3% до 49% участников; в пяти других исследованиях от 23% до 58% участников выбыли в течение первой недели, а в остальных четырех исследованиях от 39% до 74% участников прекратили лечение

к концу второй недели (Tucker T.K., Ritter A.J., 2000). В то же время имеются данные, что у пациентов с высоким уровнем мотивации на лечение эффективность терапии налтрексоном может быть достаточно высокой. В рамках другого исследования шестимесячный курс налтрексоновой терапии успешно завершили 61% руководящих работников коммерческих структур и 74% врачей (Washton A.M., 1984). В нескольких исследованиях, проведенных в США, терапия налтрексоном была эффективна в сочетании с материальным подкреплением (Preston K.L., 1999). Согласно данным обзора исследований налтрексона Киршмеира и соавторов имеющиеся результаты исследований не позволяют прийти к окончательному заключению относительно целесообразности поддерживающего лечения налтрексоном, однако полученные данные свидетельствуют о том, что этот терапевтический подход приемлем для пациентов с твердой установкой на лечение (Kirchmayer U. et al., 2002).

Одно из первых относительно небольшое пилотное двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование налтрексона в пероральной форме для лечения СЗО было проведено Е.М. Крупицким в конце 1990-х годов (Крупицкий Е.М. и др., 2011, 2012; Krupitsky E.M. et al., 2004). В то время в РФ наблюдался быстрый рост распространения ВИЧ и эпидемия опиоидной зависимости. Лечение опиоидной зависимости заключалось в купировании абстинентного синдрома и в последующей реабилитации, направленной на воздержание от употребления ПАВ, при этом процент рецидивов был очень высок (Анохина И.П., 2013). Учитывая сложившуюся ситуацию с высоким количеством рецидивов, налтрексон мог стать достаточно эффективным средством фармакотерапии СЗО, поскольку больные, страдающие героиновой зависимостью, в большинстве своем – люди молодые, проживающие с родителями, которые чаще всего инициировали лечение и могли ежедневно контролировать прием лекарств. Кроме того, употребление других наркотиков больными с героиновой зависимостью в то время встречалось редко. Таким образом, налтрексон представлялся перспективным противорецидивным средством при СЗО (Крупицкий Е.М. и др., 2011, 2017).

Исследование оценивало эффективность налтрексона для предотвращения рецидивов у больных с зависимостью от опиоидов, а также его влияние на снижение риска распространения ВИЧ (Крупницкий Е.М. и др., 2011). 81 больному было предложено участие в программе терапии, 62 человека согласились участвовать, из них 52 соответствовали критериям включения и были рандомизированы (Крупницкий Е.М. и др., 2011, 2017). Таким образом, можно сказать, что выборка была репрезентативной и адекватно представляла общую популяцию больных с СЗО. Пятьдесят два больных с диагнозом СЗО, прошедшие детоксикацию в наркологических стационарах Санкт-Петербурга или Ленинградской области и подписавшие форму информированного согласия (средний возраст больных $22 \pm 2,5$ года), были случайным образом распределены в две группы для прохождения месячного курса лечения. В одной группе участники ($n=27$) получали капсулы налтрексона в дозе 50 мг/день и проходили сеансы индивидуального консультирования раз в две недели; во второй (контрольная, группа сравнения, $n=25$) сеансы индивидуального консультирования сочетались с приемом идентично выглядящих капсул плацебо (Крупницкий Е.М. и др., 2011, 2017). В соответствии с протоколом исследования близкий родственник (родитель или супруг/супруга), проживающий совместно с участником, должен был ежедневно контролировать прием препарата. Соблюдение режима терапии оценивали по наличию рибофлавинового маркера в моче. Психометрическое обследование проводили раз в две недели с более детальной оценкой через 3 и 6 месяцев после включения в проект. Статистически значимые различия между группами по количеству верифицированных рецидивов и удержанию в программе наблюдались с первого месяца и сохранялись на протяжении всего проекта. К концу 24 недели терапии 12 (44,4%) из 27 больных группы налтрексона воздерживались от регулярного употребления героина по сравнению с 4 (16%) больными из 25 в группе плацебо ($p \leq 0,05$). К концу 6 месяца среди больных, оставшихся в исследовании, приверженность приему исследуемого препарата была достаточно высока (85-95%), возможно, вследствие контроля со стороны родственников (Крупницкий Е.М. и др., 2011, 2017). Среди участников,

удерживавшихся в программе лечения, наблюдалось уменьшение выраженности постабстинентных расстройств, в частности постепенное уменьшение влечения к опиоидам, симптомов тревоги, депрессии, ангедонии, а также общее улучшение жизнедеятельности. При этом значимых различий в динамике вышеперечисленных психометрических показателей между группами не выявлено. Следует отметить, что в группе налтрексона процент больных, удерживающихся в программе лечения, был существенно выше, а значит, и число больных с положительной динамикой психометрических показателей в этой группе было также выше (Крупницкий Е.М. и др., 2011, 2017).

Данное исследование продемонстрировало, что в РФ существуют социально-экономические и культурологические особенности, определяющие более высокий уровень комплаенса с приемом налтрексона по сравнению с США (Крупницкий Е.М. и др., 2011, 2017; Cornish J.W. et al., 1997; Krupitsky E.M. et al., 2004; Jarvis V.P., 2017). Так как на момент исследования инъекционный путь распространения ВИЧ в России являлся основным, то использование налтрексона представлялось целесообразным не только для улучшения результатов лечения СЗО, но и как один из способов снижения распространения ВИЧ-инфекции.

Таким образом, первое российское исследование продемонстрировало преимущества налтрексона в пероральной форме перед плацебо. Ограничением данной работы являлось сравнительно небольшое число участников. Кроме того, оставалась проблема приверженности терапии налтрексоном в пероральной форме и весьма умеренная эффективность, а также отсутствие эффекта данного препарата на такие проявления постабстинентного синдрома, как влечение к употреблению опиоидов, депрессия, тревога, ангедония (Крупницкий Е.М. и др., 2011, 2017). Существующие проблемы применения налтрексона в пероральной форме для стабилизации ремиссии СЗО требовали дальнейшего изучения и проведения новых исследований для их решения.

1.3.3.2 Стабилизация ремиссии зависимости от опиоидов с использованием депо-форм антагониста опиоидных рецепторов налтрексона

Один из вариантов решения проблемы низкого комплаенса с приемом налтрексона в пероральной форме – использование пролонгированных лекарственных форм данного препарата (Крупницкий Е.М., Блохина Е.А., 2010). Преимуществом является то, что их не надо использовать ежедневно. Для стабилизации ремиссии СЗО в настоящее время в РФ используют зарегистрированную пролонгированную лекарственную форму налтрексона в виде таблетки для имплантации (Продетоксон). Имплантация таблетки производится подкожно, в основном в подкожно жировую клетчатку передней брюшной стенки. Таблетка состоит из двух компонентов: налтрексона в дозе 1000 мг и для предупреждения воспаления в месте имплантации триамцинолона. После того, как проведена подкожная имплантация налтрексона в дозе 1000 мг терапевтическая концентрация налтрексона и его метаболита 6-β-налтрексола сохраняется до трех месяцев. Налтрексон на 98% метаболизируется в печени с образованием активных метаболитов, в том числе и 6-β-налтрексола. Налтрексон и его метаболиты выводятся из организма преимущественно с мочой и желчью. Длительное использование имплантируемой формы налтрексона не вызывает повышение толерантности и не формирует зависимость.

На основании результатов клинического исследования имплантируемой формы налтрексона пролонгированного действия (Продетоксон) можно сказать, что она более эффективна по сравнению с налтрексоном в пероральной форме и плацебо имплантатом для предотвращения рецидива зависимости от опиоидов (Krupitsky E.M. et al., 2012). В данное исследование были включены 306 участников с диагнозом синдром зависимости от опиоидов. Все участники перед включением в исследование прошли детоксикацию, подписали форму информированного согласия и были рандомизированы в три группы (по 102 пациента в каждой): 1) налтрексон-имплантат (1000 мг, три имплантации с

интервалом 2 месяца) + пероральное плацебо ежедневно; 2) плацебо-имплантат + пероральный налтрексон в дозе 50 мг/сут.; 3) группа двойного плацебо. Все участники исследования получали сеансы наркологического консультирования 1 раз в две недели на протяжении всех 6 месяцев исследования. Медикаментозная терапия проводилась в соответствии с двойным слепым дизайном с двойной маскировкой. На каждом визите (1 раз в 2 недели) проводился анализ мочи на содержание наркотиков, а также психометрические оценки (клинические и психологические). Анализ полученных данных показал, что имплантация налтрексона достаточно хорошо переносится; был получен достоверно более высокий процент удержания пациентов, получавших имплантируемую форму налтрексона (53%) по сравнению с налтрексоном в пероральной форме (16%) и плацебо (11%). Однако существует ряд ограничений, связанных с опасностью развития раневой инфекции и косметического дефекта, возможностью самостоятельного удаления имплантата. Кроме того, у некоторых пациентов (около 10%) действие препарата длится менее заявленных 2 месяцев (Krupitsky E.M. et al., 2012). Возможность развития данных осложнений у пациента не делают имплантируемую форму налтрексона идеальным препаратом для стабилизации ремиссии. Следует также упомянуть широкое использование в коммерческой наркологии официально незарегистрированных и не прошедших клинические испытания имплантатов из других стран (Крупницкий Е.М., Блохина Е.А., 2010).

Инъекционная форма налтрексона длительного высвобождения (Вивитрол) применяется для внутримышечного введения и рассчитана на поддержание терапевтической концентрации препарата в плазме крови в течение четырех недель после однократной инъекции. Один флакон содержит 380 мг налтрексона в виде микросфер. Выход налтрексона из микросфер полилатид-ко-гликолида *in vitro* происходит в три последовательных этапа: 1-й – высвобождение с поверхности микросфер (в первые 24 часа с момента инъекции); 2-й – этап гидратации (1 неделя после инъекции); 3-й – этап длительного высвобождения (2-4 недели) (Крупницкий Е.М., Блохина Е.А., 2010). Этапное высвобождение позволяет поддерживать относительно постоянную концентрацию налтрексона в

плазме и избежать пиковых подъемов, характерных для пероральной формы. Полимер, являющийся основой микросфер (полилактид-ко-гликолид), разрушается с образованием лактидных и гликолидных мономеров, которые метаболизируются и выводятся из организма в виде диоксида углерода и воды. Стах и AUC налтрексона и его основного метаболита 6-β-налтрексола в плазме крови пропорциональны введенной дозе препарата Вивитрол. Общая экспозиция налтрексона после однократного введения 380 мг препарата Вивитрол в 3-4 раза выше по сравнению с его приемом внутрь в количестве 50 мг в течение 28 дней. После первой инъекции равновесная концентрация достигалась к концу междозового интервала. После повторного введения наблюдается минимальная кумуляция налтрексона и 6-β-налтрексола в крови (<15%). Налтрексон слабо связывается с белками плазмы крови *in vitro* (21%). Налтрексон подвергается активному метаболизму в организме. Основным метаболитом 6-β-налтрексола является цитозольным ферментом – дигидродиолдегидрогеназой. Ферменты системы цитохрома P450 не участвуют в метаболизме препарата. Другими метаболитами являются 2-гидрокси-3-метокси-налтрексон и 2-гидрокси-3-метокси-6-β-налтрексон. Налтрексон и его метаболиты образуют конъюгаты с глюкурономидом. При внутримышечном введении препарата Вивитрол по сравнению с пероральным приемом образуется значительно меньше 6-β-налтрексола, что вызвано сниженным пресистемным метаболизмом в печени. Налтрексон и его метаболиты выводятся в основном с мочой, причем в неизмененном виде выводится минимальное количество препарата. T_{1/2} налтрексона составляет 5-10 дней и зависит от деградации полимера, T_{1/2} 6-β-налтрексола – тоже 5-10 дней.

Инъекционная депо-форма налтрексона характеризуется простотой применения и лишена ограничений, которые продемонстрировал налтрексон в имплантируемой форме. Результаты проведенного в РФ исследования эффективности инъекционной депо-формы налтрексона для лечения зависимости от опиоидов показали, что значительно большая часть больных завершили программу лечения в группе Вивитрола (n=67; 53%) в сравнении с группой плацебо (n=47;

38%; $p=0,017$) (Krupitsky E. et al., 2011). Однако, несмотря на хорошую эффективность Вивитрола, многие пациенты прерывают лечение после нескольких или даже одной инъекции в связи с обострением синдрома патологического влечения (Палаткин В.Я. и др., 2018). Еще одним недостатком применения Вивитрола является достаточно высокая цена препарата. Следует упомянуть о возможности развития специфических для инъекционной формы налтрексона побочных эффектов – реакции тканей в месте введения препарата (уплотнение, покраснение, болезненность) (Krupitsky E. et al., 2011).

Учитывая то, что эффективность противорецидивной терапии пролонгами налтрексона имеет высокую межиндивидуальную вариабельность и только половина больных завершают шестимесячный курс лечения (Крупницкий Е.М. и др., 2014; Krupitsky E.M. et al., 2012), а также то, что налтрексон не оказывает влияния на такие симптомы постабстинентного синдрома, как депрессия, тревога и ангедония (Krupitsky E.M et al., 2016), очевидно, что постабстинентный синдром нередко становится причиной прекращения терапии и рецидива заболевания (Крупницкий Е.М. и др., 2011, 2017). Однако существуют лекарственные средства, такие, например, как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и агонисты альфа-2 адренорецепторов, которые способны уменьшать проявления постабстинентного синдрома.

1.3.3.3 Стабилизация ремиссии зависимости от опиоидов с использованием комбинации пероральной формы налтрексона с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина

Ранее в клинических исследованиях было показано, что симптомы постабстинентного синдрома становятся причиной прекращения приема перорального налтрексона, что приводит к срыву больного и в итоге рецидиву зависимости от опиоидов (Крупницкий Е.М. и др., 2011, 2017). Антидепрессанты

могут уменьшить выраженность постабстинентных расстройств и, таким образом, улучшить комплаенс, а следовательно, и результаты терапии налтрексоном. Так, в рандомизированном исследовании, проведенном М.А. Landabaso et al., флуоксетин был использован как дополнительное средство фармакотерапии для больных с СЗО, получающих лечение налтрексоном в пероральной лекарственной форме в течение 12 месяцев (Landabaso M.A. et al., 1998). 112 больных с зависимостью от опиоидов были случайным образом распределены в две группы: 1) флуоксетин в течение 6 месяцев + налтрексон в течение 12 месяцев; 2) группа, получающая терапию только налтрексоном в течение 12 месяцев. Было показано, что в группе флуоксетин + налтрексон по сравнению с группой налтрексона удержание в программе лечения было значимо выше как через 6 месяцев лечения, так и через 12 (Landabaso M.A. et al., 1998). Ограничением данной работы было отсутствие плацебо контроля. В более позднем исследовании, проведенном Е.М. Крупицким с соавт. (2002), селективный ингибитор обратного захвата серотонина циталопрам уменьшал симптомы постабстинентных расстройств, такие как ангедония и депрессия, однако не предотвращал рецидив зависимости от героина (Крупицкий Е.М. и др., 2011, 2017).

Позднее теми же авторами было проведено двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности комбинации налтрексона и антидепрессанта флуоксетина в сравнении с каждым из этих препаратов в отдельности и с плацебо (Крупицкий Е.М. и др., 2011, 2012, 2017; Krupitsky E.M. et al., 2006b). В него было включено 280 больных с диагнозом синдром зависимости от героина, прошедших детоксикацию в наркологических стационарах Санкт-Петербурга и области. Участники подписали форму информированного согласия и были рандомизированы в одну из четырех групп в соответствии с двойным слепым дизайном исследования с двойной маскировкой. В течение 6 месяцев больным было предложено пройти сеансы индивидуального консультирования и получать медикаментозную терапию в зависимости от группы рандомизации (по 70 человек в каждой): Налтрексон (Н, 50 мг в сутки) + Флуоксетин (Ф, 20 мг в сутки); Налтрексон + Флуоксетин

плацебо (ФП); Налтрексон плацебо (НП) + Флуоксетин; и Налтрексон плацебо + Флуоксетин плацебо (Крупницкий Е.М. и др., 2011, 2017). Основным показателем эффективности терапии был выбран рецидив синдрома зависимости от опиоидов. В соответствии с протоколом исследования на каждом визите (1 раз в 2 недели) проводили скрининг мочи на наличие ПАВ, краткую оценку с использованием квантифицированных психометрических шкал, а также определение комплаенса с приемом налтрексона по наличию рибофлавинового маркера в моче. Углубленную психометрическую оценку проводили через 3 и 6 месяцев после включения в исследование (Крупницкий Е.М. и др., 2011, 2017; Krupitsky E.M. et al., 2006b). 414 больным было предложено участие в проекте, 343 согласились и из них 280 соответствовали критериям и были рандомизированы. К концу 24 недели исследования 43% больных из группы Н+Ф продолжали лечение и оставались в ремиссии по сравнению с 36% в группе Н+ФП, 21% в группе НП+Ф и 10% в группе НП+ФП. Анализ кривых выживаемости Каплана–Мейера показал, что процент больных, удерживающихся в программе лечения к концу шестого месяца, был значимо выше в группах, получавших пероральный налтрексон (Н+Ф и Н+ФП), по сравнению с группами НП+ФП ($p=0,001$) и НП+Ф ($p=0,01$) (Крупницкий Е.М. и др., 2011, 2017). Результаты, полученные в группе флуоксетина (НП+Ф), значимо не отличались от результатов группы двойного плацебо (НП+ФП), группа Н+Ф также значимо не отличалась от группы Н+ФП ($p=0,2$). Однако у женщин, получавших налтрексон и флуоксетин (Н+Ф), эффективность терапии (доля больных, находящихся в ремиссии) была более высокой (60%) по сравнению с женщинами из группы налтрексона и плацебо флуоксетина (32%), причем различия между этими группами были близки к статистически значимым ($p=0,08$). Вероятно, это связано с тем, что при включении в исследование у женской части когорты отмечались более высокие уровни постабстинентных расстройств (тревоги, депрессии и влечения к употреблению опиоидов) по сравнению с мужчинами (Крупницкий Е.М. и др., 2011, 2017; Krupitsky E.M. et al., 2006b).

Таким образом, в данном исследовании была подтверждена эффективность налтрексона по сравнению с плацебо для предотвращения рецидива у больных с СЗО. Кроме того, комбинация налтрексона и флуоксетина или монотерапия налтрексоном были более эффективны, чем монотерапия флуоксетином. Следует отметить тенденцию к большей эффективности комбинации налтрексона и флуоксетина по сравнению с монотерапией налтрексоном у женщин (Крупницкий Е.М. и др., 2011, 2017; Krupitsky E.M. et al., 2006b). В целом, однако, антидепрессанты не оказывали значимого влияния на улучшение результатов лечения налтрексоном. Вместе с тем пероральная форма налтрексона, как сама по себе, так и в комбинации с флуоксетином, хорошо переносилась и не вызывала серьезных побочных эффектов.

1.3.3.4 Стабилизация ремиссии зависимости от опиоидов с использованием комбинации пероральной формы налтрексона с пресинаптическими альфа-2-адреномиметиками

Низкий комплаенс с приемом налтрексона в пероральной лекарственной форме является главной проблемой его недостаточной эффективности в стабилизации ремиссии СЗО. Причинами проблем с комплаенсом могут быть как развитие постабстинентных расстройств, так и воздействие стрессовых факторов (Sinha R. et al., 2001; Hyman S. et al., 2009). Еще одной важной причиной низкой приверженности терапии налтрексона в пероральной лекарственной форме может быть повышенная импульсивность, характерная для больных с СЗО, которая может повлиять на усиление влечения к употреблению опиоидов и в дальнейшем спровоцировать рецидив зависимости. Так как налтрексон не оказывает влияния на постабстинентный синдром и не обладает стресспротективным действием, улучшить результат лечения может дополнительная фармакотерапия, направленная на снижение влияния факторов, способствующих рецидиву

зависимости. Агонисты центральных альфа-2-адренорецепторов, такие как клонидин, лофексидин и гуанфацин, широко применяются для купирования синдрома отмены опиоидов (Gish E.C. et al., 2010; Lobmaier P. et al., 2010). Препараты данной группы стимулируют пресинаптические альфа-2-адренорецепторы и снижают выделение норадреналина в синаптическую щель. Этот эффект может лежать в основе терапевтического действия не только в острой фазе абстинентного синдрома, но и в постабстинентном периоде.

Известно, что стресс усугубляет влечение к употреблению наркотиков и, следовательно, способствует рецидиву зависимости (Human S. et al., 2009). Более того, в работе S. Human et al. (2009) было показано, что больные, страдающие зависимостью от опиоидов, испытывают более высокий уровень стресса по сравнению со здоровыми добровольцами и отличаются плохой адаптацией к стрессовым факторам (Human S. et al., 2009). Первое исследование эффективности применения агониста альфа-2-адренорецепторов лофексидина с целью снижения уровня стресса и профилактики рецидива было проведено R. Sinha (Sinha R. et al., 2007; Палаткин В.Я., 2017). Перед рандомизацией 18 больных с СЗО в течение 4 недель получали комбинированную терапию пероральным налтрексоном и лофексидином. Далее они были распределены в одну из двух исследуемых групп: налтрексон (50 мг/сут) + лофексидин (4,8 мг/сут) или налтрексон (50 мг/сут) + плацебо, период терапии составлял 4 недели. 10 больных приняли участие в однократном тестировании в условиях лаборатории, где оценивали их реакцию на стресс, а также влечение к употреблению наркотиков в ответ на предъявление ассоциированных стимулов. 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; Палаткин В.Я., 2017). В лабораторных условиях больные из группы налтрексон + лофексидин значительно меньше реагировали на стрессовые стимулы и стимулы, ассоциированные с употреблением наркотиков, по сравнению с больными из группы налтрексон + 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 при стабилизации ремиссии и профилактики рецидива при СЗО.

Полученные результаты явились поводом для проведения последующего клинического исследования использования агониста альфа-2-адренергических рецепторов с целью профилактики рецидива зависимости от опиоидов.

В РФ было проведено исследование комбинированного применения налтрексона и гуанфацина (пресинаптического адреномиметика, который зарегистрирован в России и близок по механизму действия к лофексидину) для стабилизации ремиссии у больных с синдромом зависимости от опиоидов. Целью данного исследования было определение эффективности и безопасности использования комбинации налтрексона и гуанфацина для лечения зависимости от опиоидов.

Гуанфацин (Эстулик) является агонистом альфа-2-адренорецепторов центрального действия. По механизму действия он схож с клонидином и лофексидином, которые одобрены для лечения СОО в США и Великобритании. Главным преимуществом гуанфацина перед клонидином является меньшее количество побочных эффектов, а также он в меньшей степени вызывает гипотензию и седацию. Данное лекарственное средство оказывает влияние на центральные альфа-2-адренорецепторы и за счет этого уменьшает импульсацию по симпатическим волокнам вегетативной нервной системы от сосудодвигательного центра к сердцу и сосудам. Гуанфацин влияет на снижение сердечного выброса, систолического и диастолического АД, уменьшает ОПСС и, незначительно, ЧСС. Уменьшает активность ренина в плазме крови. Гуанфацин влияет на стимуляцию секреция соматотропного гормона при использовании однократной дозы 2 и 4 мг (при продолжительном применении такого эффекта не наблюдается). Также данный препарат имеет анальгезирующие и седативные свойства и оказывает тормозное влияние на соматовегетативные проявления опиоидной и алкогольной абстиненции. Гуанфацин обладает высокой биодоступностью (примерно 80%) и хорошо всасывается из ЖКТ. После приема

гуанфацина Стах в плазме крови достигается в течение 1-4 часов (в среднем 2,6 ч), а равновесная концентрация в крови – в течение 4 дней. Метаболизация гуанфацина происходит в печени. Объем распределения – 6,3 л/кг. У больных с нормальной функцией почек $T_{1/2}$ составляет в среднем 17 часов (от 10 до 30 ч), у больных более молодого возраста $T_{1/2}$ может составлять 13-14 часов. Примерно 40% препарата выводится в неизменном виде с мочой.

Гуанфацин используют в качестве фармакокоррекции при синдроме дефицита внимания и гиперактивности у детей и подростков с тяжелой импульсивностью и агрессией (Muir V.J., Perry C.M., 2010; Bukstein O.G., Head J., 2012). В связи с этим можно предположить, что применение препаратов из группы альфа-2-адреноблокаторов в раннем постабстинентном периоде может способствовать снижению импульсивности и тем самым препятствовать рецидиву СЗО.

Гуанфацин как блокатор норадренергической активности центрального действия может оказать положительное действие на лечение синдрома отмены, вызванного употреблением опиоидов, а также для купирования протрагированного абстинентного синдрома, вызванного, в частности, повышенной активностью адренергической системы, которая проявляется периодически возникающими симптомами синдрома отмены опиоидов на протяжении первых 6 месяцев после прекращения приема опиатов. Подобная повышенная адренергическая чувствительность не только не подавляется налтрексоном, но даже может обостряться при его приеме и проявляется в виде чрезмерных реакций в ответ на стрессирующие факторы, индукции тяги к наркотикам и, как следствие, подверженности рецидивам употребления наркотиков. Применение гуанфацина должно позволить снизить чувствительность к стрессирующим факторам, оказывающим влияние на влечение к употреблению опиоидов, и может повлиять на снижение частоты рецидивов при комбинированном лечении гуанфацином и налтрексоном СЗО.

Впервые будет изучена эффективность использования комбинированного лечения гуанфацином и налтрексоном для предупреждения рецидива СЗО.

Действие каждого из препаратов может дополнять друг друга: прием налтрексона исключает использование опиоидов, а гуанфацин уменьшает проявления стресса, выраженность тревоги и стресс-индуцированной тяги, характерных для периода после детоксикации, и таким образом повышает приверженность лечению.

Данное исследование является первым в РФ, которое изучает эффективность и длительность фармакотерапии зависимости от опиоидов. Его результаты могут способствовать утверждению использования гуанфацина в РФ, что может стать значительным дополнением к имеющимся способам лечения зависимости от опиоидов.

При отсутствии поддерживающего лечения агонистами опиоидных рецепторов в РФ и высокого уровня рецидивов после стандартного лечения, результаты исследования эффективности и безопасности гуанфацина в комбинации с налтрексоном для предупреждения рецидива зависимости от опиоидов представляют новую важную информацию о длительном курсовом лечении синдрома зависимости от опиоидов. Она может быть полезной для руководителей российского здравоохранения и клиницистов в отношении терапии зависимости от опиоидов.

1.4 Анализ эффективности стабилизации ремиссии синдрома зависимости от опиоидов с учетом фармакогенетических подходов

Недостаточная и избирательная эффективность стабилизации ремиссии зависимости от опиоидов, возможно, обусловлена генетическими различиями между больными, что является непосредственным показанием к фармакогенетическому анализу. Фармакогенетический анализ – это поиск индивидуальных генетических особенностей больного, которые могут приводить к значительным различиям в терапевтической эффективности фармакологических препаратов и их комбинаций.

Высокая значимость и актуальность фармакогенетических исследований обусловлены большими перспективами развития эффективной персонализированной фармакотерапии на основе генетического тестирования пациентов, которое активно внедряется в клиническую практику и становится рутинным методом лабораторной диагностики (Кукес В.Г. и др., 2007). Существование в популяции различных вариантов структуры генов (полиморфизмов или полиморфных локусов) – это феномен генетического полиморфизма, который считается генетической основой индивидуальной подверженности мультифакториальным и полигенным болезням наследственного предрасположения, в том числе заболеваниям зависимости от ПАВ (Кибитов А.О., 2015; Buhler K.M. et al., 2015).

В целях анализа генетического влияния на эффективность налтрексона выбор генов-кандидатов целесообразно проводить на основе патогенетического подхода. В первую очередь требуется изучить гены, кодирующие мишень препарата – опиоидные рецепторы, генетические варианты которых могут оказывать влияние на эффективность фармакотерапии болезней зависимости от ПАВ в целом и опиоидов в частности (Bauer I.E. et al., 2015; Patriquin M.A. et al. 2015).

1.4.1 Фармакогенетические аспекты стабилизации ремиссии у пациентов с зависимостью от психоактивных веществ

Наркотическая зависимость – это широкий термин, использующийся для описания поведения, направленного на поиск ПАВ и связанного с неспособностью прекратить его употребление; постепенно потребление ПАВ повышается с появлением толерантности, что приводит к ухудшению физического и психического состояния. Такой широкий спектр расстройств, вероятно, обусловлен относительно большим числом генетических детерминант,

что еще более осложняет генетические исследования, дизайн которых подразумевает выявление так называемых генов «предрасположенности» и вариантов генов, связанных с «приверженностью» наркотической зависимости. Рассматриваются несколько современных возможностей применения фармакогенетики в наркологическом лечении с использованием относительно недавно появившихся видов успешной фармакотерапии. Чтобы понять генетическую связь с ответом на фармакотерапию, необходимо получить представление о нейробиологических субстратах наркотиков, вызывающих эйфорию, зависимость, сенситизацию (в отличие от фармакологической толерантности) и синдром отмены как ключевых компонентов зависимости.

Поиск эффективной фармакотерапии может стать проще при определении эндофенотипа с использованием фармакогенетики.

Алкогольная зависимость – это первая зависимость, в которой было выявлено влияние генетики. Ранние исследования этой зависимости доказали ее распространение в семьях с генетической предрасположенностью. Влияние генетики на развитие алкогольной зависимости вначале основывалось на исследованиях положительного семейного анамнеза алкоголизма (Goldman D. et al., 2005) и адаптационных функций (Cloninger C.R., 1981). Исследования показали, что субъекты, не страдающие алкогольной зависимостью, подвергающиеся риску развития алкоголизма на основе семейного анамнеза, значительно отличаются по ряду физиологических параметров от тех, кто не подвержен риску, еще более подчеркивая основополагающую роль генетики при данном заболевании (Gianoulakis C. et al., 1996). Изучение генетических связей среди гомогенных популяций полностью поддерживает генетическую основу (Lappalainen J. et al., 1998; Long J.C. et al., 1998).

Налтрексон начали использовать в качестве средства фармакотерапии алкогольной зависимости, основываясь на данных преคลินิกеских исследований, которые указывали на то, что антагонисты опиоидных рецепторов подавляют тягу к алкоголю (Lee M.C. et al., 1988). Терапевтические эффекты налтрексона у людей с алкогольной зависимостью могут рассматриваться в качестве «модели

компенсации эндорфина». Эта рабочая теория показывает, что у зависимых от алкоголя субъектов изначально отмечается относительная недостаточность эндогенных опиоидов на фоне стресса (алкоголь помогает временно восстановить их уровень), высвобождение бета-эндорфина пойдет на убыль после прекращения употребления алкоголя (Volpicelli J.R. et al., 1986, 1992; Kreek M.J., 1996). В отличие от этого, налтрексон является длительно действующим препаратом, поэтому при условии регулярного приема он будет поддерживать высвобождение бета-эндорфина на уровне, типичном для людей без алкогольной зависимости. Опиоидная система тесно связана с допаминергическими лимбическими механизмами (Wise R.A. et al., 2004), участвующими в мотивационном влечении или стимулировании (привлекательности) сигналов, связанных с алкоголем (Robinson T.E., Berridge K.C., 1993), поэтому такое повышенное высвобождение бета-эндорфина будет опосредованно действовать на допаминергические системы, играющие роль при всех зависимостях.

Большинство исследований с хорошим дизайном показывают, что налтрексон в тандеме с психотерапией/вспомогательной терапией эффективен при лечении алкоголизма (Volpicelli J.R., et al., 1992; O'Brien C.P., 2005; Srisurapanont M., Jarusuraisin N., 2005; Anton R.F. et al., 2006). Полученные данные дают основания полагать, что терапевтическое воздействие налтрексона связано с тремя механизмами: 1) снижением эйфории при употреблении алкоголя (Swift R.M. et al., 1994; King A.C. et al., 1997; McCaul M.E. et al., 2000); 2) предотвращением повторного употребления алкоголя (рецидива) или патологического влечения к нему (Volpicelli J.R. et al., 1992; Monterosso J.R., et al., 2001); 3) стабилизацией механизмов обратной связи оси НРА, корректирующих недостаточность эндогенных опиоидов (Waltman C. et al., 1993; Koob G.F. et al., 2001; McCaul M.E. et al., 2001).

Несмотря на то, что налтрексон обеспечивает эффективное лечение алкогольной зависимости, имеется значительная индивидуальная вариабельность в ответ на его терапевтическое воздействие. Проведенные фармакогенетические исследования показывают, что оптимальный терапевтический ответ на

налтрексон может зависеть от генетической предрасположенности. Было определено количество генетического полиморфизма в гене опиоидных мю-рецепторов (OPRM1) (Hoehe M.R. et al., 2000) и показано, что полиморфизм нуклеотида A118G улучшает терапевтический ответ при использовании налтрексона для лечения алкогольной зависимости. Такой полиморфизм приводит к замене аспарагина (Asn) на аспарагиновую кислоту (Asp) в аминокислотной позиции 40, препятствуя возможному гликозилированию N-терминала (Bond C. et al., 1998), что несовместимо с вовлечением аллели Asp40 в ответ на назначение налтрексона (Sander T. et al., 1998; Gabbay F.H., 2003; Bart G. et al., 2005; Mayer P., Hollt V., 2006; Zhang H. et al., 2006). Популяционные различия в частоте варианта Asp40 широки, у субъектов европейского происхождения они достигают до 30%, азиатского – до 60%, а среди потомков африканцев этот вариант распространен менее чем у 1% (Bart G. et al., 2005; Berger S.P. et al., 2005; Gelernter J. et al., 1999; Kim S.G. et al., 2004). Результаты проведенного мета-анализа группой ученых показали, что A118G не вносит вклад в повышение риска наркопотребления или наркозависимости (Arias A. et al., 2006). Тем не менее целью фармакогенетики вовсе не обязательно является определение конкретного гена, ответственного за «риск» заболевания, а, скорее, изучается вариабельность ответа на данную фармакотерапию.

Несколько клинических исследований продемонстрировали вклад A118G SNP в ответ на лечение налтрексоном для лечения алкогольной зависимости. D.W. Oslin et al. провели анализ постфактум (post hoc) субъектов-алкоголиков, участвовавших в трех клинических исследованиях налтрексона, и выявили, что потомки европейцев, гетерозиготные или гомозиготные по аллели Asp40 лица, в 3 раза более вероятно отвечали на налтрексон по сравнению с субъектами, гомозиготными по аллели Asn40 (Oslin D.W. et al., 2006). Важно, что у субъектов с генотипом Asp40, получавших лечение налтрексоном, удлинялся период ремиссии. Хотя отсутствие статистической значимости взаимодействия между генотипом и медикаментозным лечением, скорее всего, можно связать с размером выборки и дизайном исследования (Oslin D.W. et al., 2006).

По совокупности данных налтрексон является хорошим примером фармакогенетического подхода к лечению алкогольной зависимости. Применение генетического анализа с целью оптимизации выбора соответствующего медикаментозного лечения для многообразных групп пациентов может стать важным компонентом принятия решений о показанной терапии.

Проведенное в РФ двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с двойной маскировкой показало, что результаты генотипирования получили как абсолютные, так и относительные частоты встречаемости аллелей и генотипов по всем изученным полиморфным локусам (Крупницкий Е.М. и др., 2015b).

Было выявлено, что ряд полиморфных аллелей и генотипов по нескольким генам могут оказывать влияние на эффективность терапии налтрексоном в целом, а некоторые из них могут быть связаны с эффективностью налтрексона в его различных лекарственных формах. Вне зависимости от группы рандомизации был 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% ДИ) = 3,3 (1,1-10,1)). 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, $p=0,04$; точный критерий Фишера (ТКФ) относительный риск RR(95% ДИ) = 1,4 (1,3-1,5)).

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

Наиболее важными позитивными результатами данного исследования были фармакогенетические эффекты полиморфизмов двух систем – дофаминовой и опиоидной. Было показано влияние генов опиоидной и дофаминовой систем на

эффективность стабилизации ремиссии у больных СЗО имплантатом налтрексона, что показывает не только их взаимную зависимость, но и заставляет обратить внимание на их совместное изучение в аспекте эффективной терапии аддиктивных состояний. Устранить генетическое влияние на удержание в программе терапии позволяет применение имплантата налтрексона.

1.4.2 Генетическое разнообразие, или генетический полиморфизм, и его роль в развитии зависимости от опиоидов

Существует ряд полиморфизмов, у которых ранее была показана связь с зависимостью от опиоидов в следующих генах: опиоидные рецепторы типов мю- (OPRM1) и каппа- (OPRK1); фермента катехол-орто-метил-трансферазы (COMT), фермента дофамин-бета-гидроксилазы (DBH); дофаминовых рецепторов типов 2 (DRD2) и 4 (DRD4); транспортера (трансмембранного переносчика) дофамина (DAT1).

OPRM – ген мю-опиоидного рецептора

OPRM1 – ген мю-опиоидного рецептора был выбран как кандидат для генетических исследований опиоидной зависимости по различным причинам. MOR является молекулярной мишенью активных биотрансформаций продуктов героина (6-моноацетилморфин и морфин), а также большинства опиоидных и опиатных анальгетиков, таких как фентанил, оксикодон и гидроморфин, которые имеют огромное значение в формировании зависимости от опиоидов. Центральную роль в возникновении зависимости от опиоидов оказывает злоупотребление MOR-воздействующими агентами.

Существуют различные варианты мононуклеотидных замен в кодирующих, нетранслируемых, фланкирующих и интронных областях этого гена, которые были протестированы для определения предрасположенности к различным видам

зависимости. Как возможные кандидаты на эту роль оцениваются несколько вариантов в кодирующих областях.

В 1997 году Bergen A.W. et al. описали наиболее распространенный SNP кодирующей области в гене OPRM1 вариант A118G, который изменяет аминокислотную последовательность (Bergen A.W. et al., 1997; Bond C. et al., 1998). В дальнейшем он был описан во множестве генетических исследований, так как имел связь с предрасположенностью к употреблению опиоидов, алкоголя и полинаркомании. В различных популяциях частота данного полиморфизма сильно варьирует от менее чем 2% в одних популяциях до почти 50% в других. Этот SNP находится в первом экзоне гена OPRM1, и аллель 118G кодирует рецептор с заменой аспарагина на аспарагиновую кислоту в аминокислотной позиции 40. Такая замена объясняет различие в заряде, что приводит к нарушению сайта N-гликозилирования в терминальной области N-рецептора (Bergen et al., 1997; Bond C. et al., 1998). Гликозилирование G-протеин-связанного рецептора в промежуточной конформации белка позволяет рецептору внедряться в клеточную мембрану.

Многие молекулярно-генетические исследования, проведенные в различных популяциях, показали, что аллель 118G имеет сильную предрасположенность к зависимости. Учитывая большую выборку данных исследований, можно сделать определенные выводы по поводу данного аллеля (Szeto C.Y. et al., 2001).

OPRK1 – ген каппа-опиоидного рецептора

В метаболизм опиоидов вовлечен каппа-опиоидный рецептор, включая диноρφин, который является первичным эндогенным пептидным лигандом этого рецептора. Метаболизм дофамина также регулирует каппа-опиоидный рецептор. В формировании зависимости от опиоидов основным моментом является увеличение синаптического дофамина. Такие опиоидные рецепторы, как мю- и дельта- рецепторы, также могут подкреплять эффекты, в то время как предполагается, что каппа-опиоидные рецепторы опосредуют негативные эффекты опиоидов (Nestby P. et.al., 1999).

DRD2 – дофаминовый рецептор типа 2

Дофаминовый рецептор типа 2 является ауторецептором к дофамину. Его расположение находится на терминали нейрона, который передает нервный импульс и оказывает влияние в синаптической щели на регуляцию концентрации дофамина (Lachowicz J.E., Sibley D.R., 1997). Ведущей ролью дофаминового рецептора типа 2 является запуск и регуляция системы обратной связи через каскад внутриклеточных мессенджеров на всех уровнях. Это оказывает влияние на включение факторов регуляции транскрипции генов. Дофаминовый рецептор типа 2 принимает участие в регуляции экспрессии генов дофаминовой системы, в первую очередь гена тирозингидроксилазы, ключевого фермента биосинтеза семейства катехоламинов (Nestler E., 1992). В дофаминовой мезолимбической системе мозга регуляция экспрессии гена дофаминового рецептора типа 2 является высокоспецифичной (Gerfen C.R. et al., 1990) и важной в процессах формирования и поддержания зависимости от ПАВ.

В структуре гена DRD2 – дофаминового рецептора типа 2 человека (хромосомный локус 11q22-23) существует определенное количество полиморфных локусов. Одним из самых изученных является локус Taq I (3'-область гена (C32806T, SNP rs1800497)). Он был широко изучен в ассоциативных исследованиях индивидуальных черт личности, наркоманий, алкоголизма и ряда психиатрических заболеваний. Согласно данным исследования M.J. Neville et al., локус Taq I лежит на 10 kВ ниже гена дофаминового рецептора типа 2, поэтому он может попадать в пределы другой регуляторной или кодирующей области. Также было показано, что в пределах данной области идентифицирован совершенно новый ген киназы, получивший название анкирин повтор (ANKK1), и домен киназы. Согласно полученным данным этот ген содержит серин/треонин домен киназы (Neville M.J. et al., 2004) и является частью семейства белков, включенных в сигнальные трансдукционные проводящие пути. DRD 2 человека Taq1A является единичным нуклеотидным полиморфизмом (SNP), вызывающим замещение аминокислоты в районе одиннадцатого анкирин повтора ANKK1 (Glu713Lys). Это изменение оказывает влияние на специфичность

связывания субстрата. Основываясь на этих данных, можно предположить, что вызванные изменения активности ANKK1 могут предоставить дальнейшие объяснения ассоциированию между DRD 2 человека Taq1A, которое было описано ранее, и заболеваниями в нейропсихиатрии, в том числе и зависимости от ПАВ (Dick D.M. et al., 2007). Было показано, что данный локус влияет на регуляцию экспрессии гена, снижая ее (Kraschewski A. et al., 2009).

У носителей A1 аллеля (индивидуумы A1(+)) при использовании электрофизиологических, нейропсихологических и фармакологических подходов наблюдалось снижение функционирования центральной дофаминергической системы. В частности, по сравнению с индивидуумами без этого аллеля (A1(-)) у носителей A1 аллеля (индивидуумы A1(+)) было сниженное количество DRD 2 и наблюдался сниженный метаболизм глюкозы в головном мозге. Также у A1(+) и A1(-) индивидуумов идентифицированы разные фенотипы по результатам исследований личности, нейрофизиологических, метаболических, нейропсихологических исследований, реакции на стресс и результатов лечения (Montag C. et al., 2010).

DRD4 – дофаминовый рецептор типа 4

В дофаминовой нейротрансмиттерной системе DRD4 – один из основных акцепторов нейронального импульса. Он расположен на нейроне, принимающем нервные импульсы, а также предопределяет эффекты дофамина как нейромедиатора (Lachowicz J.E., Sibley D.R., 1997). Важную роль в интеграции нейронных сигналов оказывает префронтальная кора, влияющая на реакции поведения, а также на стрессовые раздражители окружающей среды, которая получает главный дофаминергический входной сигнал из вентральной тегментальной области. В префронтальной коре DRD4 выявляется в больших количествах и является доминирующим дофаминовым рецептором, локализованным в данной области головного мозга (Falzone T.L. et al., 2002).

Ген *DRD4* расположен на хромосоме 11p15, по своей структуре он является одним из самых вариабельных из известных генов. Это разнообразие связано с наличием в нем полиморфного сайта в 3 экзоне (*DRD4* exon 3 VNTR). Согласно

научным данным в этом экзоне происходит повторение нуклеотидной последовательности из 48 пар от 2 до 11 раз. Данный факт влияет на структуру синтезируемого белка рецептора, находящегося в определенном ему участке из 32-176 аминокислот (повторы последовательности состоят из 16 аминокислот). По функциональной активности полиморфные варианты рецептора не различаются, но существуют отличия в структуре третьей внутриклеточной петли. Изменений аффинности и числа мест связывания рецептора не выявлено. Однако в функциональных исследованиях у варианта D4.7 отмечалось незначительное снижение аффинности к ДА (Jovanovic V. et al., 1999).

Согласно результатам, полученным в исследованиях O. Schoots et al. (2003), можно предположить, что существование разных вариантов повторов влияет на экспрессию гена: D4.7 значительно подавлял экспрессию репортера по сравнению с D4.2 и D4.4, скорее всего, через механизмы, включающие устойчивость РНК или трансляционную эффективность (Schoots O. et al., 2003).

Данный локус достаточно широко изучается в связи с зависимостью от ПАВ (Franke P et al., 2000; Laucht M. et al., 2007), психиатрией (Голимбет В.Е. и др., 2010), синдромом гиперактивности с дефицитом внимания (ADHD) (Ballon N. et al., 2007) и симптомокомплексом поиска новизны (novelity seeking) (Голимбет В.Е. и др., 2010), которые зачастую являются коморбидными зависимостями и ранними показателями предрасположенности к развитию зависимости от ПАВ у детей.

Существуют сообщения, что данный полиморфизм связан с различными вариантами психических расстройств, таких как синдромом гиперактивности с дефицитом внимания, обсессивно-компульсивным синдромом (Millet B. et al., 2003), поиска новизны и аддиктивного поведения (Aguirre-Samudio A.J., Nicolini H., 2005), патологическим гемблингом и зависимостью от ПАВ (Comings D.E. et al., 1999), биполярным маниакально-депрессивным синдромом, синдромом Туретта (TS), специфическими вариантами черт личности (Голимбет В.Е. и др., 2010), а также расстройствами настроения. По результатам перекрестных исследований различных методологий можно предположить, что существует вероятность

взаимосвязи полиморфизма DRD4 экзон 3 VNTR и предрасположенности к потреблению аддитивных веществ и фенотипами, связанными с синдромом зависимости от ПАВ (McGeary J. et al., 2009).

A. Szekely совместно со своей исследовательской командой в 2011 году показали, что увеличенное время реакции (замедленный ответ) в нескольких когнитивных тестах у здоровых волонтеров-мужчин значимо ассоциирован ($P=0.0001$) с аллелем A7. Если такие индивидуумы-носители A7 испытали в жизни большое количество негативных событий, то они более импульсивны и более эмоционально нестабильны, что крайне важно в контексте зависимости от ПАВ. Однако данные эффекты ограничены только мужским полом и не проявляются у женщин (Szekely A. et al., 2011).

Несколько полиморфизмов были идентифицированы в 5' области гена дофаминового рецептора типа 4, включая полиморфизм тандемных дупликаций – 120 н.п., известный как последовательность повторов, которая имеет различные аллельные частоты в разных популяциях во всем мире. Различные исследования обнаружили связь данного полиморфизма с гиперактивностью дефицита внимания, шизофренией и метамфетаминовой наркоманией. J.T. McCracken et al. (2000) сообщили о связи данного варианта полиморфизма с синдромом гиперактивности с дефицитом внимания, а доктор G. Rogers et al. (2004) – о его связи с симптомокомплексом поиска новизны.

Учитывая локализацию полиморфизма в 5' регуляторной области и тот факт, что полиморфизм состоит из потенциально транскрипционных сайтов связывания, можно предположить, что он может обеспечивать различную транскрипционную активность аллелей. U.M. D'Souza et al. в 2004 году выявили разницу в транскрипционной активности: длинные аллели имели более низкую транскрипционную активность, чем короткие. Согласно результатам, полученным E. Kereszturi et al. (2007), количество повторов 120 н.п. влияло на транскрипционную активность гена в клеточных линиях нейробластомы и ретинобластомы дозо-зависимым образом (1 повтор > 2 повтора) (Kereszturi E. et al., 2007).

DAT – белок-переносчик (транспортер) дофамина

Белок-переносчик дофамина участвует в трансмембранном механизме обратного захвата медиатора из синаптической щели. Функция белка-переносчика (транспортера) дофамина связана с лимитированием времени и пространственными эффектами синаптической нейромедиации (Parsian A. et al., 1997). Данный белок-переносчик (транспортер) дофамина является непосредственной мишенью ряда ПАВ (амфетамины, кокаин). В эксперименте А.М. Batman et al. селективные блокаторы белка-переносчика (транспортера) дофамина оказывали влияние на снижение потребления кокаина (Batman A.M. et al., 2010).

Предполагается, что роль DAT заключается в ограничении дофаминергической активности в синаптической нейротрансмиссии. Варианты гена DAT (DAT1, далее DAT), могут оказывать влияние на индивидуальные различия предрасположенности к аддиктивному поведению (Rothhammer F. et al., 2000) и синдрому гиперактивности с дефицитом внимания (Ballon N. et al., 2007). Доктор E. Shumay с соавторами в 2010 году сообщили о высокополиморфной структуре гена, в котором содержится 897 точечных полиморфизма и приблизительно 90 полиморфных повторов. Структура данного гена содержит сайты, с помощью которых обеспечиваются возможности альтернативного сплайсинга. Е.В. Turala с соавторами (2007) выявили различия в эксперименте по нейровизуализации в функционировании транспортера дофамина у больных алкоголизмом, которые были классифицированы согласно типологии Клонинджера.

В исследованиях *in vitro* существует достаточно доказательств, что VNTR, либо иной полиморфизм, который находится в неравновесном сцеплении с VNTR, включены в регуляцию экспрессии данного гена. S. Fuke с группой исследователей в 2001 году выявили, что если 3'-UTR гена DAT1 содержал аллель с 10 повторами, экспрессия люциферазной системы-репортера в COS-7 клетках была гораздо выше по сравнению с тем, когда 3'-UTR гена DAT1 содержал аллель с 7 или 9 повторами. Они предположили, что влиять на экспрессию транспортера дофамина может VNTR полиморфизм. На уровень белка транспортера дофамина

могут влиять как вариабельность количества повторов, так и изменения последовательности в 3'-UTR гена DAT1 (Miller G.M., Madras B.K., 2002). В 2005 году S. Fuke et al. выявили главный фактор транскрипции Hesr1 и продемонстрировали, что, связываясь в 3' некодирующей области DAT1 гена в клеточных линиях млекопитающих, он оказывал влияние на экспрессию гена, снижая ее.

В 2003 году T.A. Greenwood et al. попытались определить области, которые могут быть вовлечены в транскрипционную регуляцию гена DAT1 (SLC6A3), а также могут включать функциональные варианты, предрасполагающие к некоторым психиатрическим заболеваниям. Для этого они исследовали влияние гаплотипов различных 5' и интронных областей на экспрессию гена в дофаминергических клеточных линиях. Авторы не выявили воздействия на транскрипцию, однако можно предположить, что 3' VNTR аллели с 9 и 10 повторами и интроны 9, 12 и 14 могут содержать элементы, способные увеличить экспрессию гена, учитывая конструкцию промотора. Также были выявлены различия в экспрессии интрона 14 между двумя аллелями. Можно предположить, что существует определенное сочетание полиморфизмов в гаплотипе гена, которое может оказывать воздействие на экспрессию DAT1 гена.

В гене, который кодирует белок транспортера дофамина (SLC6A3, хромосомный локус 5p15.3), содержится полиморфный локус с различным числом повторов – 9, 10 и 11. Он включает в 3' регионе гена последовательности длиной в 40 н.п. (VNTR 40). Данный локус достаточно хорошо изучен, близок к кодирующей области и возможно может находиться в неравновесной сцепке с мутацией в гене (Gelernter J. et al., 1994). В 2005 году группа исследователей под руководством S.H. Van Ness смогли идентифицировать DAT VNTR 40 как функциональный полиморфизм. В проведенных ими экспериментах на клеточной культуре путем искусственного мутагенеза и генной инженерии было показано, что клетки, содержащие вариант VNTR с 10 повторами, характеризуются значениями Bmax до 50% выше, чем клетки, содержащие вариант VNTR с 9 повторами.

В 2005 году С.Н. van Dyck et al. продемонстрировали похожие результаты. Они выявили взаимосвязь у носителей аллеля А9 с повышенным уровнем активности транспортера ДА. В работах, проведенных в 2011 году D. Shook et al., были получены результаты, которые показали то, что у носителей варианта А10 наблюдалось снижение размера одного из ядер стриатума, достаточно выражено это было у гомозигот 10\10.

Согласно данным литературы, исследований, изучающих взаимосвязь полиморфных локусов гена DAT и предрасположенности к зависимости от опиоидов, проведено не очень много, но существует достаточно много результатов исследований, связанных с зависимостью от психостимуляторов (амфетамин и кокаин). По данным этих исследований выявлено, что белок DAT выполнял роль внутриклеточной мишени кокаина. Он блокировал транспортер ДА и в результате оказывал влияние на повышение уровня концентрации ДА в синаптической щели (Gelernter J. et al., 1994).

В 2007 году группа исследователей под руководством К. J. Brookes в исследованиях на людях показали, что на экспрессию DAT в ткани среднего мозга человека *post-mortem* влияет 3'UTR VNTR, а аллель А10 имеет связь с высоким уровнем транскрипта.

По данным J. Mill et al., повышение уровня экспрессии гена DAT1 в лимфоцитах, височной доле головного мозга и мозжечке имеет взаимосвязь с количеством аллелей с 10 повторами. Также исследователи изучали путем измерения экспрессии *in vitro* роль VNTR полиморфизма в опосредовании экспрессии гена. Они предположили, что данный VNTR полиморфизм, вероятно, не оказывает прямого воздействия на экспрессию DAT1 и наблюдаемая связь с психиатрическими фенотипами, скорее всего, связана с другими функциональными полиморфизмами через неравновесное сцепление (Mill J. et al., 2005).

В 2009 году ученый J. C. Dreher с коллегами решили применить методику функционального магнитно-резонансного исследования для целенаправленного изучения нейрофункционального влияния VNTR DAT1 полиморфизмов на

составляющие системы вознаграждения у человека. Главное влияние DAT1 генотипа проявило себя в устойчивом различии реакции, которая зависела от концентрации кислорода в крови, в хвостатом ядре и в вентральном стриатуме в период ожидания вознаграждения ($P < 0.001$) и в латеральной префронтальной коре и среднем мозге в момент получения вознаграждения. Наивысшая активность была обнаружена у носителей DAT1 аллеля с 9 повторами.

Таким образом, основываясь на результатах разных исследований, можно говорить о том, что полиморфный локус в 3'-регионе гена SLC6A3- SNP MspI C/T (rs 27072) может быть связан с предрасположенностью к зависимости от ПАВ (Schmid B. et al., 2009).

DBH – фермент дофамин-бета-гидроксилаза

Фермент дофамин-бета-гидроксилаза является конвертатором ДА в норадреналин (НА). Он отвечает за регуляцию уровня активности НА через действующие в ЦНС концентрации ДА и через принцип обратной связи контролирует депо нейромедиатора. DBH участвует в синтезе НА и является одним из важных элементов, обеспечивающих связь между системой подкрепления и нейроэндокринной системой (Schank J.R. et al., 2006).

В гене фермента дофамин-бета-гидроксилазы (хромосомный локус 9q34) существуют разные полиморфные локусы, некоторые из них связаны с болезнями зависимости от ПАВ (Kohnke M.D. et al., 2006): 444 G/A в экзоне 2 и -1021 C/T в 5'-области гена DBH (NCBI db SNP ID: rs 17851478, rs 1611115). По предположениям, локус -1021 C/T является функциональным и, скорее всего, он связан с измененной активностью фермента (Т-сниженная активность) (Cubells J.F. et al., 2004). Учеными описывается влияние локуса на некоторые черты личности и степень выраженности психометрического конструкта «импульсивность» (является ярким психологическим маркером повышенного риска развития зависимости от ПАВ). В 2010 году в работах O. Combarros et al. были представлены результаты, показавшие связь варианта -1021Т с повышенным риском развития болезни Альцгеймера.

Существующие в литературе данные о существовании связи локусов полиморфизма гена DBH с заболеваниями зависимости очень противоречивы (Kohnke M.D. et al., 2006). Работы, которые объединяют генотипирование DBH с биологическими измерениями DBH плазмы, оказались полезными в исследованиях депрессии, шизофрении, гиперактивности с дефицитом внимания, кокаин-индуцированной паранойи и алкоголизма. В работах J.F. Cubells et al. была представлена модель, в которой предполагалось, что снижение уровня белка DBH может приводить к повышенным значениям отношения ДА/НА и в дальнейшем – к нарушениям физиологического сопряжения двух взаимосвязанных нейромедиаторных систем. Это может привести к формированию повышенного риска ряда нейропсихиатрических заболеваний, в том числе к заболеваниям зависимости от ПАВ (Cubells J.F. et al., 2004).

COMT – фермент катехол-орто-метил-трансфераза

Фермент катехол-орто-метил-трансфераза – один из важных элементов ДА системы, является ключевым модулятором дофаминергической и норадренергической нейромедиации (Mattay V.S. et al., 2003), контролирующим биотрансформацию ДА при помощи образования метилированных продуктов. В обнаруженном функциональном полиморфизме Val158Met, который находится в экзоне 3 гена фермента катехол-орто-метил-трансферазы (хромосомный локус 22q11.2), замена нуклеотида (gtg->atg) влечет замену аминокислот (валин меняется на метионин) при синтезе белка фермента катехол-орто-метил-трансферазы. Нормальную активность фермента COMT обеспечивает полиморфный аллель -H (валин, Val), а аллель -L (метионин, Met) влияет на снижение активности COMT в 3-4 раза (Ishiguro H. et al., 1999). Существует предположение, что Val158Met полиморфизм гена катехол-орто-метил-трансферазы может оказывать влияние на развитие психических заболеваний, в том числе зависимости от алкоголя, а также он может быть связан со специфическими вариациями черт личности (Wang T. et al., 2001).

Существуют несколько логичных объяснений возможного влияния этого полиморфизма и мнение, что эйфория, которая вызывается этанолом, может быть

связана с ускоренным освобождением ДА в лимбических областях головного мозга. Исходя из этого, можно предположить, что у людей, унаследовавших аллель, кодирующей COMT со сниженной активностью, будет пониженный уровень инактивации ДА и, таким образом, достаточно высокая предрасположенность к формированию зависимости от алкоголя (Tiihonen J. et al., 1999). Изменение уровня активности фермента катехол-орто-метил-трансферазы для оказания влияния на снижение поведения, связанного с поиском ПАВ, может зависеть от вариантов полиморфизма генов. В связи с этим, наличие LL генотипа с низкой активностью катехол-орто-метил-трансферазы в теории должно влиять на повышение удовольствия, индуцированного освобождением дофамина, вызванного влиянием ПАВ. Это действительно может влиять на предрасположенность к зависимости от алкоголя и, вероятно, других ПАВ, которые влияют на активацию дофаминергической системы. Таким образом, когда возникает присутствие алкоголя у LL генотипа с низкой активностью катехол-орто-метил-трансферазы, то повышение активности фермента катехол-орто-метил-трансферазы, а не его ингибирование, должно повлиять на снижение потребления алкоголя.

Возможно, что в числе других генетических вариантов полиморфизм катехол-орто-метил-трансферазы Val(158)Met оказывает влияние и меняет связанные с зависимостью от алкоголя промежуточные фенотипы, в том числе и на различия в трех нейробиологических аспектах, таких как опиоидной функции, исполнительной когнитивной функции и стресс/тревожной реакции (Oroszi G., Goldman D., 2004).

Группой ученых под руководством J.C. Dreher было проведено исследование с использованием функциональной МРТ, в котором оценивали нейрофункциональное влияние полиморфизма Val(158)Met на определенные компоненты системы вознаграждения человека (Dreher J.C. et al., 2009). Результаты показали значимое влияние генотипа COMT во время ожидания вознаграждения ($P < 0.001$, без коррекции) в латеральной префронтальной коре и в вентральном стриатуме, а также во время получения вознаграждения ($P < 0.005$) в

орбитофронтальной коре, наивысшую активацию показывали индивидуумы met/met (LL). В исследованиях другой группы ученых, также при помощи функциональной МРТ, было показано, что наибольшая трудность с вербализацией эмоций возникала у носителей генотипа met/met (LL) (Swart M. et al., 2011).

В результате выполнения экспериментальной задачи было выявлено, что генотип оказывает влияние на деактивацию структур медиальной префронтальной коры – Met аллель негативно влиял на показатели деактивации (Pomarol-Clotet E. et al., 2010). Также наличие Met аллеля приводит к нарастанию признаков когнитивной ригидности, а вот с лучшими результатами когнитивной подвижности связывают генотип Val\Val (Colzato L.S. et al., 2010).

Генотип Val\Val описывается в качестве дополнительного модулятора протективного действия полиморфизма серотонинового транспортера на возможный риск возникновения депрессивных расстройств у подростков при длительном стрессе (Conway C.C. et al., 2010). Ученые показали, что у мужчин с депрессивным статусом чаще преобладает Met аллель по сравнению со здоровыми мужчинами (данный эффект ограничен полом) (Aberg E. et al., 2011). Связь Met аллеля с депрессией, а в частности с биполярным расстройством, была продемонстрирована в результатах ассоциативных исследований и данных мета-анализа. Было показано влияние Met аллеля на высокий уровень агрессивности у детей и подростков в возрасте от 6 до 18 лет (Albaugh M.D. et al., 2010). Обнаружено протективное действие Met аллеля на проявление депрессивного синдрома у детей в раннем возрасте, которые оказались в условиях социального ограничения (Drury S.S. et al., 2010). Выявлено влияние Val(158)Met генотипа на свойства и развитие белого вещества мозга у детей в возрасте от 9 до 13 лет, причем наличие Met аллеля негативно влияло на оба показателя (Thomason M.E. et al., 2010).

Таким образом, можно отметить, что с полиморфизмом гена катехол-орто-метил-трансферазы существует большое количество экспериментальных находок, но роль его различных вариантов на данный момент не определена. Было проведено достаточное количество исследований по изучению взаимосвязи между

употреблением ПАВ и функциональным полиморфизмом гена катехол-орто-метил-трансферазы (Tiihonen J. et al., 1999; Sery O. et al., 2006), однако полученные результаты являются противоречивыми.

ADRA2A – ген альфа-2А-адренорецептора

Фармакологической мишенью альфа-2-адреномиметика гуанфацина является полиморфизм в промотерной области гена альфа-2А-адренорецептора (ADRA2A). Данный полиморфизм может оказывать влияние на уровень экспрессии гена и влияет на импульсивность, а именно, на нарушение внимания и гиперактивность у подростков (Kiive E. et al., 2010). Это очень важно в контексте комбинированной терапии зависимости от опиоидов.

1.4.3 Перспективы фармакогенетического анализа

Среди населения существует группа высокого генетического риска развития заболеваний зависимости от психоактивных веществ, в частности зависимости от опиоидов. Они требуют особого внимания специалистов, прохождения ранней профилактики и получения интенсивной терапии, нуждаются в своевременной и эффективной диагностике (до начала заболевания или во время обращения).

Существует необходимость создания и верификации молекулярно-генетического инструмента для диагностики уровня генетического риска заболевания и прогнозирования наиболее возможных типов развития и течения заболеваний зависимости от психоактивных веществ.

Фармакогенетическое лечение СЗО налтрексоном в пероральной форме на данный момент изучено недостаточно и требует более детального изучения. Генотипирование может быть полезно для определения пациентов, которые будут потенциально лучше отвечать на фармакотерапию опиоидной зависимости налтрексоном. Для анализа генетического влияния на фармакодинамику налтрексона и гуанфацина целесообразно проводить выбор генов-кандидатов,

основываясь на патогенетическом подходе. 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 зависимости от опиоидов в частности (Bauer I. et al., 2015). Представленные исследования конкретных фармакотерапевтических подходов к терапии алкогольной и опиоидной зависимостей подчеркивают, что фармакогенетический подход к терапии обладает огромным потенциалом улучшения исходов лечения. Ключевой проблемой фармакогенетики является выбор соответствующих генов. При выполнении этой задачи улучшится принятие клинических решений относительно медикаментозной терапии. Фармакогенетические исследования в наркологии направлены на обнаружение генов, которые могут внести вклад в фенотип, при котором отмечается ответ на назначенное лекарственное средство. Необходимо более точно выявлять эндофенотипы, которыми можно было бы руководствоваться для оптимизации фармакотерапии на основе анализа генотипа.

Таким образом, перспективным представляется изучение возможностей повышения эффективности стабилизации ремиссии зависимости от опиоидов с использованием комплексного подхода, сочетающего комбинацию фармакологических средств и фармакогенетический анализ. Стабилизация ремиссии и повышение ее качества и длительности возможна при условии снижения уровня выраженности симптомов патологического влечения к опиоидам в постабстинентном периоде – дисфории, депрессии, ангедонии, высокой импульсивности и низкой устойчивости к стрессорам. Комбинация альфа 2 адреномиметика – гуанфацина, обладающего эффектом в отношении этих расстройств, с антагонистом опиоидных рецепторов налтрексоном более эффективна для стабилизации ремиссии, чем монотерапия налтрексоном. Фармакогенетический анализ на основе патогенетически обоснованной генетической панели, включающей полиморфные варианты ключевых генов системы дофамина как нейрхимической основы болезней зависимости от ПАВ, и генов – непосредственных мишеней препаратов, опиоидных рецепторов и

адренорецептора, может быть полезен для генетической стратификации пациентов в отношении эффективности фармакотерапии. По результатам проведенного генетического анализа возможно выявление высокорезистентных к фармакотерапии больных, а проведенный перед назначением препарата генетический анализ может повысить эффективность лечения больного и даст возможность обеспечить клинически полезные стандартизированные индивидуальные фармакологические стратегии лечения для стабилизации ремиссии зависимости от опиоидов.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика исследования

Было проведено 24-недельное двойное слепое рандомизированное клиническое исследование с двойной маскировкой в параллельных группах, в котором приняли участие 301 участник с диагнозом синдром зависимости, вызванный употреблением опиоидов по критериям МКБ-10. Прескрининг участников проводился на базе Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова (ПСПбГМУ им. Павлова) и Ленинградского областного наркологического диспансера им. А.Я. Гриненко. На этапе прескрининга участникам предоставляли всю необходимую информацию об исследовании. Из 345 пациентов, отобранных по результатам прескрининга и согласившихся сдать пробу мочи для определения наличия наркотиков, 40 пациентов не соответствовали критериям включения, а 4 отказались от участия. После прохождения детоксикации и купирования СОО все заинтересованные больные были направлены в исследовательские центры для включения в данное исследование.

Исследование получило одобрение этического комитета ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. На проведение клинического исследования было получено разрешение Министерства здравоохранения (№322 от 21.08.2006). Все больные, включенные в исследование, ознакомились и подписали два экземпляра информированного согласия на участие в исследовании, один экземпляр выдавался участнику. Форма информированного согласия была одобрена Этическим комитетом ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. Перед включением в исследование всем участникам был проведен тест анализа мочи на наркотические вещества (опиоиды, кокаин, амфетамин, марихуана, бензодиазепины и

барбитураты), тест выдыхаемого воздуха на алкоголь и анализ крови для определения клинических и биохимических показателей. Все участники были осмотрены врачом психиатром, проведена психометрическая оценка, проведен сбор анамнеза и осмотр больного.

Всем участникам с отрицательным анализом мочи на опиоиды был проведен налоксоновый тест (налоксон – опиоидный антагонист короткого действия) для исключения наличия физической зависимости от опиоидов. После внутримышечного введения 0,8 мг налоксона в течение 10 минут участник оставался под наблюдением медицинского персонала. Пациенту повторно вводили 0,8 мг налоксона, если не наблюдалось признаков СОО. Оценка результатов проводилась в течение 1 часа, если признаков СОО не наблюдалось, то проба считалась отрицательной. Если признаки СОО проявлялись, то больной получал симптоматическое лечение и находился под наблюдением медицинского персонала до полного исчезновения симптомов. При положительном результате налоксоновой пробы больной в исследование не включался.

Участники с отрицательным результатом налоксоновой пробы были включены в исследование, в котором получали фармакотерапию и сеансы индивидуального наркологического консультирования в соответствии с исследуемой группой. Каждому участнику был присвоен индивидуальный рандомизационный номер. Участники были случайным образом (в соответствии с генератором случайных чисел) распределены в одну из 4 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); 4) плацебо налтрексона + плацебо гуанфацина (НП+ГП).

Медикаментозная терапия была проведена при помощи дизайна двойного ослепления с двойной маскировкой. Доступа к информации о группе рандомизации не было ни у персонала исследования, ни у пациента. 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. При включении в исследование все больные получали исследуемый препарат, а также назначалось время следующего визита в исследовательский центр для проведения оценки и прохождения сеансов индивидуального наркологического консультирования длительностью 20-30 минут. Консультирование состояло из двух компонентов: 1) психосоциальная поддержка и клиническое ведение участника; 2) усиление комплаенса, подчеркивание важности приема препаратов. Участники с положительным результатом теста с налоксоном были повторно тестированы через несколько дней (1-2 дня), и если результат повторного теста был отрицательный, больной был включен в исследование.

При включении в исследование все участники получали запас лекарственных препаратов на четыре недели. На каждом последующем визите 1 раз в две недели на протяжении 24-х недель проекта участникам выдавали двухнедельный запас лекарственных средств. Это позволяло обеспечить участников дополнительным двухнедельным запасом исследуемого препарата в случае пропуска очередного визита. На протяжении всего исследования участники должны были приходить в клинику раз в две недели для получения препарата, прохождения клинической и психометрической оценки и проведения сеансов индивидуального консультирования. Часто участники посещали исследовательский центр в сопровождении родственников, что могло позволить медицинскому персоналу собрать необходимую дополнительную информацию. Если пациенты пропускали визиты в исследовательский центр, то родственники помогали связаться с ними.

У всех участников при включении в исследование и на завершающем визите (через 24 недели) проводился забор крови для проведения биохимического и клинического анализов крови. Оценка мочи на содержание наркотических веществ проводилась один раз в 2 недели с помощью иммунохроматографических экспресс-тестов. При положительном анализе мочи на опиоиды пациенту проводили налоксоновую пробу, которая помогала

определить сформировавшуюся физическую зависимость (т.е. рецидива зависимости от опиоидов).

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 (ШООФ) (Тюрина А.А., 2013); шкала депрессии Бека (Beck A.T. et al., 1961); шкала тревоги Спилбергера (Spielberger C.D. et al., 1970); 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).

Во время визитов один раз в две недели в первые 3 месяца была проведена краткая оценка состояния больных с использованием следующих методик и шкал: РА, ВАШ, ШВС, ШДБ, ШТС, ШОСА. На визитах через 3 и 6 месяцев дополнительно проводилась оценка по шкалам ТОСР, ШООФ, ШФСА и КПШ. Спустя 6 месяцев после включения в исследование больной завершал прием препаратов. Через 3 и 6 месяцев после завершения программы лечения (визиты 9 и 12 месяцев) больные, доступные для контакта, были приглашены в исследовательский центр для проведения визита отдаленной оценки. У больных, которые находились в рецидиве, показатели тревоги, депрессии и ангедонии не оценивались, так как в контексте активного употребления опиоидов и других ПАВ эти симптомы являются неустойчивыми. Информация о больных, с которыми отсутствовала связь, была получена от родственников, которые предварительно дали свое согласие на помощь и контроль приема исследуемого препарата пациентом и предоставление информации о результатах участия в исследовании. В таблице 1 представлена схема проведения исследования.

Таблица 1 – Схема проведения исследования

Процедуры	Точка оценки							
	Скрининг	Включение в проект	2-10 нед.	3 мес.	14-22 нед.	6 мес.	9 мес.	12 мес.
Скрининг; определение употребления алкоголя и наркотиков								
Подтверждение диагноза опийной зависимости	X							
Тест на наркотики в моче	X	X	X	X	X	X	X	X
Определение алкоголя в выдыхаемом воздухе	X	X	X	X	X	X	X	X
Налоксоновый тест		X	Может повторяться в случае необходимости (см. в тексте)					
Измерение артериального давления и пульса	X	X	X	X	X	X	X	X
ИТЗ		X				X		X
РА (полный, 90 дней)		X		X		X		X
РА (краткий, 15 дней)			X		X		X	
ВАШ (тяга к опиоидам)		X	X	X	X	X	X	X
Сообщение родственника		X	X	X	X	X	X	X
Оценка рецидива		X	X	X	X	X	X	X
Медицинские показатели								
Анализ крови и определение уровня глюкозы	X							
Гепатиты В и С		X				X		X
ВИЧ		X				X		X
Ферменты печени	X			X		X		
Тест на беременность	X	Ежемесячно						
Риск ВИЧ: ТОСР		X		X		X	X	X
Психометрические шкалы								
КМДИ		X						
ШООФ		X		X		X	X	X
ШДБ		X	X	X		X	X	X
КПШ		X		X		X	X	X
ШТС		X	X	X		X	X	X
ШОСА		X	X	X		X	X	X
ШВС		X	X	X	X	X	X	X
ШФСА		X		X		X	X	X

Продолжение таблицы 1

Процедуры	Точка оценки							
	Скри- нинг	Вклю- чение в проект	2-10 нед.	3 мес.	14-22 нед.	6 мес.	9 мес.	12 мес.
Шкала ангедонии (интервью)		X	X	X	X	X		
СГИШЖЛ		X				X		X
Медицинские услуги: ХПЛ				X		X	X	X
Приверженность к приему исследуемого препарата (комплаенс)								
УДИП		X	X	X	X	X		
ФРПИП		X	X	X	X	X		
РСИК			X	X	X	X		
Другие								
Побочные эффекты		X	X	X	X	X	X	X
Заключительная оценочная форма		В любое время при выбывании						
ИЕФРИП		X	X	X	X	X		
ОКВ		В любое время при выбывании						
Сокращения: ИТЗ – индекс тяжести зависимости; КМДИ – комплексное международное диагностическое интервью; КПШ – краткая психиатрическая шкала; РА – ретроспективный анализ; ВАШ – визуальная аналоговая шкала влечения к опиоидам; СГИШЖЛ – стадии готовности к изменению и шкала желания лечения; ТОСР – тест оценки степени риска; ХПЛ – характеристика программы лечения; ШВС – шкала восприимчивости к стрессу; ШДБ – шкала депрессии Бека; ШООФ – шкала общей оценки функционирования; ШОСА – шкала оценки синдрома ангедонии; ШФСА – шкала физической и социальной ангедонии, импульсивности и неконформизма; ШТС – шкала тревоги Спилбергера; ФРПИП – форма регистрации приема исследуемых препаратов; УДИП – учет дозировки исследуемых препаратов; РСИК – регистрация сеансов индивидуального консультирования; ИВРИП – интегративная форма регистрации информации о пациенте; ОКВ – общее клиническое впечатление.								

2.2 Набор пациентов в исследование

2.2.1 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 домашнего телефона для связи; отрицательный результат теста мочи на беременность и согласие на использование надежных методов контрацепции (для женщин детородного возраста); отрицательный результат налоксоновой пробы.

2.2.2 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.

2.2.3 Критерии досрочного исключения участников 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 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.

2.2.4 Распределение участников по исследуемым группам

Все больные, принявшие участие в исследовании, были потребителями инъекционных наркотиков с СЗО, прошедшие детоксикацию в наркологическом стационаре длительность 7-14 дней.

Из 345 участников, прошедших отбор по результатам прескрининга не включились в исследование 44 пациента. Самой распространенной причиной невключения больных в исследование были: положительный результат теста мочи на опиоиды и положительный результат налоксоновой пробы. 301 участник подписали форму информированного согласия на участие в исследовании и они были рандомизированы в одну из четырех исследуемых групп. Данная выборка являлась репрезентативной по отношению к общей популяции больных с СЗО, обращающихся за наркологической помощью. Рисунок 1 демонстрирует распределение участников по исследуемым группам.



Рисунок 1 – Схема распределения участников по группам

2.3 Обзор процедур исследования

2.3.1 Налтрексон в пероральной форме и пероральное плацебо налтрексона

Налтрексон в пероральной форме – «антаксон» в капсулах по 50 мг был предоставлен компанией «Zambon». Также фармацевтической компанией были приготовлены идентично выглядящие капсулы плацебо. Во все капсулы налтрексона и плацебо налтрексона было добавлено 50 мг рибофлавина, который служил маркером комплаенса (рибофлавин выводится с мочой и светится при облучении мочи ультрафиолетовым светом, что позволяет легко контролировать комплаенс с приемом препаратов по наличию флюоресценции образцов мочи).

После приема 50 мг налтрексона, пик его уровня в плазме крови достигается через 1-3 часа и составляет 10-20 нг/мл, затем постепенно снижается и уже через 24 часа уровень налтрексона в плазме крови составляет 0,5-1 нг/мл с момента приема. Период полувыведения налтрексона – около 4 часов. В плазме крови пиковый уровень 6 β -налтрексола превышает уровень налтрексона в 8 раз. Период полувыведения 6 β -налтрексола – около 14 часов (Metzger D.S., 1998).

2.3.2 Пероральная форма гуанфацина и пероральное плацебо гуанфацина

В качестве пероральной формы использовали предоставленный компанией «EGIS» гуанфацин (МНН: гуанфацин; торговое наименование: Эстулик) в капсулах по 1 мг. Фармацевтической компанией были приготовлены идентично выглядящие капсулы плацебо. После приема 1 мг гуанфацина его уровень в плазме крови достигается в течение 1-4 часа. Биодоступность примерно 80%. Равновесная концентрация в крови достигается в течение 4 дней. Метаболизируется в печени. У пациентов с нормальной функцией почек период полувыведения составляет 17 часов (от 10 до 30 часов), у больных более молодого возраста – 13-14 часов. Выводится с мочой, примерно 40% в неизменном виде.

2.3.3 Дизайн исследования с двойным ослеплением

Медикаментозная терапия в двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании проводилась с двойной маскировкой в параллельных группах в соответствии с двойным слепым дизайном. Упаковки с исследуемым препаратом были расфасованы и пронумерованы фармацевтом ПСПбГМУ им.

И.П. Павлова. Ни персонал, ни участники исследования не располагали информацией о группе рандомизации, она была для них недоступна. Участвующий в исследовании фармацевт имел доступ к информации о препаратах, которые получал больной в рамках исследования, в соответствии с полученным рандомизационным номером. Код, который хранился у фармацевта, мог быть получен и вскрыт только в экстренной ситуации. Однако за весь период проведения исследования ни одного подобного случая не зарегистрировано.

Плацебо налтрексона и плацебо гуанфацина были расфасованы в капсулы, идентичные по внешнему виду капсулам налтрексона и гуанфацина.

2.3.4 Сеансы индивидуального наркологического консультирования

Курс сеансов индивидуального наркологического консультирования состоял из 12 сессий в течение 6 месяцев. Длительность каждой сессии составляла 20- 30 минут. Индивидуальное наркологическое консультирование было стандартизировано и проводилось в соответствии с Руководством по консультированию наркозависимых, разработанном на основе программы консультирования Национального Института Наркоманий США (NIDA) (Крупницкий Е.М. и др., 2015а). Особый акцент данного руководства был направлен на приверженность к проводимой терапии и поддержание трезвости (способы контроля тяги). Консультирование состояло из двух компонентов: 1) психосоциальная поддержка и клиническое ведение пациента, 2) усиление комплаенса, подчеркивание важности приема препаратов. Также все пациенты, включенные в исследование, получали информацию о рисках заражения ВИЧ-инфекцией и о том, как снизить эти риски. Весь персонал исследования, проводивший консультирование, имел соответствующую квалификацию (высшее медицинское или психологическое образование, а также сертификат

психотерапевта или клинического психолога), прошел необходимый тренинг и был обеспечен руководством по проведению данного консультирования.

2.3.5 Показатели приверженности приему пероральных препаратов

Эффективность проводимой терапии оценивали как по объективным показателям, так и по сообщению самого пациента и его родственника, принимавшего участие в исследовании. Основным показателем эффективности – длительность удержания в программе лечения (т.е. нахождения в ремиссии). Вторичными показателями были: кумулятивный процент отрицательных результатов анализа мочи на содержание опиоидов в течение 24-недельного периода терапии и психометрические показатели.

Приверженность к приему пероральной формы налтресона и пероральной формы плацебо налтрексона оценивали, прежде всего, по объективному показателю – рибофлавиновому маркеру (O'Malley S.S. et al., 2002). Под контролем фармацевта, участвующего в проекте, во все капсулы (как с налтрексоном, так и с плацебо налтресона) был добавлен рибофлавин в дозе 50 мг. При облучении мочи пациента ультрафиолетовым светом длиной волны 33 нм в затемненной комнате наблюдалась характерная флюоресценция, что свидетельствовало о наличии препарата в организме испытуемого. Помимо рибофлавинового теста, для оценки комплаенса во время каждого двухнедельного визита заполнялась форма регистрации приема исследуемых препаратов (ФРПИП), как для пероральной формы налтрексона и плацебо налтрексона, так и для пероральной формы гуанфацина и плацебо гуанфацина. Данные, которые вносились в форму, были основаны на подсчете непринятых капсул, отчетах пациента и его родственника о приверженности к приему препарата.

2.3.6 Клинико-психологические методы исследования

Для оценки употребления алкоголя и наркотиков были использованы следующие методы и шкалы (Крупницкий Е.М. и др., 2015а):

– Тест на алкоголь в выдыхаемом воздухе проводили при помощи портативного полупроводникового алкометра. Прибор Breathalyzer разрешен к применению и внесен в реестр измерительных средств Минздрава РФ. Тест на содержание алкоголя в выдыхаемом воздухе проводили на следующих визитах: скрининг, включение в исследование и на визитах раз в две недели.

– Тест мочи на наркотики проводили для выявления факта употребления таких ПАВ, как опиоиды, амфетамины, кокаин, бензодиазепины и каннабиноиды. Анализ проводили при помощи иммунохроматографических мочевых экспресс-тестов. Результат теста был известен уже через несколько минут. Анализ проводили на следующих визитах: скрининг, включение в исследование и на визитах раз в две недели.

– Ретроспективный анализ (РА). Данный инструмент позволяет оценить потребление наркотических веществ за определенный период времени (Sobell L.C., Sobell M.B., 1992). Проведен для оценки употребления алкоголя и других ПАВ за период 90 дней перед включением в исследование, через 3, 6, 9 и 12 месяцев (Тюрина А.А., 2013). Модифицированная версия ретроспективного анализа, оценивающая употребление за прошедшие 2 недели, проводилась во время каждого визита во время лечебной фазы.

– Визуальная аналоговая шкала влечения к опиоидам (ВАШ). Оценка патологического влечения к опиоидам с использованием визуальной аналоговой шкалы была проведена на этапе скрининга, включения, на каждом двухнедельном визите и на этапе сбора катамнеза (Тюрина А.А., 2013) (Приложение А).

– Индекс тяжести зависимости (ИТЗ) – это структурированный опросник, позволяющий оценить уровень проблем, имеющих у больных с СЗО (McLellan A.T. et al., 1985). Он сочетает объективные и субъективные данные,

составляющие выраженность проблем в семи областях: медицинской, занятости, употребления наркотиков и алкоголя, правового статуса, семейных отношений, психологических проблем. Был использован при включении в исследование, через 6 и 12 месяцев (Приложение Б).

– Тест оценки степени риска (ТОСР) был использован для оценки риска передачи ВИЧ, который отражает самооценку употребления наркотиков, поведения, связанного с риском инъекционного заражения и заражения половым путем за предшествующие 3 месяца (Navaline H.A. et al., 1994). Был проведен при включении в исследование, через 3, 6, 9 и 12 месяцев (Приложение В).

Психиатрическую оценку проводили при помощи следующих шкал и опросников:

– Комплексное международное диагностическое интервью (КМДИ) (Тюрина А.А., 2013), является полуструктурированным опросником для получения информации о наличии или отсутствии основных психических расстройств по DSM-IV. В данном исследовании был использован раздел, касающийся употребления ПАВ, подтверждения наличия зависимости от опиоидов и наличия/отсутствия других расстройств, связанных с употреблением ПАВ.

– Краткая психиатрическая шкала (КПШ): полуструктурированное интервью для оценки результата лечения в клинических исследованиях по психофармакологии (Overall J.E., Gorham D.R., 1962; Тюрина А.А., 2013). КПШ была использована при включении в исследование, через 3, 6, 9 и 12 месяцев.

– Шкала общей оценки функционирования (ШООФ): эта оценка общих психических функций включает Ось V DSM-IV (Тюрина А.А., 2013). Количество баллов может колебаться от 0 до 100. Успешное функционирование соответствует 70 баллам и выше, уровень ниже 50 баллов свидетельствует о серьезных нарушениях. ШООФ была проведена психиатром-наркологом при включении в исследование, через 3, 6, 9 и 12 месяцев (Приложение Г).

– Шкала депрессии Бека (ШДБ): представляет собой опросник из 21 пункта, который занимает 10 минут и может быть заполнен самостоятельно. Шкала была

использована во многих исследованиях эффективности налтрексона и надежно оценивает выраженность депрессии у многих групп больных, в том числе у больных с СЗО (Beck A.T. et al., 1961; Тюрина А.А., 2013). Проведена при включении в исследование, во время каждого двухнедельного визита в течение первых трех месяцев приема препаратов, затем через 3, 6, 9 и 12 месяцев (Приложение Е).

– Шкала тревоги Спилбергера (ШТС): широко известный валидизированный инструмент для оценки реактивной тревоги и личностной тревожности (Spielberger C.D. et al., 1970; Тюрина А.А., 2013). Был использован при включении в исследование, во время каждого двухнедельного визита в течение первых трех месяцев приема препаратов, затем через 3, 6, 9 и 12 месяцев (Приложение Ж).

– Шкала оценки синдрома ангедонии (ШОСА): опросник для самозаполнения, занимает 5-10 минут. Разработан в России (Тюрина А.А., 2013), проведен на момент включения в исследование, во время каждого двухнедельного визита в течение первых трех месяцев приема препаратов, затем через 3, 6, 9 и 12 месяцев.

– Шкала физической и социальной ангедонии, импульсивности и нонконформизма: опросник для самозаполнения, проведен на момент включения в исследование, через 3, 6, 9 и 12 месяцев. Оценивает различные аспекты и виды ангедонии (Приложение З).

– Шкала восприимчивости к стрессу (ШВС) (Cohen S. et al., 1983; Крупицкий Е.М. и др., 2015а) оценивает, насколько стрессорными воспринимаются ситуации, а также недостаточность ресурсов, чтобы справиться с этими ситуациями. Шкала широко используется в поведенческой медицинской литературе для оценки влияния стресса на болезнь и результаты лечения. ШВС представляет собой опросник для самозаполнения, состоящий из 14 пунктов, с высоким уровнем надежности, предиктивности и валидности. Проведен при каждом визите во время фазы лечения и через 9 и 12 месяцев (Приложение И).

2.3.7 Вспомогательные формы и методы исследования

– Форма регистрации приема исследуемых препаратов (ФРПИП). Данные заполняли во время каждого визита раз в две недели и были основаны на подсчете непринятых капсул, личного отчета пациента о комплаенсе и наличии рибофлавинового маркера при проведении мочевого теста.

– Учет дозировки исследуемых препаратов (УДИП). Учет проводили во время каждого визита раз в две недели.

– Регистрация побочных эффектов была необходима для регистрации всех клинически значимых побочных эффектов за время проведения исследования и серьезных побочных эффектов в динамике.

– Заключительная оценочная форма (ЗОФ) заполнялась на момент выбывания пациента из исследования. В форме отмечалась причина выбывания пациента из исследования: завершение программы лечения, досрочное выбывание из исследования, рецидив, выбывание из исследования в связи с побочными эффектами или нарушение комплаенса.

– Интегративная форма регистрации информации о пациенте (ИФРИП). Форма содержит краткую резюмирующую информацию о наличии или отсутствии ремиссии и участии пациента в программе лечения.

2.4 Методы генотического исследования

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 осуществляли путем выборочного случайного анализа 10% проб на секвенаторе GenomeLab GE XP (Beckman Coulter, USA), 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*).

2.5 Обработка данных и методы статистического анализа

Статистический анализ проводили с использованием пакета статистических программ SPSS-17 (Statistical Package for the Social Sciences) в лаборатории биомедицинской статистики ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. Во избежание возможных ошибок ввода и для соблюдения контроля правильности ввода собранных данных в ходе исследования все данные дважды были введены в две разные базы (техника двойного ввода).

Оценку первичных показателей эффективности проводили 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 проводили с помощью точного критерия Фишера с моделированием метода Монте-Карло для 3 и более групп. Анализ континуальных переменных проводили 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 оценивали 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.

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ
ПРОТИВОРЕЦИДИВНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ
СИНДРОМА ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОПИОИДОВ
КОМБИНАЦИЕЙ ГУАНФАЦИНА И НАЛТРЕКСОНА

3.1 Клинико-демографические характеристики исследуемой когорты

Средний возраст участников 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 участника 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%) 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 (таблица 2).

Таблица 2 – Демографические и клинические характеристики участников при включении в исследование

Группа	Н+Г	Н+ГП	НП+Г	НП+ГП	Все
Количество пациентов	75	76	75	75	301
Возраст (годы) (M±SE)	28.0±0.52	28.5±0.51	28.2±0.52	28.5±0.53	28.3±0.26
Пол, мужской, N (%)	63 (84)	64 (84.2)	61 (81.3)	60 (80)	248 (82.4)
Длительность опиатной зависимости (годы) (M±SE)	7.7±0.45	8.4±0.49	8.3±0.58	8.7±0.55	8.3±0.26

Продолжение таблицы 2

Группа	Н+Г	Н+ГП	НП+Г	НП+ГП	Все
Балл по ВАШ влечения к употреблению опиатов (M±SE)	3.3±0.33	3.4±0.31	3.1±0.31	3.5±0.31	3.3±0.16
Количество предыдущих раз лечения (M±SE)	4.0±0.46	4.4±0.40	3.6±0.41	4.7±0.58	4.2±0.23
Работа, N (%)	31 (41.3)	32 (42.1)	33 (44)	33 (44)	129 (42.9)
ВИЧ-инфекция, N (%)	34 (47.2)	30 (39.5)	43 (57.3)	39 (53.4)	146 (49.3)
Гепатит В, N (%)	14 (19.4)	16 (21.3)	24 (32)	14 (19.2)	68 (23.1)
Гепатит С, N (%)	72 (96)	72 (94.7)	70 (93.3)	71 (95.9)	285 (95)
ТОСР инъекционный путь (M±SE)	8.3±0.55	9.1±1.47	7.8±0.60	8.6±0.59	8.5±0.45
ТОСР половой путь (M±SE)	4.7±0.30	4.4±0.27	4.2±0.30	5.1±0.55	4.6±0.19
ШООФ (M±SE)	61.1±0.86	64.0±0.79	64.4±0.83	61.8±0.85	62.8±0.42
ИТЗ проблемы со здоровьем (M±SE)	0.08±0.017	0.14±0.027	0.12±0.023	0.11±0.022	0.11±0.011
ИТЗ проблемы с работой (M±SE)	0.76±0.028	0.75±0.027	0.75±0.032	0.75±0.032	0.75±0.015
ИТЗ проблемы с алкоголем (M±SE)	0.10±0.014	0.12±0.015	0.11±0.014	0.11±0.014	0.11±0.007
ИТЗ проблемы с наркотиками (M±SE)	0.28±0.009	0.37±0.080	0.28±0.007	0.30±0.012	0.31±0.021
ИТЗ проблемы с законом (M±SE)	0.09±0.013	0.09±0.017	0.07±0.015	0.09±0.017	0.08±0.008
ИТЗ семейные проблемы (M±SE)	0.32±0.025	0.33±0.026	0.44±0.114	0.34±0.025	0.36±0.031
ИТЗ психические проблемы (M±SE)	0.21±0.028	0.21±0.025	0.18±0.022	0.27±0.043	0.22±0.015
Обозначения – Н – налтрексон; Г – гуанфацин, НП – налтрексон плацебо, ГП – гуанфацин плацебо; ТОРС – тест оценки степени риска, ИТЗ – индекс тяжести зависимости.					

3.2 Приверженность приему фармакотерапии и ее показатели

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. При анализе данных приверженности приему пероральных препаратов статистически значимых межгрупповых различий обнаружено не было.

3.3 Основной показатель эффективности терапии:

удержание в программе 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 2 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 критерий =14.1; $df=3$; $p=0.003$). Достоверные различия были выявлены между группами Н+Г и НП+Г (Лог-ранг критерий =8.6; $df=1$; $p=0.003$), Н+Г и НП+ГП (Лог-ранг критерий =4.6; $df=1$; $p=0.0032$), Н+ГП и НП+Г (Лог-ранг критерий =8.7; $df=1$; $p=0.003$) и группами Н+ГП и НП+ГП (Лог-ранг критерий =4.7; $df=1$; $p=0.03$). Статистически значимых различий между группами Н+Г и Н+ГП не выявлено.

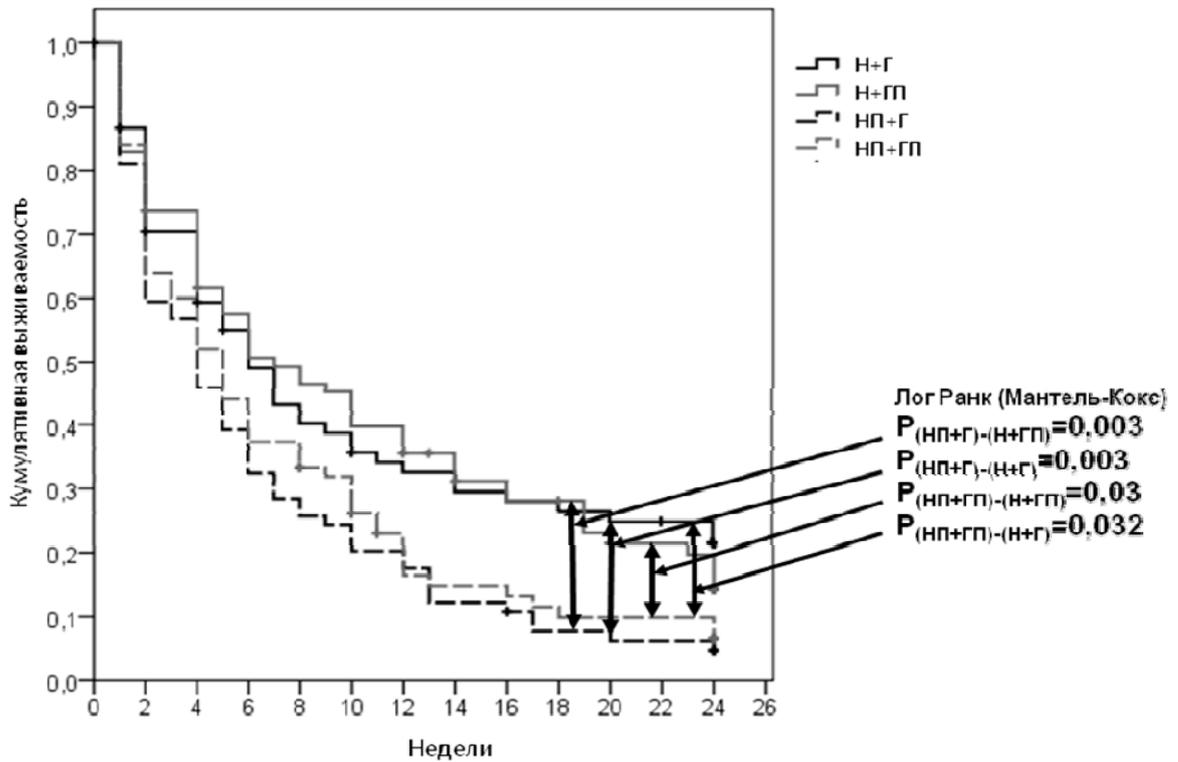


Рисунок 2 – Кривые выживаемости Каплана–Мейера: выбывание из исследования

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.

3.4 Вторичные показатели эффективности терапии

3.4.1 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 опиоид-негативных проб мочи 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.

3.4.2 Катамнестическая оценка частоты рецидивов

Отдаленную оценку проводили на двух временных точках – 9 и 12 месяцев (через 3 и 6 месяцев после окончания исследования). Информация собиралась во время личного посещения пациентом клиники и при телефонных контактах с пациентами и их родственниками. Основной оцениваемый показатель – процентное соотношение числа пациентов, находившихся в ремиссии, к числу пациентов, завершивших исследование.

Рецидив при отдаленной катамнестической оценке

101 из 301 участника прошли катамнестическое обследование через 9 месяцев после рандомизации: 29 пациентов из группы Н+Г (из них 2 из 75 были в ремиссии), 25 из группы Н+ГП (8 из 76 в ремиссии; $p=0.098$ по сравнению с группой Н+Г), 27 больных из группы НП+Г (3 из 75 в ремиссии; $p=0.683$ по сравнению с группой Н+Г) и 20 больных из НП+ГП (4 из 75 в ремиссии; $p=0.681$ по сравнению с группой Н+Г).

Через 12 месяцев 85 из 306 участников прошли катамнестическое обследование, 26 из группы Н+Г (3 из 75 находились в ремиссии); 20 из Н+ГП (5 из 76 в ремиссии; $p=0.719$ по сравнению с группой Н+Г); 23 из НП+Г (3 из 75 в ремиссии; $p=1.00$ по сравнению с группой Н+Г) и 16 больных из НП+ГП (2 из 75 в ремиссии; $p=0.683$ по сравнению с группой Н+Г).

3.4.3 Оценка эффективности терапии с использованием психометрических шкал

– Депрессия, тревога, ангедония, общее клиническое впечатление и поведение, связанное с риском ВИЧ-инфицирования.

Достоверных различий по шкалам ШООФ и ТОСР между группами и по времени выявлено не было. При оценке психиатрических симптомов и общего клинического впечатления в ходе исследования отмечалось улучшение показателей во всех четырех группах. Балл по шкале депрессии Бека снизился с 19 (SD=1) при включении в проект до 6 (SD=2) через 24 недели; балл по ТОСР снизился с 8,1 (SD=0.6) при оценке через 12 недель до 5 (SD=1) при оценке в конце программы. Межгрупповых различий не было выявлено.

– Шкала восприимчивости к стрессу (ШВС) и влечение к употреблению опиоидов.

При включении в исследование участники всех четырех групп имели сходные показатели по ШВС и ВАШ влечения к опиоидам. В ходе исследования было отмечено статистически значимое снижение показателей по обоим 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 3).

Таблица 3 – Изменения по шкале восприимчивости к стрессу (ШВС) и визуальной аналоговой шкале (ВАШ) влечения к употреблению опиоидов в ходе 6 месяцев исследования

Неделя	Шкала					
	ШВС	ШВС	Различия	ВАШ	ВАШ	Различия
	Гуанфацин	Плацебо	Г<ГП	Гуанфацин	Плацебо	Г<ГП
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.						

3.5 Результаты исследования безопасности и переносимости комбинированной терапии гуанфацином и налтрексоном стабилизации ремиссии зависимости от опиоидов

По данным настоящего исследования комбинированная терапия гуанфацином и налтрексоном была безопасна и хорошо переносилась. Нежелательные явления были зарегистрированы только у 4.7% участников. 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 не зарегистрировано.

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.

При включении в исследование показатель активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) печени варьировал между 1.3 и 1.7 (± 0.6) ммоль/л.; аспартатаминотрансферазы (АСТ) между 0.6 и 0.7 (± 0.16) ммоль/л. К концу проекта среди пациентов, удерживающихся в программе, эти показатели колебались: АЛТ между 0.8 и 1.2 (± 0.15) ммоль/л и АСТ – 0.4 и 0.66 (± 0.07) ммоль/л. Различий между группами и по времени исследования не выявлено.

3.6 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) генотипов для получения максимально больших групп.

Ряд полиморфных аллелей, генотипов и сочетаний генотипов по нескольким генам влияют на эффективность терапии в целом, а некоторые из них связаны с эффективностью вариантов терапии в рамках двойного слепого исследования.

3.6.1 Эффекты, не зависящие от вида терапии

Ген дофаминового рецептора DRD4. Выявлен эффект аллеля Т локуса DRD4 521(rs1800955): носители аллеля Т (генотипы ТТ и СТ) имели достоверно больший шанс завершения программы лечения по сравнению с гомозиготами СС

(ТКФ $p=0.039$; Отношение шансов $OR(95\%ДИ)=3.7$ (1.1-12.7) (таблица 4). Анализ выживаемости Каплана–Мейера подтвердил негативную роль генотипа СС и продемонстрировал статистически значимые аналогичные результаты ($p=0.01$; Лог-ранг критерий) (рисунок 3).

Таблица 4 – 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)	СС	39	92.9%	3	7.1%	<i>P=0.039</i>
	ТТ+СТ	106	77.9%	30	22.1%	
Опиоидный рецептор типу-OPRM1 (rs510769)	СС	101	78.9%	27	21.1%	<i>P=0.053</i>
	ТТ+СТ	80	88.9%	10	11.1%	
Опиоидный рецептор типу-OPRM1 A118G (rs1799971)	GG	109	78.4%	30	21.6%	<i>P=0.056</i>
	AA+AG	82	88.2%	11	11.8%	

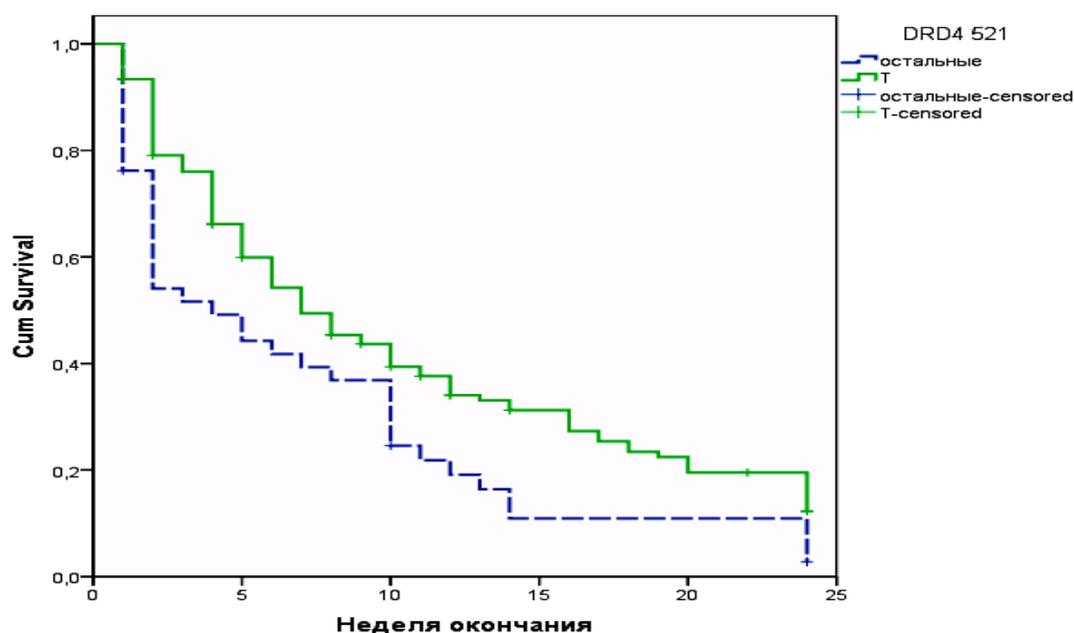


Рисунок 3 – Вероятность рецидива зависимости в общей группе пациентов для генотипов полиморфизма DRD4 521 (rs1800955) (n=178).

Анализ выживаемости: Каплан–Мейер лог-ранг статистика = 6.56, df = 1, $p=0.010$.

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 $p=0.053$) (таблица 4).

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 $p=0.056$) (таблица 4).

Пошаговый регрессионный анализ пропорциональных рисков (модель Кокса) влияния всех изученных полиморфизмов и их попарных сочетаний на риск рецидива зависимости выявил (таблица 5):

1) аллель S (количество повторов менее 7) полиморфного локуса DRD4 48bp (генотипы SS+SL) повышает риск рецидива зависимости в 3 раза (HR=3.1(ДИ95% 1.57-6.18), $p=0.001$) по сравнению с носителями генотипа LL (рисунок 4);

2) аллель C полиморфного локуса DRD2 957 (rs 6277) снижает риск рецидива зависимости (HR=0.6 (0.34-0.95), $p=0.03$) по сравнению с носителями генотипа TT (рисунок 5).

Таблица 5 – Влияние полиморфизма генов на риск рецидива зависимости (модель Кокса)

Ген, полиморфизм	B	E	Wald	df	Sig.	HR Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
DRD4 VNTR (SS+SL) vs. (LL)	1.137	.349	10.621	1	0.001	3.118	1.573	6.177
DRD2 C957T (CC+CT) vs. (TT)	-.568	.262	4.717	1	0.030	.566	.339	.946

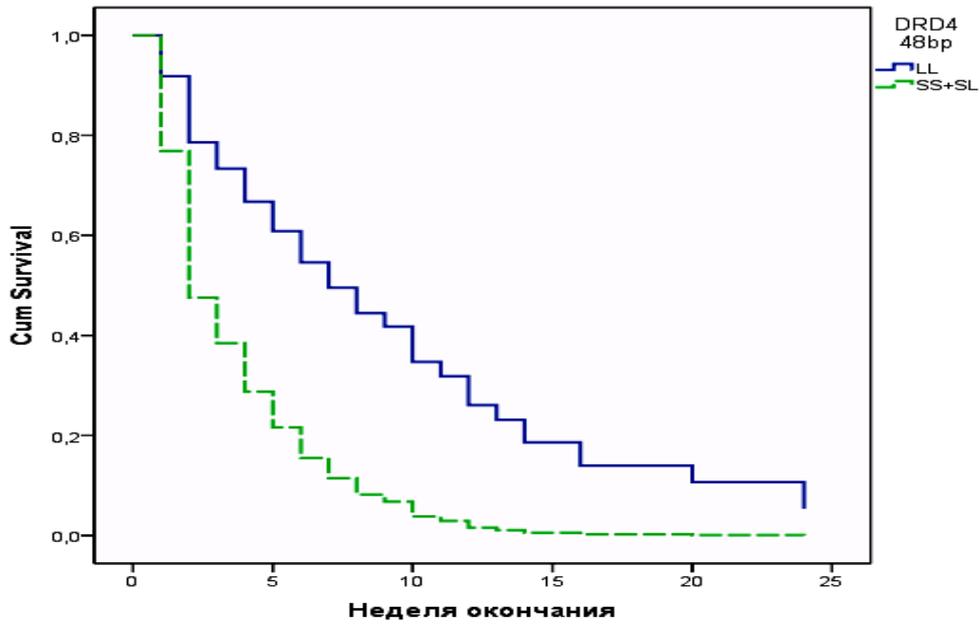


Рисунок 4 – Вероятность рецидива зависимости в общей группе пациентов для генотипов полиморфизма DRD4 VNTR (n=91), Анализ пропорциональных рисков (модель Кокса) $p=0.001$.

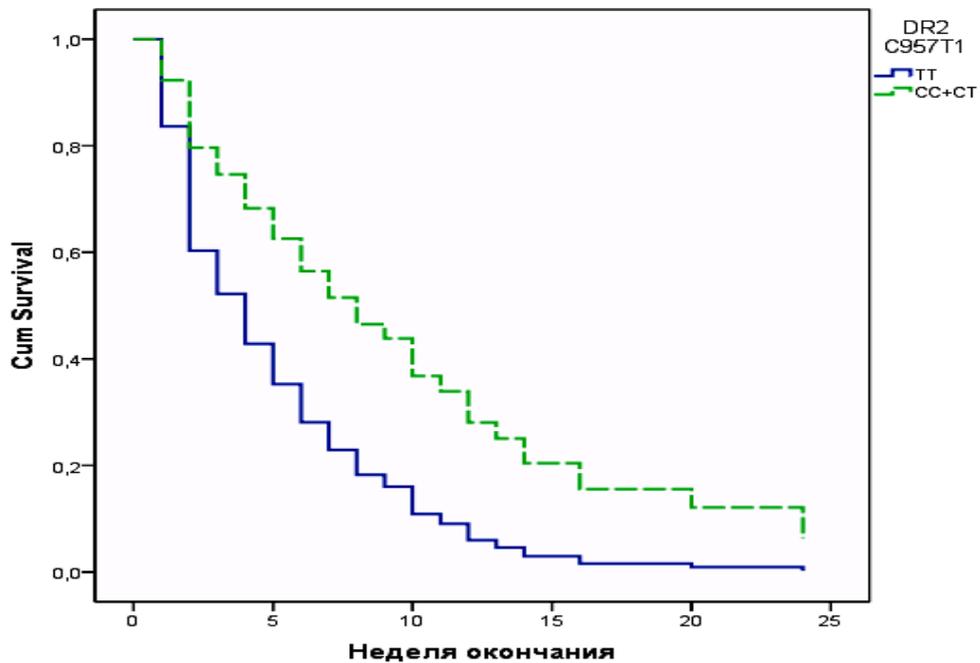


Рисунок 5 – Вероятность рецидива зависимости в общей группе пациентов для генотипов полиморфизма DRD2 C957T (rs 6277) (n=91). Анализ пропорциональных рисков (модель Кокса) $p=0.03$

Сочетания полиморфизмов двух генов

Проводили анализ влияния сочетания генотипов по нескольким 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 3 и более генам не обнаружено, возможно, из-за небольшого объема выборки.

Выявлен эффект сочетаний полиморфизмов по двум генам: среди носителей аллеля С (генотипы СС и СТ) по локусу OPRM1 (rs1074287), гомозиготы ТТ по локусу DRD2NcoI (rs 6275) имели более высокую вероятность завершения программы лечения по сравнению с носителями СС и СТ (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 (таблица 6). Выявлены генетические варианты с разным эффектом.

Генетические варианты, повышающие риск рецидива зависимости от опиатов (выбывание из программы терапии): 1) DRD4 521 C\T (ТТ) + DRD2 Nco I(ТТ), $p=0.026$: 100% носителей этого варианта имели рецидив зависимости; 2) DRD4 521 C\T (ТТ) + DRD2 -141 C (II), $p=0.011$: риск рецидива выше в 8,7 раза; 3) DRD4 521 C\T (ТТ) + OPRM1 A118G (rs1799971)(AA), $p=0.011$; риск рецидива выше в 8,6 раза; 4) DRD2 Nco I(ТТ)+ ADRA2A (CC), $p=0.012$: риск рецидива выше в 3 раза; DRD2 Nco I(ТТ) + 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(ТТ) + OPRM1 (rs1074287) (CC), $p=0.025$; 3) DRD2 -141C (II) + OPRM1(rs510769)(AA), $p=0.035$; 4) DBH Fau (CC) + OPRM1 (rs1074287) (CC), $p=0.0497$.

Таблица 6 – Эффекты сочетаний полиморфизмов двух генов на вероятность завершения программы лечения

Сочетания генотипов	N	Рецидив (n, %)		ТКФ	OR (95%ДИ)	Эффект
		НЕТ	ДА			
Прочие	159	33 20.8%	126 79.2%	0.026	100% рецидив	100% рецидив
DRD4 521 C\T (TT) + DRD2 Nco I(TT)	19	0 0.0%	19 100.0%			
Прочие	146	32 21.9%	114 78.1%	0.011	8.70 (1.143-66.227)	Выше риск рецидива
DRD4 521 C\T (TT) + DRD2 -141 C (II)	32	1 3.1%	31 96.9%			
Прочие	143	32 22.4%	111 77.6%	0.011	8.65 (1.135-65.904)	Выше риск рецидива
DRD4 521 C\T (TT) + OPRM1 A118G (rs1799971)(AA)	31	1 3.2%	30 96.8%			
Прочие	134	30 22.4%	104 77.6%	0.012	3.17 (1.253-8.036)	Выше риск рецидива
DRD2 Nco I(TT)+ ADRA2A (CC)	72	6 8.3%	66 91.7%			
Прочие	131	30 22.9%	101 77.1%	0.02	2.54 (1.140-5.666)	Выше риск рецидива
DRD2 Nco I(TT) + OPRM1 A118G (rs1799971)(AA)	86	9 10.5%	77 89.5%			
Прочие	106	13 12.3%	93 87.7%	0.051		Ниже риск рецидива
DRD4 48bp (LL) + OPRM1 A118G (rs1799971)(AA)	112	26 23.2%	86 76.8%			
Прочие	107	12 11.2%	95 88.8%	0.025	0.412 (0.192-0.881)	Ниже риск рецидива
DRD2 C957T(TT) + OPRM1 (rs1074287) (CC)	98	23 23.5%	75 76.5%			

Продолжение таблицы 6

Сочетания генотипов	N	Рецидив (n, %)		ТКФ	OR (95%ДИ)	Эффект
		НЕТ	ДА			
Прочие	113	14 12.4%	99 87.6%	0.035	0.458 (0.224-0.939)	Ниже риск рецидива
DRD2 -141C (II) + OPRM1(rs510769) (AA)	106	25 23.6%	81 76.4%			
Прочие	136	18 13.2%	118 86.8%	0.0497	0.466 (0.223-0.978)	Ниже риск рецидива
DBH Fau(CC) + OPRM1 (rs1074287) (CC)	69	17 24.6%	52 75.4%			

3.6.2 Эффекты, зависящие от вида терапии

Ген дофаминового рецептора DRD4 в группе налтрексон и гуанфацин (Н+Г). Анализ выживаемости Каплана-Мейера показал, что носители генотипа ТТ локуса DRD4 521(rs1800955) в группе пациентов, получавших налтрексон и гуанфацин (Н+Г), достоверно дольше удерживались в программе терапии ($p=0.002$), чем остальные пациенты (генотипы СС и СТ) (таблица 7, рисунок 6).

Таблица 7 – Анализ выживаемости Каплана–Мейера для генотипов по локусу DRD4_521(rs1800955) (Попарные сравнения)

Группа	Генотип	(СС+СТ)		ТТ		
		Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.	
LogRank (Mantel-Cox)	Н+Г	(СС+СТ)	9.629	0.002	9.629	0.002
		ТТ				
	Н+ГП	(СС+СТ)	0.830	0.362	0.830	0.362
		ТТ				
	НП+Г	(СС+СТ)	0.131	0.718	0.131	0.718
		ТТ				
	НП+ГП	(СС+СТ)	1.220	0.269	1.220	0.269
		ТТ				

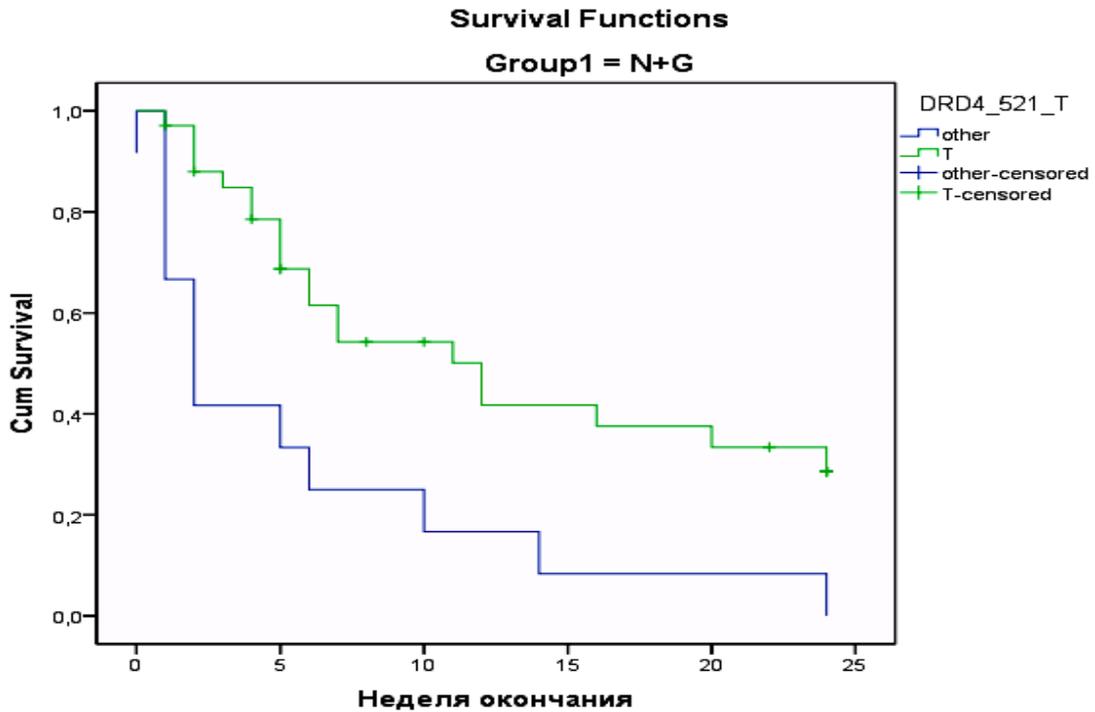


Рисунок 6 – Вероятность рецидива зависимости в группе пациентов, получавших налтрексон и гуанфацин (Н+Г)

для генотипов полиморфизма DRD4 521 (rs1800955), (n=91).

Анализ выживаемости: Каплан–Мейер лог-ранг статистика = 9.6, df=1, p=0.02.

Ген мю-опиоидного рецептора OPRM1 в группе двойного плацебо (НП+ГП). Выявлен эффект аллеля Т локуса rs510769: в группе НП+ГП носители аллеля Т (генотипы ТТ и СТ) имели более высокий риск рецидива зависимости по сравнению с остальными (генотип СС) (ТКФ p=0.016; Mantel-Haenszel Common OR 2.5 (1.1-5.8) – шанс выше, чем в других группах; таблица 8). При использовании поправки на множественность сравнений FDR или Бонферрони различий нет.

Таблица 8 – Влияние полиморфизма rs510769 гена OPRM1 на эффект терапии в зависимости от вида терапии

Группа терапии	OPRM1-1 rs510769		Исход		ТКФ	Mantel-Haenszel Common OR
			Завершили лечение	Рецидив		
Н+Г	СС	N	8	21	1.000	2.5 (1.1-5.8)
		%	27.6%	72.4%		
	ТТ+СТ	N	8	18		
		%	30.8%	69.2%		
Н+ГП	СС	N	10	20	0.095	
		%	33.3%	66.7%		
	ТТ+СТ	N	2	17		
		%	10.5%	89.5%		
НП+Г	СС	N	1	35	1.000	
		%	2.8%	97.2%		
	ТТ+СТ	N	0	21		
		%	0.0%	100.0%		
НП+ГП	СС	N	8	25	0.016	
		%	24.2%	75.8%		
	ТТ+СТ	N	0	24		
		%	0.0%	100.0%		

Выявлен эффект аллеля А локуса rs1799971 (A118G): в группе НП+ГП носители аллеля А (генотипы АА и АG) имели больший риск рецидива зависимости по сравнению с остальными (генотип GG) (ТКФ $p=0.008$; Mantel-Haenszel Common OR 2.4(1.1-5.2) – шанс выше, чем в других группах; таблица 9). При использовании поправки на множественность сравнений FDR достоверность различий сохранилась.

Таблица 9 – Влияние полиморфизма rs1799971 (A118G) гена OPRM1 на эффект терапии в зависимости от вида терапии

Группа терапии	OPRM1-3 rs1799971		Исход		ТКФ	Bonferroni P<0.0125	FDR	Mantel-Haenszel Common OR
			Завершили лечение	Рецидив				
Н+Г	GG	N	9	25	0.585	P>0.0125		2.4 (1.1-5.2)
		%	26.5%	73.5%				
	AA+AG	N	9	18				
		%	33.3%	66.7%				
Н+ГП	GG	N	11	22	0.057	P>0.0125	P>0.025	
		%	33.3%	66.7%				
	AA+AG	N	2	19				
		%	9.5%	90.5%				
НП+Г	GG	N	2	37	0.544	P>0.0125		
		%	5.1%	94.9%				
	AA+AG	N	0	20				
		%	.0%	100.0%				
НП+ГП	GG	N	8	25	0.008	P<0.0125	P<0.0125	
		%	24.2%	75.8%				
	AA+AG	N	0	25				
		%	.0%	100.0%				

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение СЗО является сложной и серьезной проблемой в наркологии. Врачи сталкиваются с потребностью решения достаточно сложных диагностических и лечебных задач из-за широкого разнообразия и вариабельности клинических проявлений СЗО (Чирко В.В., Демина М.В., 2002; Агибалова Т.В., 2007). Клинические проявления СЗО включают в себя симптомы, связанные с интоксикацией и физической зависимостью, а также психопатологические состояния, вызванные злоупотреблением опиоидами. Фаза заболевания (интоксикация, абстиненция, постабстинентный период) и индивидуальные особенности пациента являются определяющими при выборе конкретных групп препаратов и индивидуальном подборе терапии с целью достижения максимальной эффективности и безопасности лечения. В то время как терапия опиоидной интоксикации и опиоидного абстинентного синдрома достаточно хорошо разработана и эффективно применяется на практике, имеется проблема недостаточной эффективности фармакотерапии для обеспечения длительной и устойчивой ремиссии, при этом эффективность существующих методов различается от пациента к пациенту. Результаты, полученные при анализе социально-демографических данных исследуемой когорты, продемонстрировали, что для участников данного исследования было характерно наличие предыдущего опыта лечения зависимости от опиоидов в анамнезе, а также длительный стаж зависимости от опиоидов. Оба эти показателя свидетельствуют о том, что существующая схема ведения данных пациентов малоэффективна и сопровождается частыми рецидивами, приводящими к повторным госпитализациям. Таким образом, можно сделать заключение, что проблема остается актуальной и требует разработки новых подходов к терапии зависимости от опиоидов.

Несмотря на распространенность лечения зависимости от опиоидов налтрексоном в пероральной лекарственной форме, эффективность данного

метода относительно невелика. Существуют различные причины недостаточной эффективности налтрексона для лечения зависимости от опиоидов, главная из которых связана с комплаенсом. Большинство пациентов, как правило, быстро прекращают лечение налтрексоном, хотя существуют отдельные группы высокомотивированных больных с зависимостью от опиоидов, которые демонстрируют более высокую приверженность данному виду терапии (Kleber H., 2007).

Вариабельность терапевтического эффекта фармакотерапии от пациента к пациенту может быть также связана с генетическими причинами – различиями в структуре генов прямых и косвенных мишеней препарата (Кибитов А.О., 2015). 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.

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, с возможностью самостоятельного удаления имплантата (Крупницкий Е.М., Блохина Е.А., 2010; Крупницкий Е.М. и др., 2012). 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%) (Крупницкий Е.М. и др., 2012).

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 РФ исследования эффективности Вивитрола для лечения зависимости от опиоидов показали, что значимо большая часть больных завершили программу лечения в группе Вивитрола (n=67; 53%) в сравнении с группой плацебо (n=47; 38%; p=0.017) (Krupitsky E. et al., 2011). 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.

Исследования налтрексона в комбинации с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) показали, что СИОЗС способны уменьшать проявления постабстинентного синдрома, в частности тревогу и депрессию (Krupitsky E.M. et al., 2002). На основании этих результатов в РФ 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 (Krupitsky E.M. et al., 2006b). Но в целом антидепрессанты не оказывали значимого влияния на улучшение результатов лечения налтрексоном.

Результаты данного исследования комбинированного применения налтрексона в пероральной форме и гуанфацина аналогичны результатам, полученным нами ранее (Krupitsky E.M. et al., 2004; Krupitsky E.M. et al., 2006b), показавшим, что налтрексон превосходит по эффективности плацебо для стабилизации ремиссии при зависимости от опиоидов. Однако процент удержания пациентов в программе лечения в течение 6 месяцев в настоящем исследовании был несколько ниже, чем в более ранних работах. Возможная причина меньшей эффективности пероральной формы налтрексона в настоящем исследовании – больший возраст участников и, как следствие, меньшее влияние со стороны родственников, которые могут контролировать прием перорального

налтрексона. Эти данные соотносятся с результатами американских исследований, в которых была показана важность контроля со стороны членов семьи при лечении налтрексоном (Carroll K.M. et al., 2001; Fals-Stewart W., O'Farrell T.J., 2003). Применение пролонгированных форм налтрексона (инъекционных и имплантируемых) на настоящий момент позволяет в некоторой степени решить проблему комплаенса и повысить эффективность данного препарата в терапии опиоидной зависимости (Крупницкий Е.М., Блохина Е.А., 2010).

Аналогично результатам R.Sinha et al. (Sinha R. et al., 2007), в данном исследовании гуанфацин снижал восприимчивость к стрессу через 18 недель терапии, однако это не способствовало более длительному удержанию больных в программе лечения налтрексоном (хотя удержание в группе Н+Г и было несколько лучше, чем в группе Н+ГП, но эти различия не достигали уровня статистической значимости). Тем не менее умеренный стресспротективный эффект гуанфацина может быть использован при лечении зависимости от опиоидов для снижения восприимчивости пациентов к стрессорным факторам, а также для уменьшения влечения к употреблению опиоидов, что и было показано в настоящей работе (средний балл по ШВС был достоверно ниже в группах гуанфацина по сравнению с группами плацебо на 18 неделе проекта). Пик восприимчивости к стрессу, отмечавшийся на 18 неделе, соотносится с теорией «инкубации», разработанной на основе исследований на животных, в которых под воздействием стрессовых факторов наблюдалось восстановление угашенного потребления опиоидов (Shalev U. et al., 2001). Мы не обнаружили статистически значимой корреляции ШВС с ВАШ влечения к употреблению опиоидов, начиная со второго месяца проекта. Возможным объяснением данного феномена может быть большой процент пациентов, досрочно выбывших из исследования из-за выраженности патологического влечения (Палаткин В.Я., 2017). 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.

Таким образом, существующие подходы не обеспечивают достаточной стабилизации ремиссии у части пациентов с зависимостью от опиоидов. В этой связи фармакогенетический анализ может быть полезен для определения больных, потенциально лучше отвечающих на определенные виды фармакотерапии зависимости от опиоидов.

Первая группа результатов выявила противоположные эффекты отдельных аллелей в общей группе пациентов, не зависимо от варианта терапии в рамках данного исследования: 1) рецессивный аллель T локуса DRD4 521 (rs1800955) гена дофаминового рецептора типа 4 и аллель C локуса DRD2 957 (rs 6277 гена дофаминового рецептора типа 2 достоверно способствуют удержанию в программе терапии; 2) аллель S (количество повторов менее 7) локуса DRD4 VNTR гена дофаминового рецептора типа 4 достоверно, а рецессивный аллель T локуса rs510769 и доминантный аллель A функционального полиморфного локуса rs1799971 (A118G) гена мю-опиоидного рецептора OPRM1 с достоверностью на границе значимости, напротив, увеличивают риск рецидива зависимости от опиоидов, что может говорить о более слабом эффекте генетических вариантов гена OPRM1.

Важно, что нам удалось выявить эффект отдельных полиморфных аллелей, что говорит о существенном влиянии полиморфизма генов дофаминовых рецепторов типов 2 и 4 и гена мю-опиоидного рецептора на эффективность терапии зависимости от опиоидов.

Имеется существенное влияние локуса DRD4 521 (rs1800955), находящегося в промотерной области гена и, возможно, изменяющего его экспрессию, на электрофизиологические и нейрофизиологические корреляты негативной реакции при ошибочных решениях у человека (Agam Y. et al., 2014). Это связано в значительной степени с генетическим контролем черт личности, особенно с личностными и поведенческими характеристиками и импульсивностью (Balestri M. et al., 2014). Локус DRD4 521 связывают с риском развития опийной наркомании

(Lai J. et al., 2010). Имеются сообщения о протективном эффекте аллеля С этого локуса (номинально значимый эффект) в отношении риска развития опийной наркомании (Vereczkei A. et al., 2013). При этом сообщается, что СС генотип DRD4 521 связан с поиском избыточного риска («risk-taking») среди спортсменов, занимающихся высокорискованными видами спорта (Thomson C. et al., 2012), что может быть хорошим объяснением негативного эффекта СС генотипа в нашем исследовании: носители СС имеют повышенный уровень склонности к риску, что снижает эффективность терапии.

Имеются данные, что локус rs510769 гена мю-опиоидного рецептора OPRM1 существенно увеличивает риск развития зависимости от опиоидов (Levran O. et al., 2008) и связан с выраженными эффектами амфетамина в виде эйфории, прилива энергии и стимуляции у здоровых добровольцев (Dlugos A. et al., 2010).

Наши данные о том, что доминантный аллель А локуса rs1799971 (A118G) гена мю-опиоидного рецептора OPRM1 увеличивает риск рецидива опийной зависимости хорошо согласуются с данными масштабного мета-анализа 25 исследований, объединяющего более 28 000 индивидуумов европейского происхождения с диагнозами зависимости от ПАВ (алкоголь, опиоиды, каннабис, кокаин и никотин) по DSM-IV, в котором установлено, что аллель 118G имеет определенный, но сравнительно небольшой протективный эффект в отношении химической зависимости в целом (Schwantes-An T. et al., 2016). В недавнем исследовании показано, что носители аллеля 118G имеют достоверно большую тяжесть течения зависимости от опиатов, в том числе последствий употребления героина, и большее число попыток прекращения употребления героина, а также большую приверженность терапии и большее желание пройти программу лечения зависимости от опиоидов (Woodcock E. et al., 2015). При этом ожидаемая негативная роль варианта 118G в отношении риска развития зависимости от героина (Drakenberg K. et al., 2006) не подтверждается результатами популяционных исследований, в том числе этнически близких к русским (Nikolov M. et al., 2011).

Некоторые исследования (Walter N. et al., 2011) связывают локус DRD2 C957T с проявлением черты личности «кооперативность», что в контексте дизайна нашего исследования может быть ключевым фактором удержания в программе. Одновременно гомозиготы CC по этому локусу испытывают трудности с обучением и формированием навыков (Huertas E. et al., 2010), что может парадоксально также увеличить их шансы удержания в программе.

В полиморфном локусе DRD4 экзон 3 48bp VNTR последовательность из 48 пар нуклеотидов повторяется от 2 до 11 раз, это отражается на структуре синтезируемого белка рецептора, состоящего в соответствующем участке из 32-176 аминокислот (повторы последовательности из 16 аминокислот). Полиморфные варианты рецептора отличаются структурой третьей внутриклеточной петли, но не различаются по функциональной активности, не выявлено изменений аффинности и числа мест связывания рецептора, за исключением варианта 4.7, где отмечалось слабое снижение аффинности к ДА в функциональных исследованиях (Jovanovic V. et al., 1999). Имеются данные о том, что разные варианты повторов имеют различное действие на экспрессию гена (Schoots O. et al., 2003).

Данные перекрестных исследований различных методологий позволяют предположить значительную вероятность взаимосвязи этого полиморфизма с предрасположенностью к потреблению ПАВ, а также с фенотипами, связанными с болезнями зависимости от ПАВ (McGeary J. et al., 2009), и симптомокомплексом поиска новизы (novelity seeking) (Laucht M. et al., 2007), проявления которого считаются важными для развития наркотической зависимости.

Вторая группа результатов выявила значительное влияние сочетаний полиморфизмов по двум генам у одного пациента на эффективность терапии.

Несмотря на то, что аллель T (генотипы СТ и ТТ) локуса DRD4 521 (rs1800955) гена дофаминового рецептора типа 4 способствует удержанию в программе терапии, гомозиготный генотип ТТ в сочетании с генотипом DRD2 - 141 C (II) или с генотипом OPRM1 A118G (rs1799971)(AA) или с генотипом DRD2 Nco I(ТТ) повышает шанс рецидива. Вероятно, критическое значение имеют гетерозиготные варианты генотипа СТ, количество которых значительно

больше, чем ТТ, и за счет которых, скорее всего, и формируется эффект самого аллеля Т.

Похожее влияние гетерозиготного генотипа обнаружено и для аллеля С DRD2 957 (rs 6277) гена дофаминового рецептора типа 2: генотипы (СТ и СС) способствуют удержанию в программе терапии, но и сочетание DRD2 С957Т(ТТ) + OPRM1 (rs1074287) (СС) имеет тот же эффект.

Подтвержден эффект полиморфизма OPRM1(rs510769): наличие аллеля Т увеличивает риск рецидива, сочетание генотипов OPRM1(rs510769) (АА) и DRD2 -141С (II) снижает риск рецидива.

Эффект аллеля S (количество повторов менее 7) локуса DRD4 VNTR гена дофаминового рецептора типа 4 в виде повышения риска рецидива подтвержден в сочетании DRD4 48bp (LL) + OPRM1 A118G (rs1799971) (АА), которое способствует удержанию в программе. Снова виден эффект гетерозиготности, теперь по аллелю А локуса OPRM1 A118G (rs1799971): генотипы (АА и АG) увеличивают риск рецидива, что подтверждается сочетаниями генотипов DRD4 521 С\Т (ТТ) + OPRM1 A118G (rs1799971)(АА) и DRD2 Nco I(ТТ) + OPRM1 A118G (rs1799971)(АА), которые также увеличивают риск рецидива, но в сочетании с DRD4 48bp (LL) генотип АА, как сказано выше, способствует удержанию в программе.

Генотип DRD2 Nco I(ТТ) сам по себе не имеет эффекта, но в сочетании с генотипами DRD4 521 С\Т (ТТ) или OPRM1 A118G (rs1799971), а также с ADRA2A (СС) повышает риск рецидива. Последний результат очень важен и демонстрирует эффект полиморфизма гена альфа-2А-адренорецептора – фармакологической мишени гуанфацина. Пресинаптическая регуляция ДА нейромедиации также может быть изменена влиянием Т аллеля по локусу Nco I гена дофаминового рецептора типа 2, который, возможно, имеет влияние на регуляцию экспрессии гена.

Генотип DRD2 -141С (II), также не имеющий самостоятельного эффекта, в случае сочетания с генотипом DRD4 521 С\Т (ТТ) повышает шанс рецидива, а в случае сочетания с OPRM1(rs510769)(АА)- напротив, снижает шанс рецидива.

Генотип OPRM1 (rs1074287) (CC), тоже не имеющий самостоятельного эффекта, в сочетании с генотипами DRD2 C957T(TT) и DBH Fau(CC), также не имеющего эффекта, способствует удержанию в программе терапии. При этом среди носителей аллеля С (генотипы CC и CT) по локусу OPRM1 (rs1074287), гомозиготы TT по локусу DRD2NcoI имели более высокую вероятность завершения программы лечения по сравнению с носителями CC и CT. Сообщают (Xie X. et al., 2007) о роли генотипа -1021TT в утяжелении течения зависимости от опиоидов, если она уже началась. Возможно, в данном случае, меньшая тяжесть течения заболевания у носителей генотипа CC способствует удержанию пациента в программе.

Таким образом, показаны значительные и многообразные эффекты полиморфизма генов как дофаминовой, так и опиоидной систем на завершение программы терапии в целом, независимо от вариантов терапии в рамках двойного слепого плацебо-контролируемого исследования.

Третья группа результатов получена при анализе влияния генетических вариантов на эффект терапии в группах с разными видами терапии и было выявлено несколько значительных эффектов в двух противоположных группах.

Только в группе участников, получавших налтрексон и гуанфацин (Н+Г), носители генотипа TT локуса DRD4 521(rs1800955) достоверно дольше удерживались в программе терапии, чем остальные участники (генотипы CC и CT). Видно, что подтверждена роль аллеля Т как фактора, способствующего удержанию в программе в целом. Возможно, вклад эффекта полиморфизма в этой группе максимален и обеспечивает проявление эффекта при анализе удержания в программе в общей группе пациентов, однако при рассмотрении вариантов сочетаний генотипов эффект «размывается» за счет гетерозиготных генотипов СТ. С другой стороны, проявление эффекта генотипа TT только в группе пациентов, получавших оба компонента комбинированной терапии, может говорить о наиболее существенном фармакогенетическом влиянии, с минимальным генетическим эффектом на черты личности и характера пациентов. Вероятно, генетические варианты локуса DRD4 521(rs1800955) гена

дофаминового рецептора типа 4 в наибольшей степени связаны именно с фармакологическим эффектом налтрексона и гуанфацина для стабилизации ремиссии при опиоидной наркомании. Механизмы этого влияния нуждаются в дальнейшем изучении, особенно с учетом того, что дофаминовый рецептор типа 4 не является фармакологической мишенью ни налтрексона, ни гуанфацина. Возможно, фармакологический эффект препаратов обусловлен сложным и тесным взаимодействием нейромедиаторных систем мозга и рядом косвенных связей различных нейрохимических систем в процессе формирования терапевтического эффекта.

Только в этой группе двойного плацебо (НП+ГП) носители аллеля Т локуса rs510769 мю-опиоидного рецептора OPRM1 (генотипы ТТ и СТ) имели больший риск рецидива зависимости по сравнению с остальными (генотип СС) (при использовании поправки на множественность сравнений FDR или Бонферрони различий нет), и носители аллеля А локуса rs1799971 (A118G) (генотипы АА и АG) имели больший риск рецидива зависимости по сравнению с остальными (генотип GG) и при использовании поправки на множественность сравнений FDR достоверность различий сохранилась.

Подтверждена роль полиморфизмов гена мю-опиоидного рецептора OPRM1, обнаруженная при анализе эффекта терапии в целом. Вероятно, именно в группе двойного плацебо влияние генетических вариантов этого гена максимально. Интересно, что в этой группе при отсутствии реального фармакологического эффекта налтрексона и гуанфацина, в наибольшей степени проявляется генетический контроль черт личности и характера, за счет которых и происходит удержание пациентов в программе терапии. Возможно, влияние полиморфизма гена мю-опиоидного рецептора, в том числе функционального варианта rs1799971 (A118G), на личностные характеристики до сих пор недооценивалось в исследованиях роли этого гена как в механизмах риска развития болезней зависимости от ПАВ, так и в исследованиях эффективности разных вариантов противорецидивной терапии этих заболеваний.

Наиболее важный позитивный результат нашего исследования – выявление различных и хорошо различимых фармакогенетических эффектов сочетания полиморфизмов дофаминовой и опиоидной систем, что можно считать одним из прямых доказательств их совместного влияния на эффективность комбинированной терапии налтрексоном и гуанфацином зависимости от опиоидов. Не исключено, что в основе такого фармакогенетического эффекта на уровне фармакодинамических процессов могут лежать глубинные механизмы генетического контроля, прежде всего генами ДА системы, черт личности, темперамента и характера (Conner B. et al., 2010). В контексте дизайна и цели нашего исследования наибольшее значение имеют черты личности, обеспечивающие высокий или низкий комплаенс к терапии. С учетом специфики контингента зависимых от опиоидов, низкий комплаенс полностью нивелирует терапевтические усилия, и даже эффективный препарат может не оказывать эффекта.

Мы не обнаружили связи эффективности терапии пациентов с зависимостью от опиоидов и полиморфизма генов опиоидного рецептора типа каппа (rs6473797), катехол-орто-метил-трансферазы (COMT) rs4680 (Val158Met в экзоне II), белка-переносчика дофамина (SLC6A3, DAT1) экзон III 40 bp VNTR (DAT_40) и rs 2702 (C/T 3'UTR экзон XV, DAT_Msp), а также rs 4646984 (5' UTR 120 bp дупликация, DRD4_120) в гене дофаминового рецептора 4 подтипа (DRD4) и rs1800497 (экзон VIII Lys713Glu, C/T в гене ANKK1 (бывший Taq IA DRD2, DRD2_Taq I).

Таким образом, показано совместное влияние генов дофаминовой и опиоидной систем на эффективность стабилизации ремиссии у больных с зависимостью от опиоидов налтрексоном и гуанфацином, что не только подчеркивает их взаимную зависимость, но и заставляет сфокусироваться на их одновременном изучении в аспекте эффективной терапии аддиктивных состояний. Существенно, что гены, обнаружившие эффект, кодируют ключевые элементы ДА системы – дофаминовые рецепторы типов 4 и 2, что заставляет предполагать мощное влияние патологии ДА системы и, как следствие, сильного влечения к

наркотику у этих больных на низкую эффективность терапии. Этот факт вновь подтверждает, уже на генетическом уровне, ведущую роль ДА мезолимбической системы в патогенезе опиийной наркомании и дает возможность выделения носителей этих генетических вариантов в отдельную группу высокорезистентных к терапии пациентов.

Независимо от варианта комбинированной терапии, полиморфные варианты генов ДА системы (дофаминовые рецепторы типов 4 и 2) способствуют удержанию в программе терапии, а полиморфные варианты генов ДА системы и опиоидной системы (дофаминовый рецептор типа 4 и мю-опиоидного рецептора) увеличивают риск рецидива зависимости от опиоидов.

Генетические варианты локуса DRD4 521(rs1800955) гена дофаминового рецептора типа 4 проявляются только в группе пациентов, получавших активные препараты, и в наибольшей степени связаны именно с фармакологическим эффектом налтрексона и гуанфацина для стабилизации ремиссии зависимости от опиоидов.

Полиморфизм гена мю-опиоидного рецептора, в особенности функционального варианта rs1799971 (A118G), в наибольшей степени проявляется в группе двойного плацебо, что заставляет предполагать существенное влияние этого гена на черты личности, темперамента и характера, особенно в контексте комплаенса.

По результатам генотипирования возможно выявление высокорезистентных к терапии пациентов, а предварительное проведение генотипирования перед назначением вариантов фармакотерапии может повысить эффективность лечения зависимости от опиоидов.

Результаты исследования, изложенные в главе 3, опубликованы и доступны по ссылкам: Крупицкий Е.М. и др., 2015а; Кибитов А.О. и др., 2016; Палаткин В.Я. и др., 2016, 2017; Krupitsky E. et al., 2013.

ВЫВОДЫ

1. Комбинация гуанфацина и налтрексона в пероральной лекарственной форме является более эффективным средством для стабилизации ремиссии при синдроме зависимости от опиоидов 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 синдроме зависимости от опиоидов, 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 синдромом зависимости от опиоидов. 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 синдромом зависимости от опиоидов.

- a. 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.
- b. 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.
- c. 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 налтрексоном и гуанфацином 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 СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АСТ	– аспартатаминотрансфераза
ВАШ	– визуальная аналоговая шкала
Г	– гуанфацин
ГП	– гуанфацин плацебо
ДА	– дофамин
ДИ	– доверительный интервал
ЗОФ	– заключительная оценочная форма
ИТЗ	– индекс тяжести зависимости
ИФРИП	– интегративная форма регистрации информации о пациенте
КМДИ	– комплексное международное диагностическое интервью
КПШ	– краткая психиатрическая шкала
ЛААМ	– лево-альфа-ацетилметадол
ЛТ	– личностная тревожность
М	– среднее значение
Н	– налтрексон (пероральная форма)
НП	– налтрексон плацебо
НА	– норадреналин
ОАС	– опиоидный абстинентный синдром
ОКВ	– шкала общего клинического впечатления
ОШ	– отношение шансов
ПАВ	– психоактивное вещество
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
РА	– ретроспективный анализ
РФ	– Российская Федерация
СЗО	– синдром зависимости от опиоидов
СОО	– синдром отмены опиоидов
ТКФ	– точный критерий Фишера

ТОСР	– тест оценки степени риска
УДИП	– учет дозировки исследуемых препаратов
ФРПИП	– форма регистрации приема исследуемых препаратов
ШВС	– шкала восприимчивости к стрессу
ШДБ	– шкала депрессии Бека
ШООФ	– шкала общей оценки функционирования
ШОСА	– шкала оценки синдрома ангедонии
ШТС	– шкала тревоги Спилбергера
ШФСА	– шкала физической и социальной ангедонии (шкала Чапмана)
ADRA2A	– ген альфа-2A-адренорецептора
ANOVA	– дисперсионный анализ (от англ. Analysis Of Variance)
CI	– доверительный интервал
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
OPRM1	– мю-опиодный рецептор подтип 1
OPRK1	– каппа-опиодный рецептор подтип 1
OR	– отношение шансов
SE	– стандартная ошибка
SD	– стандартное отклонение

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агибалова, Т.В. Аффективные расстройства при алкогольной, опиатной и игровой зависимости: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Т.В. Агибалова; ННЦ наркологии. – М., 2007. – 47 с.
2. Анохина, И.П. Основные биологические механизмы зависимости от психоактивных веществ / И.П. Анохина // Вопросы наркологии. – 2013. – № 6. – С. 40-59.
3. Винникова, М.А. Клинико-диагностические критерии патологического влечения к наркотику / М.А. Винникова // Вопросы наркологии. – 2001. – № 2. – С. 20-26.
4. Винникова, М.А. Фармакоэкономический анализ в наркологической практике: излишество или необходимость? / М.А. Винникова, Ю.В. Илларионова // Вопросы наркологии. – 2012. – № 5. – С. 78-95.
5. Винникова, М.А. Ремиссии при опиоидной зависимости: клиника, этапы течения, профилактика рецидивов / М.А. Винникова // Вопросы наркологии. – 2013. – № 4. – С. 99-109.
6. Голимбет, В.Е. Молекулярно-генетический подход к клинической и нозологической дифференциации шизоаффективного психоза / В.Е. Голимбет, Г.П. Пантелеева, П.В. Бологов [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2010. – Т. 110, № 10. – С. 48-52.
7. Иванец, Н.Н. Клинические особенности постабстинентных нарушений при героиновой наркомании и некоторые подходы к их лечению / Н.Н. Иванец, М.А. Винникова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1999. – Т. 99, № 9. – С. 28-33.
8. Иванец, Н.Н. Современная концепция терапии наркологических заболеваний / Н.Н. Иванец, М.А. Винникова // Руководство по наркологии. – М.: Медпрактика-М, 2002. – Т. 2. – С. 6-24.
9. Иванец, Н.Н. Комплексный подход в терапии опийного абстинентного синдрома / Н.Н. Иванец, М.А. Винникова // Врач. – 2008. – № 7. – С. 24-28.

10. Иванец, Н.Н. Оценка стоимости лечения наркомании в России / Н.Н. Иванец, Е.А. Кошкина, В.В. Киржанова, М.В. Плотникова // Вопросы наркологии. – 2008а. – № 5. – С. 93-101.
11. Иванец, Н.Н. Смертность больных наркоманией в Российской Федерации. Анализ данных федерального статистического наблюдения / Н.Н. Иванец, Е.А. Кошкина, В.В. Киржанова [и др.] // Вопросы наркологии. – 2008б. – № 3. – С. 105-118.
12. Илюк, Р.Д. Динамическая многофакторная оценка клинических и психосоциальных характеристик у больных с опишной зависимостью, проходящих реабилитационное лечение / Р.Д. Илюк, М.Н. Торбан, И.В. Берно-Беллекур [и др.] // Наркология. – 2012. – № 9. – С. 69-77.
13. Кибитов, А.О. Фармакогенетика болезней зависимости от психоактивных веществ / А.О. Кибитов // Наркология. – 2015. – № 11. – С. 61-74.
14. Кибитов, А.О. Возможности и перспективы фармакогенетических исследований в наркологии: профилактика, терапия, реабилитация / А.О. Кибитов // Вопросы наркологии. – 2016. – № 3. – С. 3-29.
15. Кибитов, А.О. Генетические основы этиологии и патогенеза болезней зависимости от психоактивных веществ / А.О. Кибитов, И.П. Анохина // Наркология. – 2016. – № 6. – С. 84-104.
16. Кибитов, А.О. 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.
17. Киржанова, В.В. Состояние и деятельность наркологической службы в Российской Федерации в 2017 году: Аналитический обзор / В.В. Киржанова, Н.И. Григорова, В.Н. Киржанов, О.В.Сидорюк – М.: ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, 2019. – 196 с.

18. Кошкина, Е.А. Современные эпидемиологические методы мониторинга распространенности употребления наркотиков / Е.А. Кошкина // Вопросы наркологии. – 2006. – № 1. – С. 64-72.
19. Крупицкий, Е.М. Современные фармакологические методы стабилизации ремиссий и профилактики рецидивов в наркологии / Е.М. Крупицкий, Р.Д. Илюк, О.Ф. Ерышев, М.В. Цой-Подосенин // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева. – 2009. – № 1. – С. 12-28.
20. Крупицкий, Е.М. Применение пролонгированных форм налтрексона для лечения зависимости от опиатов / Е.М. Крупицкий, Е.А. Блохина // Вопросы наркологии. – 2010. – № 4. – С. 32-43.
21. Крупицкий, Е.М. Применение различных лекарственных форм налтрексона для лечения зависимости от опиоидов / Е.М. Крупицкий, Э.Э. Звартау, Е.А. Блохина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. – 2011. – Т. 111, №11, Вып.2. – С. 66-72.
22. Крупицкий, Е.М. Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности применения имплантируемой формы налтрексона пролонгированного действия (продетоксона) для профилактики рецидива опиоидной наркомании / Е.М. Крупицкий, Э.Э. Звартау, Е.А. Блохина [и др.] // Вопросы наркологии. – 2012. – № 6. – С. 3-27.
23. Крупицкий, Е.М. Инъекционная форма налтрексона пролонгированного действия для лечения опиоидной зависимости: открытое исследование эффективности и безопасности при длительном курсовом лечении / Е.М. Крупицкий, Е.В. Нунес, У. Линг [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2014. – Т. 114, № 11. – С. 49-56.
24. Крупицкий, Е.М. Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности комбинированной терапии налтрексоном и гуанфацином для стабилизации ремиссии при опиоидной наркомании / Е.М. Крупицкий, Е.А. Блохина, Э.Э. Звартау [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015а. – № 10. – С. 39-46.

25. Крупицкий, Е.М. Стабилизация ремиссий у больных опишной наркоманией имплантом налтрексона: фармакогенетический аспект / Е.М. Крупицкий, А.О. Кибитов, Е.А. Блохина [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015b. – Т. 115, № 4-2. – С. 14-23.
26. Крупицкий, Е.М. Применение различных лекарственных форм налтрексона для лечения зависимости от опиатов / Е.М. Крупицкий, Э.Э. Звартау, Е.А. Блохина // Вопросы наркологии. – 2017. – № 4-5. – С. 113-128.
27. Кукес, В.Г. Проблемы клинической фармакогенетики на современном этапе / В.Г. Кукес, Д.А. Сычев, И.А. Гасанов // Клиническая медицина. – 2007. – Т. 85, № 2. – С. 58-63.
28. Курылев, А.А. Генотипирование CYP2D6 в практике психиатрического стационара – фармакоэкономические аспекты / А.А. Курылев, Б.В. Андреев, А.С. Колбин, О.В. Лиманкин // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2018. – Т. 11. – № 1. – С. 19-26.
29. 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.
30. Палаткин, В.Я. Эффективность противорецидивной фармакотерапии синдрома зависимости от опиоидов комбинацией гуанфацина и налтрексона: клинический и фармакогенетический аспекты / В.Я. Палаткин // Наркология. – 2017. – Т. 16, № 11. – С. 35-46.
31. 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.
32. Палаткин, В.Я. Выраженность психопатологических симптомов, качество жизни и распространенность ВИЧ-инфекции среди больных с синдромом

- зависимости от опиоидов / В.Я. Палаткин, М.В. Ветрова, Н.М. Бушара [и др.] // Вопросы наркологии. – 2018. – № 5(165). – С. 89-92.
33. Сиволап, Ю.П. Злоупотребление опиоидами и опиоидная зависимость / Ю.П. Сиволап, В.А. Савченков. – М.: Медицина, 2005. – 304 с.
34. Современные методы лечения наркомании: обзор фактических данных / ООН. Упр. по наркотикам и преступности // Нью-Йорк: Материалы по вопросам лечения наркомании – 2003. – С. 30.
35. Софронов, А.Г. Психофармакотерапия в рутинной практике врачей-наркологов / А.Г. Софронов, А.Е. Добровольская, А.Ю. Егоров [и др.] // Школа В.М. Бехтерева: от истоков до современности: материалы Всероссийской научно-практич. конф. с международ. участием, посвященной 160-летию со дня рождения Владимира Михайловича Бехтерева и 110-летию Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева. – 2017. – С. 347-348.
36. Тюрина, А.А. Эффективность применения имплантата налтрексона для стабилизации ремиссии у больных опийной наркоманией: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.А. Тюрина; СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева. – СПб., 2013. – 27 с.
37. Цой-Подосенин, М.В. Функционирование «системы награды» у больных с зависимостью от психоактивных веществ / М.В. Цой-Подосенин, Е.М. Крупицкий, Е.В. Вербицкая [и др.] // Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. – 2009. – № 1. – С. 83-88.
38. Чирко, В.В. Очерки клинической наркологии (Наркомании и токсикомании: клиника, течение, терапия) / В.В. Чирко, М.В. Демина. – М.: Медпрактика-М, 2002. – 338 с.
39. Aberg, E. The functional Val158Met polymorphism in catechol-O-methyltransferase (COMT) is associated with depression and motivation in men from a Swedish population-based study / E. Aberg, A. Fandino-Losada, L.K. Sjöholm [et al.] // Journal of Affective Disorders. – 2011. – Vol. 129, №. 1-3. – P. 158-166.

40. Agam, Y. Dissociable genetic contributions to error processing: a multimodal neuroimaging study / Y. Agam, M. Vangel, J. Roffman [et al.] // PloS one. – 2014. – Vol. 9, № 7. – P. e101784.
41. Aguirre-Samudio, A.J. DRD4 polymorphism and the association with mental disorders / A.J. Aguirre-Samudio, H. Nicolini // Revista de investigacion clinica; organo del Hospital de Enfermedades de la Nutricion. – 2005. – Vol. 57, № 1. – P. 65-75.
42. Albaugh, M.D. COMT Val158Met genotype as a risk factor for problem behaviors in youth / M.D. Albaugh, V.S. Harder, R.R. Althoff [et al.] // Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. – 2010. – Vol. 49, № 8. – P. 841-849.
43. Anton, R.F. Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence: the COMBINE study: a randomized controlled trial / R.F. Anton, S.S. O'Malley, D.A. Ciraulo [et al.] // JAMA. – 2006. – Vol. 295. – P. 2003-2017.
44. Arias, A. Association of an Asn40Asp (A118G) polymorphism in the mu-opioid receptor gene with substance dependence: a meta-analysis / A. Arias, R. Feinn, H.R. Kranzler // Drug Alcohol Depend. – 2006. – Vol. 83. – P. 262-268.
45. Balestri, M. Genetic modulation of personality traits / M. Balestri, R. Calati, A. Serretti, D. De Ronchi // International Clinical Psychopharmacology. – 2014. – Vol. 29, № 1. – P. 1-15.
46. Ball, J.C. Basic issues pertaining to the effectiveness of methadone maintenance treatment / J.C. Ball, E. Corty // NIDA Res.Monogr. – 1988. – Vol. 86. – P. 178-191.
47. Ballon, N. Polymorphisms TaqI A of the DRD2, BallI of the DRD3, exon III repeat of the DRD4, and 3' UTR VNTR of the DAT: Association with childhood ADHD in male African Caribbean cocaine dependents? / N. Ballon, L. Sophie, R. Christianne [et al.] // American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics. – 2007. – Vol. 144, №. 8. – P. 1034-1041.

48. Bart, G. Increased attributable risk related to a functional mu-opioid receptor gene polymorphism in association with alcohol dependence in central Sweden / G. Bart, M.J. Kreek, J. Ott [et al.] // *Neuropsychopharmacology*. – 2005. – Vol. 30. – P. 417-422.
49. Batman, A.M. The selective dopamine uptake inhibitor, D-84, suppresses cocaine self-administration, but does not occasion cocaine-like levels of generalization / A.M. Batman, A.K. Dutta, M.E. Reith, P.M. Beardsley // *European journal of pharmacology*. – 2010. – Vol. 648, № 1 – P. 127-132.
50. Bauer, I.E. The role of opioidergic genes in the treatment outcome of drug addiction pharmacotherapy: A systematic review / I.E. Bauer, J.C. Soares, D.A. Nielsen // *American Journal on Addictions*. – 2015. – Vol. 24, № 1. – P. 15-23.
51. Beck, A.T. An inventory for measuring depression / A.T. Beck, C.H. Ward, M. Mendelson [et al.] // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 1961. – Vol. 4. – P. 561-571.
52. Benjamini, Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing / Y. Benjamini, Y. Hochberg // *Journal of the Royal Statistical Society*. – 1995. – Vol. 57, № 1. – P. 289-300.
53. Bergen, A.W. μ opioid receptor gene variants: lack of association with alcohol dependence / A.W. Bergen, J. Kokoszka, R. Peterson [et al.] // *Molecular psychiatry*. – 1997. – Vol. 2. – № 6. – P. 490-494.
54. Berger, S.P. A medication screening trial evaluation of reserpine, gabapentin and lamotrigine pharmacotherapy of cocaine dependence / S.P. Berger, T.M. Winhusen, E.C. Somoza [et al.] // *Addiction*. – 2005. – Vol. 100 – P. 58-67.
55. Bickel, W.K. A clinical trial of buprenorphine: comparison with methadone in the detoxification of heroin addicts / W.K. Bickel, M.L. Stitzer, G.E. Bigelow [et al.] // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. – 1988. – Vol. 43, № 1. – P. 72-78.
56. Bond, C. Single-nucleotide polymorphism in the human mu opioid receptor gene alters β -endorphin binding and activity: possible implications for opiate addiction / C. Bond, K.S. LaForge, M. Tian [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 1998. – Vol. 95, № 16. – P. 9608-9613.

57. Buhler, K.M. Common single nucleotide variants underlying drug addiction: more than a decade of research / K.M. Buhler, E. Giné, V. Echeverry-Alzate [et al.] // *Addiction biology*. – 2015. – Vol. 20, № 5. – P. 845-871.
58. Bukstein, O.G. Guanfacine ER for the treatment of adolescent attention-deficit/hyperactivity disorder / O.G. Bukstein, J. Head // *Expert Opin Pharmacother*. – 2012. – Vol. 13 (15). – P. 2207-2213.
59. Caldu, X. Hormonal and genetic influences on processing reward and social information / X. Caldu, J.C. Dreher // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2007. – Vol. 1118. – P. 43-73.
60. Carroll, K.M. Targeting behavioral therapies to enhance naltrexone treatment of opioid dependence: efficacy of contingency management and significant other involvement / K.M. Carroll, S.A. Ball, C. Nich [et al.] // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 2001. – Vol. 58. – P. 755-761.
61. Chang, G. Improving treatment outcome in pregnant opiate-dependent women / G. Chang, K.M. Carroll, H.M. Behr, T.R. Kosten // *J. Subst. Abuse Treat.* – 1992. – Vol. 9. – P. 327-330.
62. Chapman, L.J. Scales for physical and social anhedonia / L.J. Chapman, J.P. Chapman, M.L. Raulin // *J. Abnorm. Psychology*. – 1976. – Vol. 85. – P. 374–382.
63. Cloninger, C.R. The dynamics of social learning / C.R. Cloninger // *Science*. – 1981. – Vol. 213. – P. 858-859.
64. Cohen, S. A global measure of perceived stress / S. Cohen, T. Kamarck, R. Mermelstein // *J. Health Soc. Behav.* – 1983. – Vol. 24. – P. 385-396.
65. Colzato, L.S. The flexible mind is associated with the catechol-O-methyltransferase (COMT) Val158Met polymorphism: evidence for a role of dopamine in the control of task-switching / L.S. Colzato, F. Waszak, S. Nieuwenhuis [et al.] // *Neuropsychologia*. – 2010. – Vol. 48, № 9. – P. 2764-2768.
66. Comings, D.E. Studies of the 48 bp repeat polymorphism of the DRD4 gene in impulsive, compulsive, addictive behaviors: Tourette syndrome, ADHD,

- pathological gambling, and substance abuse / D.E. Comings, N. Gonzalez, S. Wu [et al.] // *American journal of medical genetics*. – 1999. – Vol. 88, №. 4. – P. 358-368.
67. Conner, B. Genetic, personality, and environmental predictors of drug use in adolescents / B. Conner // *Journal of Substance Abuse Treatment*. – 2010. – Vol. 38, № 4. – P. 412.
68. Conway, C.C. Interaction of chronic stress with serotonin transporter and catechol-O-methyltransferase polymorphisms in predicting youth depression / C.C. Conway, C. Hammen, P.A. Brennan [et al.] // *Depression and anxiety*. – 2010. – Vol. 27, № 8. – P. 737-745.
69. Cornish, J.W. Naltrexone pharmacotherapy for opioid dependent federal probationers / J.W. Cornish, D. Metzger, G.E. Woody [et al.] // *Journal of substance abuse treatment*. – 1997. – Vol. 14, №. 6. – P. 529-534.
70. Cubells, J.F. Human genetics of plasma dopamine β -hydroxylase activity: applications to research in psychiatry and neurology / J.F. Cubells, C.P. Zabetian // *Psychopharmacology*. – 2004. – Vol. 174, №. 4. – P. 463-476.
71. Dawe, S. Establishment of a liaison service for pregnant opiate-dependent women / S. Dawe, C. Gerada, J. Strang // *Br. J. Addict*. – 1992. – Vol. 87. – P. 867-871.
72. Dean, R.L. The preclinical development of Medisorb naltrexone, a once a month long-acting injection, for the treatment of alcohol dependence / R.L. Dean // *Frontiers of Bioscience*. – 2005. – Vol. 10. – P. 643-655.
73. Dehne, K.L. The HIV/AIDS epidemic among drug injectors in eastern Europe: patterns, trends and determinants / K.L. Dehne, J.P. Grund, L. Khodakevich, Y. Kobyshcha // *J. Drug Issues*. – 1999. – Vol. 29. – P. 729-776.
74. Dick, D. M. Family-based association analyses of alcohol dependence phenotypes across DRD2 and neighboring gene ANKK1 / D.M. Dick, J.C. Wang, J. Plunkett [et al.] // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. – 2007. – Vol. 31, № 10. – P. 1645-1653.

75. Dlugos, A. OPRM1 gene variants modulate amphetamine-induced euphoria in humans / A. Dlugos, A. Hamidovic, C. Hodgkinson [et al.] // *Genes, Brain and Behavior*. – 2010. – Vol. 10, № 2. – P. 199-209.
76. Dole, V.P. A medical treatment for diacetylmorphine (heroin) addiction. A clinical trial with methadone hydrochloride / V.P. Dole, M. Nyswander // *JAMA*. – 1965. – Vol. 193. – P. 646-650.
77. Dole, V.P. Methadone maintenance treatment. A ten-year perspective / V.P. Dole, M. Nyswander // *JAMA*. – 1976. – Vol. 235. – P. 2117-2119.
78. Drakenberg, K. Opioid receptor A118G polymorphism in association with striatal opioid neuropeptide gene expression in heroin abusers / K. Drakenberg, A. Nikoshkov, M. Horvath [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2006. – Vol. 103, № 20. – P. 7883-7888.
79. Dreher, J.C. Variation in dopamine genes influences responsivity of the human reward system / J.C. Dreher, P. Kohn, B. Kolachana [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2009. – Vol. 106, № 2. – P. 617-622.
80. Drury, S.S. Modification of depression by COMT val158met polymorphism in children exposed to early severe psychosocial deprivation / S.S. Drury, K.P. Theall, A.T. Smyke [et al.] // *Child abuse & neglect*. – 2010. – Vol. 3, № 6. – P. 387-395.
81. Dunbar, J.L. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of long-acting injectable naltrexone / J.L. Dunbar, R.Z. Turncliff, Q. Dong [et al.] // *Alcohol Clin. Exp. Res*. – 2006. – Vol. 30. – P. 480-490.
82. Edenberg, H.J. The contribution of genetics to addiction therapy approaches / H.J. Edenberg, H.R. Kranzler // *Pharmacol. Ther*. – 2005. – Vol. 108, № 1. – P. 86-93.
83. Fals-Stewart, W. Behavioral family counseling and naltrexone for male opioid-dependent patients / W. Fals-Stewart, T.J. O'Farrell // *J. Consult Clin. Psychol*. – 2003. – Vol. 71. – P. 432-442.
84. Falzone, T.L. Absence of dopamine D4 receptors results in enhanced reactivity to unconditioned, but not conditioned, fear / T.L. Falzone, D.M. Gelman, J.I. Young

- [et al.] // *European Journal of Neuroscience*. – 2002. – Vol. 15, № 1. – P. 158-164.
85. Franke, P. DRD4 exon III VNTR polymorphism – susceptibility factor for heroin dependence? Results of a case-control and a family-based association approach / P. Franke, M.M. Nöthen, T. Wang [et al.] // *Molecular psychiatry*. – 2000. – Vol. 5, № 1. – P. 101.
86. Freedman, R.R. A comparison of thrice weekly LAAM and daily methadone in employed heroin addicts / R.R. Freedman, G. Czertko // *Drug and alcohol dependence*. – 1981. – Vol. 8, № 3. – P. 215-222.
87. Gabbay, F.H. Variations in affect following amphetamine and placebo: Markers of stimulant drug preference / F.H. Gabbay // *Experimental and clinical psychopharmacology*. – 2003. – Vol. 11, № 1. – P. 91.
88. Gelernter, J. Genetic association between dopamine transporter protein alleles and cocaine-induced paranoia / J. Gelernter, H.R. Kranzler, S.L. Satel [et al.] // *Neuropsychopharmacology*. – 1994. – Vol. 11, № 3. – P. 195.
89. Gelernter, J. Genetics of two μ opioid receptor gene (OPRM1) exon I polymorphisms: population studies, and allele frequencies in alcohol-and drug-dependent subjects / J. Gelernter, H. Kranzler, J. Cubells // *Molecular psychiatry*. – 1999. – Vol. 4, № 5. – P. 476.
90. Gerfen, C.R. D1 and D2 dopamine receptor-regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons / C.R. Gerfen, T.M. Engber, L.C. Mahan [et al.] // *Science*. – 1990. – Vol. 250, № 4986. – P. 1429-1432.
91. Gianoulakis, C. Enhanced sensitivity of pituitary betaendorphine to ethanol in subjects at high risk of alcoholism / C. Gianoulakis, B. Krishnan, J. Thavundayil // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 1996. – Vol. 53. – P. 250-257.
92. Gish, E.C. Lofexidine, an α 2-receptor agonist for opioid detoxification / E.C. Gish, J.L. Miller, B.L. Honey [et al.] // *Annals of Pharmacotherapy*. – 2010. – Vol. 44, № 2. – C. 343-351.
93. Goldman, D. The genetics of addictions: uncovering the genes / D. Goldman, G. Oroszi, F. Ducci // *Nat. Rev. Genet.* – 2005. – Vol. 6. – P. 521-532.

94. Guthrie, S.K. Pharmacologic interventions for the treatment of opioid dependence and withdrawal / S.K. Guthrie // DICP. – 1990. – Vol. 24. – P. 721-734.
95. Heimer, R. HIV and Drug Use in Eurasia / R. Heimer, R.E. Booth, K.S. Irwin, M.H. Merson // HIV/AIDS in Russia and Eurasia / Twigg J.L., editor. – Basingstoke, Hampshire, UK: Palgrave Macmillan, 2007.
96. Heshmati, M. Anhedonia and the brain reward circuitry in depression / M. Heshmati, S.J. Russo // Current Behavioral Neuroscience Reports. – 2015. – Vol. 2, № 3. – P. 146-153.
97. Hoehe, M.R. Sequence variability and candidate gene analysis in complex disease: association of μ opioid receptor gene variation with substance dependence / M.R. Hoehe, K. Kopke, B. Wendel [et al.] // Human molecular genetics. – 2000. – Vol. 9, № 19. – P. 2895-2908.
98. Hoffman, J.A. The phases-of-treatment model for methadone maintenance: implementation and evaluation / J.A. Hoffman, E.T. Moolchan // J. Psychoactive Drugs. – 1994. – Vol. 26. – P. 181-197.
99. Huertas, E. The D2 dopamine receptor gene variant C957T affects human fear conditioning and aversive priming / E. Huertas, G. Ponce, M. Koeneke [et al.] // Genes, Brain and Behavior. – 2010. – Vol. 9, № 1. – P. 103-109.
100. Hyman, S.M. A stress-coping profile of opioid dependent individuals entering naltrexone treatment: a comparison with healthy controls / S.M. Hyman, K.I.A. Hong, T.M. Chaplin [et al.] // Psychology of Addictive Behaviors. – 2009. – Vol. 23, № 4. – P. 613.
101. Ishiguro, H. et al. Association study between high and low activity polymorphism of catechol-O-methyltransferase gene and alcoholism / H. Ishiguro, T.S. Haruo, M. Toru [et al.] // Psychiatric genetics. – 1999. – Vol. 9, № 3. – P. 135-138.
102. Jarvis, M.A. Methadone treatment during pregnancy / M.A. Jarvis, S.H. Schnoll // J. Psychoactive Drugs. – 1994. – Vol. 26. – P. 155-161.
103. Jarvis, B.P. Effects of incentives for naltrexone adherence on opiate abstinence in heroin-dependent adults / B.P. Jarvis, A.F. Holtyn, A. DeFulio [et al.] // Addiction. – 2017. – Vol. 112, № 5. – P. 830-837.

104. Johnson, R.E. A placebo controlled clinical trial of buprenorphine as a treatment for opioid dependence / R.E. Johnson, T. Eissenberg, M.L. Stitzer [et al.] // *Drug & Alcohol Dependence*. – 1995. – Vol. 40, № 1. – P. 17-25.
105. Jovanovic, V. Comparative pharmacological and functional analysis of the human dopamine D4.2 and D4.10 receptor variants / V. Jovanovic, H. Guan, H. Van Tol // *Pharmacogenetics and Genomics*. – 1999. – Vol. 9, № 5. – P. 561-568.
106. Judson, B.A. Naltrexone treatment of heroin addiction: efficacy and safety in a double-blind dosage comparison / B.A. Judson, T.M. Carney, A. Goldstein // *Drug Alcohol Depend.* – 1981. – Vol. 7. – P. 325-346.
107. Kereszturi, E. Association between the 120□bp duplication of the dopamine D4 receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder: Genetic and molecular analyses / E. Kereszturi, O. Kiraly, Z. Csapo [et al.] // *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. – 2007. – Vol. 144, № 2. – P. 231-236.
108. Kiive, E. Effect of α 2A-adrenoceptor C-1291G genotype and maltreatment on hyperactivity and inattention in adolescents / E. Kiive, T. Kurrikoff, J. Mäestu [et al.] // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. – 2010. – Vol. 34, № 1. – P. 219-224.
109. Kim, S.G. Association of functional opioid receptor genotypes with alcohol dependence in Koreans / S.G. Kim, C.M. Kim, D.H. Kang [et al.] // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. – 2004. – Vol. 28, № 7. – P. 986-990.
110. King, A.C. Effect of naltrexone on subjective alcohol response in subjects at high and low risk for future alcohol dependence / A.C. King, J.R. Volpicelli, A. Frazer, C.P. O'Brien // *Psychopharmacology*. – 1997. – Vol. 129, № 1. – P. 15-22.
111. Kirchmayer, U. Naltrexone maintenance treatment for opioid dependence / U. Kirchmayer, M. Davoli, A. Verster // *The Cochrane Library*. – 2002. – Issue 2. Oxford: Update Software.
112. Kleber, H. Pharmacologic Treatments for Heroin and Cocaine Dependence / H. Kleber // *The American Journal on Addictions*. – 2003. – Vol. 12. – P. 5-18.

113. Kleber, H. Pharmacologic treatments for opioid dependence: detoxification and maintenance options / H. Kleber // *Dialogues Clin. Neurosci.* – 2007. – Vol. 9. – P. 455-470.
114. Kohnke, M.D. DBH* 444G/A polymorphism of the dopamine- β -hydroxylase gene is associated with alcoholism but not with severe alcohol withdrawal symptoms / M.D. Kohnke, W. Kolb, A.M. Kohnke [et al.] // *Journal of neural transmission.* – 2006. – Vol. 113, №. 7. – P. 869-876.
115. Koob, G.F. Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis / G.F. Koob, M. Le Moal // *Neuropsychopharmacology.* – 2001. – Vol. 24, №2. – P. 97.
116. Kraschewski, A. Association of the dopamine D2 receptor gene with alcohol dependence: haplotypes and subgroups of alcoholics as key factors for understanding receptor function / A. Kraschewski, J. Reese, I. Anghelescu [et al.] // *Pharmacogenetics and genomics.* – 2009. – Vol. 19, №. 7. – P. 513-527.
117. Kreek, M.J. Opioid receptors: some perspectives from early studies of their role in normal physiology, stress responsivity and in specific addictive diseases / M.J. Kreek // *Neurochem Res.* – 1996. – Vol. 21. – P. 1469-1488.
118. Krupitsky, E. Injectable extended-release naltrexone for opioid dependence: a double-blind, placebo-controlled, multicentre randomised trial / E. Krupitsky, E.V. Nunes, W. Ling [et al.] // *The Lancet.* – 2011. – Vol. 377, № 9776. – P. 1506-1513.
119. Krupitsky, E. Anhedonia, depression, anxiety, and craving in opiate dependent patients stabilized on oral naltrexone or an extended release naltrexone implant / E. Krupitsky, E. Zvartau, E. Blokhina [et al.] // *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse.* – 2016. – Vol. 42, № 5. – C. 614-620.
120. Krupitsky, E.M. Effects of citalopram treatment of protracted withdrawal (syndrome of anhedonia) in patients with heroin addiction / E.M. Krupitsky, A.M. Burakov, T.Y. Didenko [et al.] // *Addictive Disorders & Their Treatment.* – 2002. – Vol. 1, № 1. – P. 29-33.

121. Krupitsky, E.M. Naltrexone for heroin dependence treatment in St. Petersburg. Russia / E.M. Krupitsky, E.E. Zvartau, D.V. Masalov [et al.] // *J. Subst. Abuse Treatment*. – 2004. – Vol. 26. – P. 285-294.
122. Krupitsky, E.M. Co-morbidity of infectious and addictive diseases in St. Petersburg and the Leningrad Region. Russia / E.M. Krupitsky, E.E. Zvartau, D.A. Lioznov [et al.] // *European Addiction Research*. – 2006a. – Vol. 12. – P. 12-19.
123. Krupitsky, E.M. Naltrexone with or without fluoxetine for preventing relapse to heroin addiction in St. Petersburg, Russia / E.M. Krupitsky, E.E. Zvartau, D.V. Masalov [et al.] // *Journal of Substance Abuse Treatment*. – 2006b. – Vol. 31, № 4. – P. 319-328.
124. Krupitsky, E.M. Randomized trial of long-acting sustained-release naltrexone implant vs oral naltrexone or placebo for preventing relapse to opioid dependence / E.M. Krupitsky, E.E. Zvartau, E.A. Blokhina [et al.] // *Archives General Psychiatry*. – 2012. – Vol. 69, № 9. – P. 973-981.
125. Kruse, G.R. Drug choice, spatial distribution, HIV risk, and HIV prevalence among injection drug users in St. Petersburg. Russia / G.R. Kruse, R. Barbour, R. Heimer [et al.] // *Harm. Reduct. J.* – 2009. – Vol. 6 – Art. 22.
126. Lachowicz, J.E. Molecular characteristics of mammalian dopamine receptors / J.E. Lachowicz, D.R. Sibley // *Pharmacology & toxicology*. – 1997. – Vol. 81, № 3. – P. 105-13.
127. Lai, J. Association study of polymorphisms in the promoter region of DRD4 with schizophrenia, depression, and heroin addiction / J. Lai, Y. Zhu, Z. Huo [et al.] // *Brain Research*. – 2010. – Vol. 1359. – P. 227-232.
128. Landabaso, M.A. A randomized trial of adding fluoxetine to a naltrexone treatment programme for heroin addicts / M.A. Landabaso, I. Iraurgi, J.M. Jiménez-Lerma [et al.] // *Addiction*. – 1998. – Vol. 93(5). – P.739-744.
129. Lappalainen, J. Linkage of antisocial alcoholism to the serotonin 5-HT1B receptor gene in 2 populations / J. Lappalainen, J.C. Long, M. Eggert [et al.] // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 1998. – Vol. 55. – P. 989-994.

130. Laucht, M. Involved in Mediating the Association Between the Dopamine D4 Receptor Gene Exon III Polymorphism and Heavy Drinking in Male Adolescents: Results from a High-Risk Community Sample / M. Laucht, K. Becker, D. Blomeyer [et al.] // *Biological Psychiatry*. – 2007. – Vol. 61, № 1. – P. 87-92.
131. Lee, M.C. Duration of occupancy of opiate receptors by naltrexone / M.C. Lee, H.N. Wagner, S. Tanada [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 1988. – Vol. 29. – P. 1207-1211.
132. Levran, O. Genetic susceptibility to heroin addiction: a candidate gene association study / O. Levran, D. Londono, K. O'Hara [et al.] // *Genes, Brain and Behavior*. – 2008. – Vol. 7, № 7. – P. 720-729.
133. Lobmaier, P. The pharmacological treatment of opioid addiction – a clinical perspective / P. Lobmaier, M. Gossop, H. Waal [et al.] // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 66(6). – P. 537-545.
134. Long, J.C. Evidence for genetic linkage to alcohol dependence on chromosomes 4 and 11 from an autosome-wide scan in an / J.C. Long, W.C. Knowler, R.L. Hanson [et al.] // *American Indian population. Am J Med Genet.* – 1998. – Vol. 81. – P. 216-221.
135. Martin-Soelch, C. Is depression associated with dysfunction of the central reward system? / C. Martin-Soelch // *Biochemical Society Transactions*. – 2009. – Vol. 37. – P. 313-317.
136. Mattay, V.S. Catechol O-methyltransferase val158-met genotype and individual variation in the brain response to amphetamine / V.S. Mattay, T.E. Goldberg, F. Fera [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2003. – Vol. 100, № 10. – P. 6186-6191.
137. Mayer, P. Pharmacogenetics of opioid receptors and addiction / P. Mayer, V. Holtt // *Pharmacogenet. Genomics*. – 2006. – Vol. 16, № 1. – P. 1-7.
138. McCaul, M.E. Naltrexone alters subjective and psychomotor responses to alcohol in heavy drinking subjects / M.E. McCaul, G.S. Wand, T. Eissenberg [et al.] // *Neuropsychopharmacology*. – 2000. – Vol. 22, № 5. – P. 480-492.

139. McCaul, M.E. Naltrexone dampens ethanol-induced cardiovascular and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation / M.E. McCaul, G.S. Wand, R. Stauffer [et al.] // *Neuropsychopharmacology*. – 2001. – Vol. 25, № 4. – P. 537.
140. McGeary, J. The DRD4 exon 3 VNTR polymorphism and addiction-related phenotypes: A review / J. McGeary // *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. – 2009. – Vol. 93, № 3. – P. 222-229.
141. McLellan, A.T. New data from the Addiction Severity Index. Reliability and validity in three centers / A.T. McLellan, L. Luborsky, J. Cacciola [et al.] // *J. Nerv. Ment. Dis.* – 1985. – Vol. 173. – P. 412-423.
142. Metzger, D.S. Drug abuse treatment as AIDS prevention / D.S. Metzger, H. Navaline, G.E. Woody // *Pub. Health Reports*. – 1998. – Vol. 113 (suppl.1). – P. 97-106.
143. Mill, J. Transient expression analysis of allelic variants of a VNTR in the dopamine transporter gene (DAT1) / J. Mill, P. Asherson, I. Craig [et al.] // *BMC genetics*. – 2005. – Vol. 6, № 1. – P. 3.
144. Miller, G.M. Polymorphisms in the 3'-untranslated region of human and monkey dopamine transporter genes affect reporter gene expression / G.M. Miller, B.K. Madras // *Molecular psychiatry*. – 2002. – Vol. 7, № 1. – P. 44-55.
145. Mineur, Y.S. Antidepressant-like effects of guanfacine and sex-specific differences in effects on c-fos immunoreactivity and paired-pulse ratio in male and female mice / Y.S. Mineur, M.P. Bentham, W.L. Zhou [et al.] // *Psychopharmacology*. – 2015. – Vol. 232, № 19. – P. 3539-3549.
146. Monterosso, J.R. Predicting treatment response to naltrexone: the influence of craving and family history / J.R. Monterosso, B.A. Flannery, H.M. Pettinati [et al.] // *American Journal on Addictions*. – 2001. – Vol. 10, № 3. – P. 258-268.
147. Montag, C. Epistasis of the DRD2/ANKK1 Taq Ia and the BDNF Val66Met polymorphism impacts novelty seeking and harm avoidance / C. Montag, S. Markett, U. Basten [et al.] // *Neuropsychopharmacology*. – 2010. – Vol. 35, № 9. – P. 1860-1867.

148. Muir, V.J. Guanfacine extended-release: in attention deficit hyperactivity disorder / V.J. Muir, C.M. Perry // *Drugs*. – 2010. – Vol. 70(13). – P. 1693-702.
149. Navaline, H. A. Preparations for AIDS vaccine trials. An automated version of the Risk Assessment Battery (RAB): enhancing the assessment of risk behaviors / H.A. Navaline, E.C. Snider, C.J. Petro [et al.] // *AIDS research and human retroviruses*. – 1994. – Vol. 10. – P. S281-3.
150. Nestby, P. Bremazocine reduces unrestricted free-choice ethanol self-administration in rats without affecting sucrose preference / P. Nestby, A.N.M. Schoffelmeer, J.R. Homberg [et al.] // *Psychopharmacology*. – 1999. – Vol. 142, № 3. – P. 309-317.
151. Nestler, E.J. Molecular mechanisms of drug addiction / E.J. Nestler // *J. Neurosci*. – 1992. – Vol. 12, № 7. – P. 2439-2450.
152. Neville, M.J. Identification and characterization of ANKK1: a novel kinase gene closely linked to DRD2 on chromosome band 11q23. 1 / M.J. Neville, E.C. Johnstone, R. T. Walton // *Human mutation*. – 2004. – Vol. 2, №. 6. – P. 540-545.
153. Nikolov, M. No evidence of association between 118A>G OPRM1 polymorphism and heroin dependence in a large Bulgarian case–control sample / M. Nikolov, O. Beltcheva, A. Galabova [et al.] // *Drug and Alcohol Dependence*. – 2011. – Vol. 117, № 1. – P. 62-65.
154. Nunes, E.V. Behavioral therapy to augment oral naltrexone for opioid dependence: a ceiling on effectiveness? / E.V. Nunes, J.L. Rothenberg, M.A. Sullivan [et al.] // *Am. J. Drug Alcohol Abuse*. – 2006. – Vol. 32. – P. 503-517.
155. O'Brien, C.P. Anticraving medications for relapse prevention: a possible new class of psychoactive medications / C.P. O'Brien // *American Journal of Psychiatry*. – 2005. – Vol. 162, № 8. – P. 1423-1431.
156. O'Connor, P.G. Rapid and ultrarapid opioid detoxification technique / P.G. O'Connor, T.R. Kosten // *J. Am. Med. Association*. – 1998. – Vol. 279. – P. 229-234.

157. O'Malley, S.S. Naltrexone decreases craving and alcohol self-administration in alcohol-dependent subjects and activates the hypothalamo–pituitary–adrenocortical axis / S.S. O'Malley, S. Krishnan-Sarin, C. Farren [et al.] // *Psychopharmacology*. – 2002. – Vol. 160, № 1. – P. 19-29.
158. Oroszi, G. Alcoholism: genes and mechanisms / G. Oroszi, D. Goldman // *Pharmacogenomics*. – 2004. – Vol. 5, № 8. – P. 1037-1048.
159. Overall, J.E. The brief psychiatric rating scale / J.E. Overall, D.R. Gorham // *Psychological Reports*. – 1962. – Vol. 10. – P. 799-812.
160. Oslin, D.W. Targeting treatments for alcohol dependence: the pharmacogenetics of naltrexone / D.W. Oslin, W.H. Berrettini, C.P. O'Brien // *Addiction biology*. – 2006. – Vol. 11, № 3-4. – P. 397-403.
161. Parsian, A. Human dopamine transporter gene polymorphism (VNTR) and alcoholism / A. Parsian, Z.H. Zhang // *American Journal of Medical Genetics*. – 1997. – Vol. 74, № 5. – P. 480-482.
162. Patriquin, M.A. Addiction pharmacogenetics: a systematic review of the genetic variation of the dopaminergic system / M.A. Patriquin, I.E. Bauer, J.C. Soares [et al.] // *Psychiatric Genetics*. – 2015. – Vol. 25, № 5. – P. 181-193.
163. Pomarol-Clotet, E. COMT Val158Met polymorphism in relation to activation and de-activation in the prefrontal cortex: a study in patients with schizophrenia and healthy subjects / E. Pomarol-Clotet, M. Fatjó-Vilas, P. J. McKenna [et al.] // *Neuroimage*. – 2010. – Vol. 53, № 3. – P. 899-907.
164. Preston, K.L. Improvement in naltrexone treatment compliance with contingency management / K.L. Preston, K. Silverman, A. Umbricht [et al.] // *Drug Alcohol Depend*. – 1999. – Vol. 54. – P. 127-135.
165. Proulx, C.D. Reward processing by the lateral habenula in normal and depressive behaviors / C.D. Proulx, O. Hikosaka, R. Malinow // *Nature Neuroscience*. – 2014. – Vol. 17. – P. 1146-1152.
166. Rawson, R.A. A 3 year progress report on the implementation of LAAM in the United States / R.A. Rawson, A.L. Hasson, A.M. Huber [et al.] // *Addiction*. – 1998. – Vol. 93, № 4. – P. 533-540.

167. Rhodes, T. HIV infection associated with drug injecting in the newly independent states, Eastern Europe: the social and economic context of epidemics / T. Rhodes, A. Ball, G.V. Stimson [et al.] // *Addiction*. – 1999. – Vol. 94. – P. 1323-1336.
168. Rhodes, T. Drug treatment and the conditionality of HIV treatment access: a qualitative study in a Russian city / T. Rhodes, A. Sarang // *Addiction*. – 2012. – Vol. 107. – P. 1827-1836.
169. Robinson, T.E. The neural basis of drug craving: an incentivesensitization theory of addiction / T.E. Robinson, K.C. Berridge // *Brain Res. Rev.* – 1993. – Vol. 18. – P. 247-291.
170. Rothhammer, F. Genetics of addictive disorders / F. Rothhammer, P. Rothhammer, E. Llop // *Revista medica de Chile*. – 2000. – Vol. 128, № 11. – P. 1279-1282.
171. Rounsaville, B.J. Can psychotherapy rescue naltrexone treatment of opioid addiction? / B.J. Rounsaville // *NIDA Res. Monogr.* – 1995. – Vol. 150. – P. 37-52.
172. Saber-Tehrani, A.S. Pharmacokinetic drug interactions and adverse consequences between psychotropic medications and pharmacotherapy for the treatment of opioid dependence / A.S. Saber-Tehrani, R.D. Bruce, F.L. Altice // *The American journal of drug and alcohol abuse*. – 2011. – Vol. 37, № 1. – P. 1-11.
173. Sander, T. Human μ -opioid receptor variation and alcohol dependence / T. Sander, N. Gscheidel, B. Wendel [et al.] // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. – 1998. – Vol. 22, № 9. – P. 2108-2110.
174. Schank, J.R. Dopamine β -hydroxylase knockout mice have alterations in dopamine signaling and are hypersensitive to cocaine / J.R. Schank, R. Ventura, S. Puglisi-Allegra [et al.] // *Neuropsychopharmacology*. – 2006. – Vol. 31, № 10. – P. 2221-2230.
175. Schmid, B. GENETIC STUDY: The interaction between the dopamine transporter gene and age at onset in relation to tobacco and alcohol use among 19-year-olds / B. Schmid, D. Blomeyer, K. Becker [et al.] // *Addiction biology*. – 2009. – Vol. 14, № 4. – P. 489-499.

176. Schoots, O. The human dopamine D4 receptor repeat sequences modulate expression / O. Schoots, H. Van Tol // *Pharmacogenomics J.* – 2003. – Vol. 3, № 6. – P. 343-348.
177. Schwantes-An, T.H. Association of the OPRM1 Variant rs1799971 (A118G) with Non-Specific Liability to Substance Dependence in a Collaborative de novo Meta-Analysis of European-Ancestry Cohorts / T.H. Schwantes-An, J. Zhang, L. Chen [et al.] // *Behavior genetics.* – 2016. – Vol. 46, № 2. – P. 151-169.
178. Sery, O. The association between high-activity COMT allele and alcoholism / O. Sery, W. Didden, V. Mikes [et al.] // *Neuroendocrinology Letters.* – 2006. – Vol. 27, № 1-2. – P. 231-235.
179. Shah, C. Methadone treatment of geriatric heroin addicts / C. Shah, D. Highfill, L. Simitian // *X World Congress of Psychiatry.* – 1996. – P. 367-369.
180. Shalev, U. Time-dependent changes in extinction behavior and stress-induced reinstatement of drug seeking following withdrawal from heroin in rats / U. Shalev, M. Morales, B. Hope [et al.] // *Psychopharmacology.* – 2001. – Vol. 156, № 1. – P. 98-107.
181. Sinha, R. Effects of lofexidine on stress-induced and cue-induced opioid craving and opioid abstinence rates: preliminary findings / R. Sinha, A. Kimmerling, C. Doebrick [et al.] // *Psychopharmacology.* – 2007. – Vol. 190, № 4. – P. 569-574.
182. Sobell, L.C. Timeline follow-back: a technique for assessing self-reported alcohol consumption. / L.C. Sobell, M.B. Sobell // *Measuring Alcohol Consumption* / Eds. R. Litten, J. Allen. – Human Press, 1992.
183. 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.
184. Spielberger, C.D. Manual for the state-trait anxiety inventory / C.D. Spielberger, R. L. Gorsuch, R. E. Lushene. – Palo Alto, CA, Consulting Press, 1970. – 81 p.
185. Srisurapanont, M. Naltrexone for the treatment of alcoholism: a meta-analysis of randomized controlled trials / M. Srisurapanont, N. Jarusuraisin // *International Journal of Neuropsychopharmacology.* – 2005. – Vol. 8, № 2. – P. 267-280.

186. Stein, D.J. Depression, anhedonia, and psychomotor symptoms: the role of dopaminergic neurocircuitry / D.J. Stein // *CNS Spectrums*. – 2008. – Vol. 13, № 7. – P. 561-565.
187. Swart, M. COMT Val158Met polymorphism, verbalizing of emotion and activation of affective brain systems / M. Swart, R. Bruggeman, F. Laroi [et al.] // *Neuroimage*. – 2011. – Vol. 55, №. 1. – P. 338-344.
188. Swift, R.M. Naltrexone-induced alterations in human ethanol intoxication / R.M. Swift, W. Whelihan, O. Kuznetsov [et al.] // *American Journal of Psychiatry*. – 1994. – Vol. 151, № 10. – P. 1463-1467.
189. Szekely, A. Genetic factors of reaction time performance: DRD4 7-repeat allele associated with slower responses / A. Szekely, D. A. Balota, J. M. Ducheck [et al.] // *Genes, Brain and Behavior*. – 2011. – Vol. 10, №. 2. – P. 129-136.
190. Szeto, C.Y. Association between mu opioid receptor gene polymorphisms and Chinese heroin addicts / C.Y. Szeto, N.L. Tang, D.T. Lee, A. Stadlin // *Neuroreport*. – 2001. – Vol. 12, № 6. – P. 1103-1106.
191. Ternes, J.W. The opioids: abuse liability and treatments for dependence / J.W. Ternes, C.P. O'Brien // *Adv. Alcohol. Subst. Abuse*. – 1990. – Vol. 9. – P. 27-45.
192. Thomason, M.E. Neural and behavioral responses to threatening emotion faces in children as a function of the short allele of the serotonin transporter gene / M.E. Thomason, M.L. Henry, J.P. Hamilton [et al.] // *Biological psychology*. – 2010. – Vol. 85, № 1. – P. 38-44.
193. Thomson, C. The -521 C/T variant in the dopamine-4-receptor gene (DRD4) is associated with skiing and snowboarding behavior / C. Thomson, C. Hanna, S. Carlson, J. Rupert // *Scand J Med Sci Sports*. – 2012. – Vol. 23, № 2. – P. 108-113.
194. Tiihonen, J. Association between the functional variant of the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene and type 1 alcoholism / J. Tiihonen, T. Hallikainen, H. Lachman [et al.] // *Molecular psychiatry*. – 1999. – Vol. 4, № 3. – P. 286-289.

195. Tobias, J.D. Methadone as treatment for iatrogenic narcotic dependency in pediatric intensive care unit patients / J.D. Tobias, C.L. Schleien, S.E. Haun // *Crit. Care Med.* – 1990. – Vol. 18. – P. 1292-1293.
196. Tucker, T.K. Naltrexone in the treatment of heroin dependence: a literature review / T.K. Tucker, A.J. Ritter // *Drug and Alcohol Review.* – 2000. – Vol. 19, № 1. – P. 73-82.
197. Valdman, A.V. Systems of reinforcement and drug dependence / A. V. Valdman, E.E. Zvartau // *Drug and Alcohol Dependence.* – 1982. – Vol. 10, № 4. – P. 295-301.
198. Vereczkei, A. Multivariate Analysis of Dopaminergic Gene Variants as Risk Factors of Heroin Dependence / A. Vereczkei, Z. Demetrovics, A. Szekely [et al.] // *PLoS ONE.* – 2013. – Vol. 8, № 6. – P. e66592.
199. Volpicelli, J.R. Naltrexone blocks the post-shock increase in ethanol consumption / J.R. Volpicelli, M.A. Davis, J.E. Olgin // *Life Sci.* – 1986. – Vol. 38. – P. 841-847.
200. Volpicelli, J.R. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence / J.R. Volpicelli, A.I. Alterman, M. Hayashida, C.P. O'Brien // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1992. – Vol. 49. – P. 876-880.
201. Walter, N. A genetic contribution to cooperation: Dopamine-relevant genes are associated with social facilitation / N. Walter, S. Markett, C. Montag, M. Reuter // *Social Neuroscience.* – 2011. – Vol. 6, № 3. – P. 289-301.
202. Washton, A.M. Naltrexone in addicted business executives and physicians / A.M. Washton, A.C. Pottash, M.S. Gold // *J. Clin. Psychiatry.* – 1984. – Vol. 45, № 9. – P. 39-41.
203. Weber, R. Progression of HIV infection in misusers of injected drugs who stop injecting or follow a programme of maintenance treatment with methadone / R. Weber, B. Ledergerber, M. Opravil [et al.] // *BMJ.* – 1990. – Vol. 301. – P. 1362-1365.

204. White, J. Open-label dose-finding trial of buprenorphine implants (Probuphine)[®] for treatment of heroin dependence / J. White, J. Bell, J. B. Saunders [et al.] // Drug and alcohol dependence. – 2009. – Vol. 103, № 1-2. – P. 37-43.
205. Whitton, A.E. Reward processing dysfunction in major depression, bipolar disorder and schizophrenia / A.E. Whitton, M.T. Treadway, D.A. Pizzagalli [et al.] // Current Opinion in Psychiatry. – 2015. – Vol. 28, № 1. – P. 7-12.
206. Wise, R.A. Dopamine, learning and motivation / R.A. Wise // Nat. Rev. Neurosci. – 2004. – Vol. 5. – P. 483-494.
207. Woodcock, E. Functional mu opioid receptor polymorphism (OPRM1 A 118 G) associated with heroin use outcomes in Caucasian males: A pilot study / E. Woodcock, L. Lundahl, M. Burmeister, M. Greenwald // The American Journal on Addictions. – 2015. – Vol. 24, № 4. – P. 329-335.
208. Waltman, C. The effects of mild ethanol intoxication on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in nonalcoholic men / C. Waltman, L. S. Blevins Jr, G. Boyd // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 1993. – Vol. 77, № 2. – P. 518-522.
209. Xie, X. Positive association between -1021TT genotype of dopamine beta hydroxylase gene and progressive behavior of injection heroin users / X. Xie, L. Xu, H. Liu [et al.] // Neuroscience Letters. – 2013. – Vol. 541. – P. 258-262.
210. Zhang, H. Association between two μ -opioid receptor gene (OPRM1) haplotype blocks and drug or alcohol dependence / H. Zhang, X. Luo, H.R. Kranzler [et al.] // Human molecular genetics. – 2006. – Vol. 15, № 6. – P. 807-819.

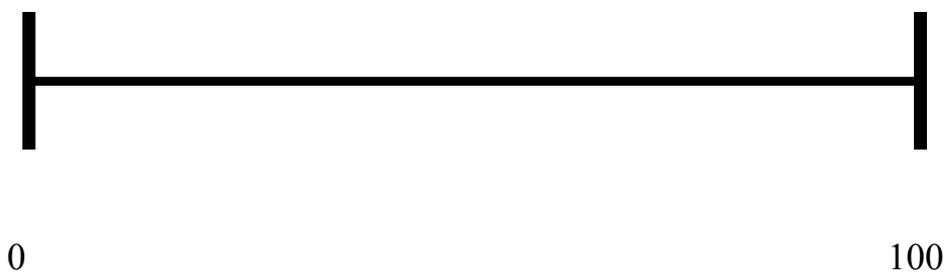
ПРИЛОЖЕНИЕ А
(справочное)

Шкала влечения к опиоидам

На данном отрезке штрихом отметьте силу Вашего влечения к опиоидам за последние 7 дней (включая героин, метадон, лекарственные средства, содержащие кодеин, и пр.).

Совсем нет тяги

Очень сильная тяга



2. Медицинский статус

M1. Сколько раз в жизни Вы были госпитализированы из-за медицинских проблем? (включая передозировки наркотиков и другие осложнения наркомании, но исключая детоксикацию)

M2. Как давно была последняя госпитализация из-за проблем с физическим здоровьем?
Годы Месяц

M3. Есть ли у Вас какие-либо хронические заболевания, которые постоянно влияют на Вашу жизнь (не включать наркологические и психические)?
0 - Нет
1 - Да _____ (уточните)

M4. Принимаете ли Вы регулярно какие-либо лекарства, выписанные врачом для лечения проблем с физическим здоровьем?
0 - Нет 1 - Да

M5. Получаете ли Вы пенсию по инвалидности? (исключая психиатрическую патологию)
0 - Нет
1 - Да _____ (уточните)

M6*. На протяжении последних 30 дней сколько дней Вы испытывали проблемы с физическим здоровьем?

ДЛЯ ОТВЕТОВ НА ВОПРОСЫ M7 И M8 ПАЦИЕНТУ СЛЕДУЕТ ВОСПОЛЬЗОВАТЬСЯ ШКАЛОЙ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ

M7*. За последние 30 дней насколько озабочены или обеспокоены Вы были этими проблемами со здоровьем?

M8*. Насколько важно для Вас сейчас лечение этих проблем со здоровьем?

ОЦЕНКА ПРОВОДЯЩЕГО ОПРОС

M9. Каков Ваш рейтинг необходимости медицинской помощи пациенту

ОЦЕНКА ДОСТОВЕРНОСТИ СОБРАННОЙ ИНФОРМАЦИИ

Искажена ли значительно собранная информация:

M10. Ложными данными, сообщенными пациентом? 0 - Нет 1 - Да

M11. Неспособностью пациента понимать? 0 - Нет 1 - Да

Комментарии

3. Работа / средства к существованию

E1 - Образование (включая среднюю школу) Лет Мес

E2 - Стажировка или специальные курсы Мес

E3 - Есть ли у Вас профессиональные навыки?
0 - Нет
1 - Да _____ (уточните)

E4* - Есть ли у Вас действительное водительское удостоверение?
0 - Нет 1 - Да

E5* - Есть ли у Вас автомобиль, которым Вы можете пользоваться? (Ответ "Нет", если нет водительских прав)
0 - Нет 1 - Да

E6 - Как долго Вы проработали на последнем месте работы с полным рабочим днем (включать только законный вид деятельности независимо от уплаты налогов) Лет Мес

E7 - Обычный (или последний) род занятий (воспользуйтесь прилагаемой шкалой от 1 до 7).
_____ (уточните в деталях)

E8 - Помогает ли кто-либо Вам материально (любым образом)?
0 - Нет 1 - Да

E9 - (Только если ответ на вопрос № 8 был "Да")
Является ли эта помощь Вашим основным источником средств к существованию?
0 - Нет 1 - Да

E10 - Наиболее характерный тип работы за последние 3 года:

- 1 - полный рабочий день (40 часов в неделю)
2 - неполный рабочий день (регулярно, почасовая оплата)
3 - неполный рабочий день (нерегулярно, от случая к случаю)
4 - студент 5 - военнослужащий
6 - пенсионер или инвалид
7 - безработный
8 - в заключении или больнице

E11* - За последние 30 дней сколько у Вас было оплачиваемых рабочих дней, включая частичную и полную занятость и включая неофициальный доход (но не включая незаконную деятельность)

Сколько денег Вы получили за последние 30 дней от нижеприведенных источников (в \$)?

E12* - Работа (чистыми, после вычета налогов)

E13 - Пособие по безработице

E14 - Пенсия по инвалидности (или другие формы выплат от государства)

E15 - Пенсия по возрасту, выслуге лет, выплаты социального страхования

E16 - Супруг(а), семья, друзья (деньги на личные нужды)

E17 - Неофициальный доход

E18 - Сколько у Вас иждивенцев (людей, которым Вы обеспечиваете пищу, кров и т.д.)?

E19 - За последние 30 дней сколько дней Вы испытывали проблемы с трудоустройством?

ДЛЯ ОТВЕТОВ НА ВОПРОСЫ E20 И E21 ПАЦИЕНТУ СЛЕДУЕТ ВОСПОЛЬЗОВАТЬСЯ ШКАЛОЙ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ

E20 - За последние 30 дней насколько озабочены Вы были проблемами с трудоустройством?

E21 - Насколько важно для Вас сейчас получение консультаций, помощи по поводу этих проблем с трудоустройством?

ОЦЕНКА ПРОВОДЯЩЕГО ОПРОС

E22 - Каков Ваш рейтинг необходимости консультирования пациента по вопросам занятости

ОЦЕНКА ДОСТОВЕРНОСТИ СОБРАННОЙ ИНФОРМАЦИИ

Искажена ли значительно собранная информация:

E23 - Ложными данными, сообщенными пациентом?
0 - Нет 1 - Да

E24 - Неспособностью пациента понимать?
0 - Нет 1 - Да

Комментарии

4. Употребление алкоголя / наркотиков

	За посл. 30 дней	За всю жизнь Го- ды	Путь введения		
D1* - Алкоголь - в любых количествах	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Путь введения: 1 - пероральный, 2 - интраназальный, 3 - курение, 4 - внутривенная инъекция, 5 - внутривенная инъекция	
D2* - Алкоголь - до состояния опьянения	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	D14 - Какой наркотик доставляет больше всего проблем?	<input type="text"/>
D3 - Героин	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Введите код (см. выше) или: 00 - нет проблем, 15 - Алкоголь и наркотик (двойная зависимость), 16 - Несколько веществ (ползависимость); <i>спросите пациента, если выбор затруднителен</i>	<input type="text"/>
D4 - Метадон	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	D15 - Насколько длительной была Ваша последняя попытка добровольного воздержания от этого наркотика (в месяцах)?	<input type="text"/>
D5 - Другие опиаты / аналгетики	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	(00 - никогда не пытался)	<input type="text"/>
D6 - Барбитураты	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	D16 - Как давно закончился этот период воздержания (в месяцах)?	<input type="text"/>
D7 - Другие седативные / снотворные транквилизаторы	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	(00 - все еще воздерживается)	<input type="text"/>
D8 - Кокаин	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Сколько раз у Вас была:	<input type="text"/>
D9 - Амфетамины / Эфедрон/Другие стимуляторы	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	D17 - белая горячка (алкогольный абстинентный синдром)	<input type="text"/>
D10 - Марихуана	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	D18 - передозировка наркотиков	<input type="text"/>
D11 - Галлюциногены	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Сколько раз в Вашей жизни Вас лечили от:	<input type="text"/>
D12 - Ингалянты (растворители)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	D19. алкоголизма	<input type="text"/>
D13 - Более чем одно вещество в день (включая алкоголь)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	D20. наркомании	<input type="text"/>
Внимание: см. Руководство для примеров представителей каждого класса наркотиков				Сколько раз лечение ограничивалось детоксикацией?	<input type="text"/>
				D21. от алкоголя	<input type="text"/>
				D22. наркотиков	<input type="text"/>
				Сколько денег примерно Вы потратили за последние 30 дней (в \$)?	<input type="text"/>
				D23*. на алкоголь	<input type="text"/>
				D24 на наркотики	<input type="text"/>
				D25 - За последние 30 дней сколько дней Вы получали лечение от алкоголизма или наркомании не в амбулаторных условиях (включая общества анонимных алкоголиков и наркоманов)?	<input type="text"/>
				За последние 30 дней сколько дней Вы испытывали проблемы, связанные с:	<input type="text"/>
				D26*. алкоголем	<input type="text"/>
				D27 наркотиками	<input type="text"/>
				<i>ДЛЯ ОТВЕТОВ НА ВОПРОСЫ D28 - D31 ПАЦИЕНТУ СЛЕДУЕТ ВОСПОЛЬЗОВАТЬСЯ ШКАЛОЙ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ</i>	
				За последние 30 дней насколько озабочены или задеты Вы были этими проблемами, связанными с:	<input type="text"/>
				D28*. алкоголем	<input type="text"/>
				D29 - наркотиками	<input type="text"/>
				Насколько важно для Вас сейчас лечение этих проблем, связанных с:	<input type="text"/>
				D30* алкоголем	<input type="text"/>
				D31- наркотиками	<input type="text"/>
				<u>ОЦЕНКА ПРОВОДЯЩЕГО ОПРОС</u>	
				Каков Ваш рейтинг необходимости лечения пациента в связи с проблемами, связанными с:	<input type="text"/>
				D32 алкоголем	<input type="text"/>
				D33 наркотиками	<input type="text"/>
				<u>ОЦЕНКА ДОСТОВЕРНОСТИ СОБРАННОЙ ИНФОРМАЦИИ</u>	
				Искажена ли значительно собранная информация:	<input type="text"/>
				D34 - Ложными данными, сообщенными пациентом?	<input type="text"/>
				0 - Нет, 1 - Да	<input type="text"/>
				D35 - Неспособностью пациента понимать?	<input type="text"/>

Комментарии

5. Юридические аспекты

L1. Была ли настоящая госпитализация рекомендована судом (или инспектором по условным осуждениям)?
0 - Нет 1 - Да

L2. Осуждены ли Вы условно или находитесь на испытательном сроке?
0 - Нет 1 - Да

Сколько раз в Вашей жизни Вас арестовывали и Вам предъявляли обвинение в:
L3*. Мелком воровстве (в магазине) / хулиганстве

L4*. Нарушении испытательного срока / требований условного осуждения (досрочного освобождения)

L5*. Хранении / распространении наркотиков

L6*. Подделке денег

L7*. Незаконном хранении оружия

L8*. Краже со взломом, воровстве

L9*. Грабеже

L10*. Разбойном нападении

L11*. Поджоге

L12*. Изнасиловании

L13*. Убийстве

L14*. Проституции

L15*. Неуважении к суду

L16*. Другое

L17*. Сколько раз эти обвинения привели к осуждению?

Сколько раз Вам предъявляли обвинение в:
L18*. Нарушении общественного порядка, бродяжничестве, пьянстве в общественных местах

L19*. Нахождении за рулем в состоянии опьянения

L20*. Нарушении правил дорожного движения (неосторожная езда, превышение скорости, вождение без прав и др.)

L21*. Сколько месяцев Вы провели в заключении за всю жизнь (макс. - 99)?

L22. Насколько длительным было Ваше последнее заключение?

L23. За что Вы были осуждены в последний раз? (*используйте коды L3-L16, L18-L20; если несколько обвинений, выберите наиболее тяжкое*)

L24*. Находитесь ли Вы в данный момент под следствием, ожидаете ли приговора или находитесь в заключении?

0 - Нет 1 - Да

L25*. По какому обвинению? (если несколько обвинений, выберите наиболее тяжкое; используйте те же коды, что и в L23).

L26*. За последние 30 дней сколько дней Вы провели в заключении или в следственном изоляторе?

L27*. За последние 30 дней сколько дней Вы занимались нелегальными видами деятельности?

ДЛЯ ОТВЕТОВ НА ВОПРОСЫ 28 И 29 ПАЦИЕНТУ СЛЕДУЕТ ВОСПОЛЬЗОВАТЬСЯ ШКАЛОЙ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ

L28*. Насколько серьезны на, Ваш взгляд, на данный момент Ваши проблемы с законом? (исключая гражданские иски)

L29*. Насколько важно для Вас сейчас получение консультаций или помощи по поводу этих проблем с законом?

ОЦЕНКА ПРОВОДЯЩЕГО ОПРОС

L30 - Каков Ваш рейтинг необходимости консультирования и помощи пациенту по юридическим проблемам

ОЦЕНКА ДОСТОВЕРНОСТИ СОБРАННОЙ ИНФОРМАЦИИ

Искажена ли значительно собранная информация:
L31* - Ложными данными, сообщенными пациентом?

0 - Нет, 1 - Да

L32* - Неспособностью пациента понимать?

0 - Нет, 1 - Да

Комментарии

6. Семейный анамнез

Были ли у кого-либо из Ваших родственников проблемы с злоупотреблением алкоголем, наркотиками или состоянием психики, которые побуждали их или должны были заставить обратиться за медицинской помощью?

По линии матери				По линии отца				Братья и сестры			
								Алк Нарк Псих			
Н1. Бабушка	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Н6. Бабушка	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Н11. Брат	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Н2. Дедушка	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Н7. Дедушка	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Н12. Сестра	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Н3. Мать	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Н8. Мать	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
Н4. Тетя	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Н9. Тетя	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
Н5. Дядя	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Н10. Дядя	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				

Указания: Поместите «0» в соответствующую категорию, где определенный ответ НЕТ для всех родственников по данной линии; «1» - там, где определенный ответ ДА для любого из родственников по данной линии; «X» - там, где ответ неопределенный или «Я не знаю» и «N», где нет родственников по данной линии. Укажите родственника с наибольшими проблемами, если имеется несколько родственников по данной линии

7. Семья и социальные связи

F1 - Семейное положение

1 - женат
2 - повторно женат
3 - вдова (вдовец)
4 - живет отдельно
5 - разведен
6 - холост

F2 - Как давно у Вас сохраняется это семейное положение (для холостых отсчет начинается с 18-ти лет) лет Мес

F3 - Довольны ли Вы своим семейным положением

0 - Нет 1 - Безразлично 2 - Да

F4* - Типичное проживание (за последние 3 года)

1 - с половым партнером и детьми
2 - с половым партнером
3 - с детьми
4 - с родителями
5 - с другими членами семьи
6 - с друзьями
7 - один
8 - в заключении / в больнице
9 - нет постоянного

F5 - Как долго Вы так живете ? (для живущих с родителями или другими членами семьи отсчет начинается с 18-ти лет) лет Мес

F6 - Довольны ли Вы этим Положением?

0 - Нет 1 - Безразлично 2 - Да

Живете ли Вы с кем-либо: (0 - Нет 1 - Да)

F7 - У кого проблемы с алкоголем?

F8 - Кто употребляет наркотики?

F9 - С кем Вы проводите большую часть своего свободного времени:

1 - Семья 2 - Друзья 3 - Один (одна)

F10 - Довольны ли Вы тем, как проводите свое свободное время?

0 - Нет 1 - Безразлично 2 - Да

F11 - Сколько у Вас близких друзей?

Указания для вопросов F12 –F26:
Поставьте "0", если ответ "нет" без сомнения для всех родственников этой категории; "1", если ответ без сомнения "да" хотя бы для одного родственника этой категории; "X", если ответ затруднителен или "я не знаю"; "Н", если у Вас нет таких родственников

Если в какой-то категории сразу несколько родственников, отмечайте код для того, у кого проблемы наиболее выражены.

Могли ли бы Вы сказать, что в Вашей жизни у Вас были (или, продолжают) близкие и устойчивые взаимоотношения с:

F12 - Матерью

F13 - Отцом

F14 - Братьями/Сестрами

F15 - Половым партнером / супругом(ой)

F16 - Дети

F17 - Друзьями

Были ли у Вас периоды, когда Вы испытывали серьезные проблемы в общении с:

0 - Нет	1 - Да	За посл. 30 дн.	В жизни
F18 - Матерью	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
F19 - Отцом	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
F20 - Братьями /Сестрами	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
F21 - Половым партнером / супругом(ой)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
F22 - Дети	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
F23 - Другими значимыми членами семьи	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
F24 - Близкими друзьями	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
F25 - Соседями	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
F26 - Коллегами по работе	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Обращался ли кто-нибудь из этих людей (F18-F26) с Вами плохо:
0 - Нет 1 - Да

F27 - В эмоциональном плане (словесные

оскорбления)?

F28 - В физическом плане (причинял Вам физический вред)?

F29 -В сексуальном плане (сексуальные домогательства)?

За последние 30 дней сколько дней у Вас были серьезные конфликты с:
F30 -Членами Вашей семьи?

F31 -Другими людьми (вне Вашей семьи)?

ДЛЯ ОТВЕТОВ НА ВОПРОСЫ F32-F35 ПАЦИЕНТУ СЛЕДУЕТ ВОСПОЛЬЗОВАТЬСЯ ШКАЛОЙ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ

Насколько Вы были обеспокоены или озабочены за последние 30 дней:
F32 - Семейными проблемами

F33 - Проблемами общения вне семьи

Насколько важно для Вас сейчас лечение или получение консультаций, помощи по поводу:
F34 - Семейных проблем

F35 -Проблем общения вне семьи

ОЦЕНКА ПРОВОДЯЩЕГО ОПРОС

F36 - Каков Ваш рейтинг необходимости консультирования по семейным и социальным проблемам

ОЦЕНКА ДОСТОВЕРНОСТИ СОБРАННОЙ ИНФОРМАЦИИ

Искажена ли значительно собранная информация:
D37 - Ложными данными, сообщенными пациентом?

0 - Нет, 1 - Да

D38 - Неспособностью пациента понимать?

0 - Нет, 1 - Да

Комментарии

8. Психиатрический статус

Сколько раз Вы лечились по поводу каких-либо психологических или эмоциональных проблем (исключая наркологические проблемы)?

R1* - В больнице

R2* - Амбулаторно

R3 Получаете ли Вы пенсию по инвалидности вследствие психического заболевания?

0 - Нет 1 - Да

Были ли у Вас периоды (не являвшиеся прямым следствием употребления алкоголя или наркотиков), когда Вы:

0 - Нет 1 - Да За посл. 30 дней В жизни

R4 Испытывали сильную депрессию

R5 Испытывали сильную тревогу Или напряжение

R6 Испытывали галлюцинации

R7 Испытывали трудности с пониманием, концентрацией внимания, памятью

R8 Испытывали трудности с контролем над собственной яростью и агрессивным поведением (в том числе на фоне интоксикации алкоголем или наркотиками)

R9 Всерьез задумывались о самоубийстве

R10 Осуществляли попытку самоубийства

R11 Принимали прописанные Вам средства для лечения психологических или эмоциональных расстройств

R12 За последние 30 дней сколько дней Вы испытывали эти психологические или эмоциональные проблемы?

ДЛЯ ОТВЕТОВ НА ВОПРОСЫ R12 И R13 ПАЦИЕНТУ СЛЕДУЕТ ВОСПОЛЬЗОВАТЬСЯ ШКАЛОЙ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ

R13 Насколько Вы были обеспокоены или озабочены за последние 30 дней этими психологическими или эмоциональными проблемами?

R14 Насколько важно для Вас сейчас получение консультаций, помощи по поводу этих психологических или эмоциональных проблем?

НИЖЕСЛЕДУЮЩИЕ ПУНКТЫ ДОЛЖНЫ БЫТЬ ОТМЕЧЕНЫ ИНТЕРВЬЮЕРОМ

На момент осмотра пациент:

0 - Нет 1 - Да

R15 Явно находится в депрессии / Отчужден

R16 Явно агрессивен

R17 Явно испытывает страх / взвинчен / нервозен

R18 Испытывает проблемы с оценкой реальности, расстройства мышления, параноидный образ мышления

R19 Испытывает проблемы с пониманием, концентрацией внимания, запоминанием

R20 Думает о самоубийстве

ОЦЕНКА ПРОВОДЯЩЕГО ОПРОС

R21 Каков Ваш рейтинг необходимости психологической/психиатрической помощи пациенту?

ОЦЕНКА ДОСТОВЕРНОСТИ СОБРАННОЙ ИНФОРМАЦИИ

Искажена ли значительно собранная информация:

R22 - Ложными данными, сообщенными пациентом?

0 - Нет, 1 - Да

R23 - Неспособностью пациента понимать?

0 - Нет, 1 - Да

Комментарии

ПРИЛОЖЕНИЕ В
(справочное)

Тест оценки степени риска

Отметьте здесь, если вопросы были заданы в устной форме

№ пациента: _____ ДАТА: _____

ТОСР

Пожалуйста, прочитайте каждый из предлагаемых вопросов очень внимательно. Вы увидите, что многие из этих вопросов сугубо личного характера. Мы это понимаем и поэтому приложим все усилия, чтобы обеспечить конфиденциальность Ваших ответов.

Очень важно, чтобы на каждый вопрос был дан честный ответ. На самом деле, лучше совсем не отвечать на вопрос, чем дать не совсем точный или ложный ответ. Может показаться, что некоторые вопросы не имеют подходящих вариантов ответов. Если Вы с этим столкнетесь, выбирайте просто наиболее правильный вариант ответа. Не тратьте слишком много времени на один вопрос. Помните, что Вы всегда можете обратиться за помощью, если не уверены, что и как делать. Спасибо!

УПОТРЕБЛЕНИЕ НАРКОТИКОВ И АЛКОГОЛЯ ЗА ПОСЛЕДНИЙ МЕСЯЦ

А. Как часто за прошедший месяц Вы делали себе инъекции кокаина и героина в комбинации (“качели”)?

- 0. Ни разу
- 1. Несколько раз
- 2. Несколько раз в неделю
- 3. Каждый день

Б. Как часто за последний месяц Вы делали себе инъекции героина (не смешивая ни с чем)?

- 0. Ни разу
- 1. Несколько раз
- 2. Несколько раз в неделю
- 3. Каждый день

В. Как часто за последний месяц Вы нюхали героин (не смешивая ни с чем)?

- 0. Ни разу
- 1. Несколько раз
- 2. Несколько раз в неделю
- 3. Каждый день

Г. Как часто за последний месяц Вы курили героин?

- 0. Ни разу
- 1. Несколько раз
- 2. Несколько раз в неделю
- 3. Каждый день

Д. Как часто за последний месяц Вы делали себе инъекции кокаина (не смешивая ни с чем)?

- 0. Ни разу
- 1. Несколько раз
- 2. Несколько раз в неделю
- 3. Каждый день

Е. Как часто за последний месяц Вы нюхали кокаин (не смешивая ни с чем)?

- 0. Ни разу
- 1. Несколько раз
- 2. Несколько раз в неделю
- 3. Каждый день

Ж. Как часто за последний месяц Вы курили кокаин (“крэк”, “основание”)?

- 0. Ни разу
- 1. Несколько раз
- 2. Несколько раз в неделю
- 3. Каждый день

З. Как часто за последний месяц Вы делали себе инъекции амфетаминов (“мет”, “спид”, “кристал”)?

- 0. Ни разу
- 1. Несколько раз
- 2. Несколько раз в неделю
- 3. Каждый день

И. Как часто за последний месяц Вы нюхали амфетамины (“мет”, “спид”, “кристал”)?

- 0. Ни разу
- 1. Несколько раз
- 2. Несколько раз в неделю
- 3. Каждый день

К. Как часто за последний месяц Вы курили амфетамины (“мет”, “спид”, “кристал”)?

- 0. Ни разу
- 1. Несколько раз
- 2. Несколько раз в неделю
- 3. Каждый день

Л. Как часто за последний месяц Вы принимали бензодиазепины (“транки”), такие как Седуксен, Реланиум, Элениум, Реладорм, Феназепам?

- 0. Ни разу
- 1. Несколько раз
- 2. Несколько раз в неделю
- 3. Каждый день

М. Как часто за последний месяц Вы принимали болеутоляющие средства – таблетки (такие как Трамал, Стадол, Пенталгин, Солпадеин, Нурофен, Кодеин и др.)?

- 0. Ни разу
- 1. Несколько раз
- 2. Несколько раз в неделю
- 3. Каждый день

а. Какие болеутоляющие средства Вы принимали ? _____

Н. Как часто за последний месяц Вы делали себе инъекции Морфина, Промедола и т.п. ?

- 0. Ни разу
- 1. Несколько раз
- 2. Несколько раз в неделю
- 3. Каждый день

О. Как часто за последний месяц Вы принимали ЛСД (“кислоту”, ”марки”, ”бумаги”), ”грибы”, ПСП или другие галлюциногены?

- 0. Ни разу
- 1. Несколько раз
- 2. Несколько раз в неделю
- 3. Каждый день

П. Как часто за последний месяц Вы употребляли марихуану?

- 0. Ни разу
- 1. Несколько раз
- 2. Несколько раз в неделю
- 3. Каждый день

P. Как часто за последний месяц Вы пили пиво, вино или крепкие напитки?

0. Ни разу
 1. Несколько раз
 2. Несколько раз в неделю
 3. Каждый день

ЧАСТЬ I: ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИГЛ И ИНЪЕКЦИОННЫХ ПРИНАДЛЕЖНОСТЕЙ / ПРИСПОСОБЛЕНИЙ

1. За прошедшие 6 месяцев делали ли Вы себе инъекции наркотиков?

0. Нет
 1. Да

2. За прошедшие 6 месяцев приходилось ли Вам пользоваться и / или обмениваться (делиться) с кем-либо уже использованными иглами?

0. Нет, или я не кололся последние 6 месяцев
 1. Да

3. Оцените общее количество людей, с которыми Вам приходилось обмениваться (делиться) уже использованными иглами за прошедшие 6 месяцев?

0. Нет, или я не кололся последние 6 месяцев
 1. 1 человек
 2. 2 или 3 человека
 3. 4 и более человек

4. Как часто за прошедшие 6 месяцев Вам приходилось употреблять ранее кем-то уже использованные иглы (*с дезинфекцией или без дезинфекции*)?

Нет, или я не кололся и не обменивался

0. иглами последние 6 месяцев
 1. Несколько раз или меньше
 2. Несколько раз в месяц
 3. Раз в неделю или чаще

5. Как часто за прошедшие 6 месяцев другие люди употребляли ранее Вами уже использованные иглы (*с дезинфекцией или без дезинфекции*)?

Нет, или я не кололся и не обменивался

0. иглами последние 6 месяцев
 1. Несколько раз или меньше
 2. Несколько раз в месяц
 3. Раз в неделю или чаще

6. Как часто за прошедшие 6 месяцев Вам доводилось обмениваться (делиться) иглами с кем-то у кого был СПИД или кто был ВИЧ-инфицирован (не зависимо от того, знали ли Вы это или обнаружили позднее)?

Нет, или я не кололся и не обменивался

- 0. иглами последние 6 месяцев
- 1. Несколько раз или меньше
- 2. Несколько раз в месяц
- 3. Раз в неделю или чаще

7. За последние 6 месяцев где Вы доставали иглы для инъекций? (выберите все варианты ответов, которые подходят)

- 0. Я не кололся последние 6 месяцев
- 1. От больного диабетом
- 2. На улице
- 3. В аптеке
- 4. Там, где обычно собираются наркоманы, чтобы уколиться
- 5. В автобусе программы раздачи бесплатных игл и шприцев
- 6. Другое: _____

8. Как часто за последние 6 месяцев Вы бывали в тех местах / помещениях, где обычно собираются наркоманы, чтобы уколиться?

- 0. Никогда
- 1. Несколько раз или меньше
- 2. Несколько раз в месяц
- 3. Раз в неделю или чаще

9. Как часто за последние 6 месяцев Вы бывали в тех местах / помещениях, где обычно собираются наркоманы, чтобы покурить “крэк” или какой-нибудь другой наркотик?

- 0. Никогда
- 1. Несколько раз или меньше
- 2. Несколько раз в месяц
- 3. Раз в неделю или чаще

10. Какой ответ наиболее точно описывает то, как Вы дезинфицировали (обеззараживали, чистили, промывали) Ваши иглы на протяжении последних 6 месяцев?

- 0. Я не кололся последние 6 месяцев
- 1. Я всегда использую новые иглы
- 2. Я всегда дезинфицирую мою иглу прямо перед использованием
- 3. Я всегда дезинфицирую мою иглу после использования
- 4. Иногда я дезинфицирую мою иглу, иногда нет
- 5. Я никогда не дезинфицирую мою иглу

11. Если Вы дезинфицировали (обеззараживали, чистили) Вашу иглу на протяжении последних 6 месяцев, то как Вы это делали? (выберите все варианты ответов, которые подходят)

- 0. Я не кололся последние 6 месяцев
- 1. Мылом и водой или только водой
- 2. Спиртом
- 3. Отбеливателем
- 4. Кипятком
- 5. Другое: _____
- 6. Я не дезинфицировал мои иглы последние 6 месяцев
- 7. Я ВСЕГДА использовал новые иглы на протяжении последних 6 месяцев

12. Как часто за последние 6 месяцев Вы пользовались и / или обменивались (делились) с кем-либо водой, которая уже была использована для очистки игл?

- 0. Никогда
- 1. Несколько раз или меньше
- 2. Несколько раз в месяц
- 3. Раз в неделю или чаще

13. Как часто за последние 6 месяцев Вы обменивались (делились) посудой, в которой приготавливали наркотик?

- 0. Никогда
- 1. Несколько раз или меньше
- 2. Несколько раз в месяц
- 3. Раз в неделю или чаще

14. Как часто за последние 6 месяцев Вы обменивались (делились) ватой?

- 0. Никогда
- 1. Несколько раз или меньше
- 2. Несколько раз в месяц
- 3. Раз в неделю или чаще

15. Как часто за последние 6 месяцев Вы обменивались (делились) с кем-либо наркотиком, используя один шприц (Ваш или чей-то) для переноса наркотика в другой шприц(ы) ?

- 0. Никогда
- 1. Несколько раз или меньше
- 2. Несколько раз в месяц
- 3. Раз в неделю или чаще

ЧАСТЬ II: ПОЛОВАЯ ЖИЗНЬ

16. К какой категории Вы себя относите?

- 1. Гетеросексуал
- 2. Гомосексуалист
- 3. Бисексуал

Пожалуйста, обратите внимание: В последующих вопросах под “сексом” подразумевается любой влагалищный контакт, анальный контакт или оральный секс

17. С каким количеством мужчин Вы имели секс за последние 6 месяцев?

- 0. 0 мужчин
- 1. 1 мужчина
- 2. 2-3 мужчины
- 3. 4 мужчины или более

18. С каким количеством женщин Вы имели секс за последние 6 месяцев?

- 0. 0 женщин
- 1. 1 женщина
- 2. 2-3 женщины
- 3. 4 женщины или более

19. Как часто за последние 6 месяцев Вы имели секс с целью получить наркотики?

- 0. Никогда
- 1. Несколько раз или меньше
- 2. Несколько раз в месяц
- 3. Раз в неделю или чаще

20. Как часто за последние 6 месяцев Вы давали кому-либо наркотики, чтобы иметь секс с этим человеком (этими людьми)?

- 0. Никогда
- 1. Несколько раз или меньше
- 2. Несколько раз в месяц
- 3. Раз в неделю или чаще

21. Как часто за последние 6 месяцев Вам платили деньги за секс с кем-либо?

- 0. Никогда
- 1. Несколько раз или меньше
- 2. Несколько раз в месяц
- 3. Раз в неделю или чаще

22. Как часто за последние 6 месяцев Вы платили кому-либо деньги, чтобы иметь секс с этим человеком (этими людьми)?

- 0. Никогда
- 1. Несколько раз или меньше
- 2. Несколько раз в месяц
- 3. Раз в неделю или чаще

23. Как часто за последние 6 месяцев Вы имели секс с кем-то, у кого был СПИД или кто был ВИЧ-инфицирован (не зависимо от того, знали ли Вы это или обнаружили позднее) ?

- 0. Никогда
- 1. Несколько раз или меньше
- 2. Несколько раз в месяц
- 3. Раз в неделю или чаще

24. Как часто за последние 6 месяцев Вы использовали презервативы, когда имели секс с кем-либо?

- 0. Я не имел секс последние 6 месяцев
- 0. Всегда
- 1. Обычно
- 2. Иногда
- 3. Никогда

ПРИЛОЖЕНИЕ Г
(справочное)

Шкала общей оценки функционирования

Код пациента Дата: _____

Оцените психологические, социальные и профессиональные аспекты функционирования, используя гипотетический континуум “психическое здоровье – болезнь”. Не включайте нарушения функционирования вследствие физических или внешних ограничений.

- Код (Примечание: используйте промежуточные значения кода где необходимо, например, 45, 68, 72)
- 100 | Отличное функционирование в широком спектре различных видов активности, жизненные проблемы никогда не выходят из-под контроля, востребован(а) другими из-за его или ее многочисленных положительных качеств. Симптомов нет.
- 91
- 90 | Симптомы отсутствуют или минимальны (например, умеренное волнение перед экзаменами), хорошее функционирование во всех областях, заинтересован(а) и вовлечен(а) в широкий набор различных видов активности, социально эффективен(на), в целом удовлетворен(на) жизнью, проблемы и волнения ограничиваются повседневными событиями и заботами
- 81 | (например, случающиеся время от времени ссоры с членами семьи).
- 80 | Если симптомы выявляются, то они представляют собой преходящие и ожидаемые реакции на психосоциальные стрессирующие влияния (например, трудность сосредоточения после семейной ссоры); только незначительные нарушения в социальных, профессиональных или учебных аспектах функционирования (например, временное отставание в школьной) программе
- 71
- 70 | Ряд маловыраженных симптомов (например, подавленное настроение и умеренная бессонница) ИЛИ некоторые трудности в социальных, профессиональных или учебных аспектах функционирования (например, случающиеся время от времени прогулы или кража из дома), но в целом функционирование довольно хорошее, имеет некоторое количество хороших
- 61 | межличностных контактов.
- 60 | Умеренная симптоматика (например, вялый аффект и излишне обстоятельная речь, случающиеся время от времени приступы паники) ИЛИ умеренные трудности в социальных, профессиональных или учебных аспектах функционирования
- 51 | (например, мало друзей, конфликты с коллегами)
- 50 | Серьезная симптоматика (например, суицидальные идеи, сильно выраженные навязчивые ритуалы, частое воровство в магазинах) ИЛИ любые серьезные трудности в социальных, профессиональных или учебных аспектах функционирования
- 41 | (например, нет друзей, не задерживается долго на одной работе)
- 40 | Некоторые нарушения в общении или при тестировании ориентированности в реальном мире (например, речь иногда нелогичная, невразумительная или не по делу) ИЛИ существенные нарушения в нескольких сферах, таких как работа или учеба, семейные отношения, суждения, мышление, или настроение (например, человек в депрессии избегает друзей, пренебрегает семьей и не способен работать; ребенок часто бьет меньших детей,

- 31 ведет себя вызывающе дома и не успевает в школе)
- 30 | Поведение в значительной степени находится под влиянием маний или галлюцинаций
ИЛИ серьезные нарушения в общении и суждениях (например, иногда бессвязная речь,
действия явно неадекватные, озабоченность совершением суицида) ИЛИ неспособность
21 | функционировать во всех сферах
(например, проводит весь день в постели, нет работы, дома, друзей)
- 20 | Есть некоторая опасность нанесения ущерба себе или окружающим (например, попытки
суицида без четкого ожидания смерти; частое насилие; маниакальное возбуждение) ИЛИ
11 | время от времени не удается поддерживать минимальную личную гигиену (например,
пачкается фекалиями) ИЛИ существенные нарушения общения
(например, в основном бессвязная речь или молчание).
- 10 | Постоянно сохраняющаяся опасность нанесения серьезного ущерба себе или
1 | окружающим (например, повторяющиеся эпизоды насилия / агрессии) ИЛИ постоянно
сохраняющаяся неспособность поддерживать минимальную личную гигиену ИЛИ
серьезная попытка
самоубийства с четким ожиданием смерти
- 0 Неадекватная информация.

ПРИЛОЖЕНИЕ Д
(справочное)

Интервью для динамической оценки ангедонии
(шкала Фергюсона)

Код пациента

Дата _____

1. Как Вы оцениваете свой *интерес к жизни* за время после предыдущего визита или за последнюю неделю, включая выходные, если Вы отвечаете впервые на эту анкету?
2. Как часто возникал интерес к следующим видам активности за время после предыдущего визита или за последнюю неделю, включая выходные, если Вы отвечаете впервые на эту анкету?

Оцените свой интерес в отношении следующих видов активности в целом: достижения целей (завершение проектов, выполнение домашней работы, выполнение поставленных задач), хобби (чтение книг, спорт, кино, видеоигры, театр и др. проведение досуга), общения с семьей и друзьями (совместные вечеринки, посещение зрелищных мероприятий, игры с детьми), чувственного опыта (приятные запахи, музыка, любование пейзажем, горячая ванна, массаж), еды, секса (сексуальные фантазии, объятия, поцелуи, половой контакт), духовной и религиозной жизни (молитвы, медитации, посещение церкви).

	ОТСУТСТВУЕТ Нет или клинически не значим	ЭПИЗОДИЧЕСКИ Нечасто, до 30% времени (меньше чем 6 дней за две недели или 3 дня за неделю)	БОЛЬШУЮ ЧАСТЬ ВРЕМЕНИ Часто, 31-75% времени (от 6 до 10 дней за две недели или от 3 до 5 дней за неделю)	ПОЧТИ ПОСТОЯННО Регулярно, больше 75% времени (12- 14 дней за две недели или 6-7 дней за неделю)
ОТСУТСТВУЕТ Интерес к жизни не снижен	0			
ЛЕГКАЯ АНГЕДОНИЯ Незначительное снижение интереса к жизни	0	1	1	2
УМЕРЕННАЯ АНГЕДОНИЯ Умеренное снижение интереса к жизни		1	2	3
ВЫРАЖЕННАЯ АНГЕДОНИЯ Значительное снижение интереса к жизни		2	3	4
ОЧЕНЬ ВЫРАЖЕННАЯ АНГЕДОНИЯ Практически никаких интересов		3	4	4

3. Сколько удовольствия Вы получали от выполнения этих видов деятельности за время после предыдущего визита или за последнюю неделю, включая выходные, если Вы отвечаете впервые на эту анкету?

4. Как часто Вы испытывали удовольствие от них за время после предыдущего визита или за последнюю неделю, включая выходные, если Вы отвечаете впервые на эту анкету?

Оцените способность испытывать удовольствие от следующих видов активности в целом: достижения целей (завершение проектов, выполнение домашней работы, выполнение поставленных задач), хобби (чтение книг, спорт, кино, видеоигры, театр и др. проведение досуга), общения с семьей и друзьями (совместные вечеринки, посещение зрелищных мероприятий, игры с детьми), чувственного опыта (приятные запахи, музыка, любование пейзажем, горячая ванна, массаж), еды, секса (сексуальные фантазии, объятия, поцелуи, половой контакт), духовной и религиозной жизни (молитвы, медитации, посещение церкви).

	ОТСУТСТВУЕТ Нет или клинически не значим	ЭПИЗОДИЧЕСКИ Нечасто, до 30% времени (меньше чем 6 дней за две недели или 3 дня за неделю)	БОЛЬШУЮ ЧАСТЬ ВРЕМЕНИ Часто, 31-75% времени (от 6 до 10 дней за две недели или от 3 до 5 дней за неделю)	ПОЧТИ ПОСТОЯННО Регулярно, больше 75% времени (12-14 дней за две недели или 6-7 дней за неделю)
ОТСУТСТВУЕТ Сохраняется способность испытывать удовольствие	0			
ЛЕГКАЯ АНГЕДОНИЯ Незначительное снижение способности испытывать удовольствие	0	1	1	2
УМЕРЕННАЯ АНГЕДОНИЯ Умеренное снижение способности испытывать удовольствие		1	2	3
ВЫРАЖЕННАЯ АНГЕДОНИЯ Значительное снижение способности испытывать удовольствие		2	3	4
ОЧЕНЬ ВЫРАЖЕННАЯ АНГЕДОНИЯ Практически не получает удовольствия		3	4	4

ПРИЛОЖЕНИЕ Е

(справочное)

Шкала депрессии Бека

Код пациента

Дата _____

Инструкция. Вам предлагается ряд утверждений. Выберите одно утверждение в каждой группе, которое **ЛУЧШЕ ВСЕГО** описывает Ваше состояние **ЗА ПРОШЕДШУЮ НЕДЕЛЮ, ВКЛЮЧАЯ СЕГОДНЯШНИЙ ДЕНЬ**. Обведите кружком номер утверждения, которое Вы выбрали. Если в группе несколько утверждений в равной мере хорошо описывают Ваше состояние, обведите каждое из них. Прежде чем сделать свой выбор, внимательно прочтите все утверждения в каждой группе.

А

- 0 у меня нет плохого настроения
- 1 я испытываю подавленность или тоску
- 2А я постоянно испытываю подавленность или тоску и не могу от них избавиться
- 2Б я настолько несчастен, а настроение такое плохое, что это доставляет мне мучение
- 3 я настолько несчастен, а настроение такое плохое, что я не могу этого вынести

Б

- 0 я не испытываю особого пессимизма или растерянности по поводу будущего
- 1 я испытываю растерянность по поводу будущего
- 2А я чувствую, что у меня впереди ничего нет
- 2Б я чувствую, что никогда не смогу преодолеть свои трудности
- 3 я чувствую, что будущее безнадежно и что уже ничего нельзя исправить

В

- 0 я не испытываю ничего похожего на несостоятельность
- 1 я считаю, что у меня больше неудач, чем у обычного человека
- 2А я чувствую, что слишком мало сделал чего-либо стоящего или заслуживающего внимания
- 2Б оглядываясь на свою жизнь, я вижу лишь череду неудач
- 3 я чувствую, что полностью несостоятелен как личность (отец, мать, муж, жена)

Г

- 0 я вполне удовлетворен собой
- 1А я скучаю большую часть времени
- 1Б я не получаю такого удовлетворения, как раньше
- 2 я вообще не получаю удовлетворения
- 3 любое событие вызывает во мне недовольство

Д

- 0 я не чувствую за собой никакой вины
- 1 я кажусь себе плохим, недостойным значительную часть дня
- 2А я испытываю чувство вины
- 2Б я кажусь себе плохим, недостойным практически все время
- 3 мне постоянно кажется, что я очень плохой и никчемный человек

Е

- 0 мне неоткуда ждать наказания
- 1 я чувствую, что со мной может что-нибудь случиться
- 2 я чувствую, что меня наказывают или что вот-вот буду наказан
- 3А я чувствую, что заслуживаю наказания
- 3Б я хочу, чтобы меня наказали

Ж

- 0 я в себе не разочарован
- 1А я разочарован в себе
- 1 Б я себе не нравлюсь
- 2 я испытываю отвращение к самому себе
- 3 я самого себя ненавижу

З

- 0 я не считаю, что я чем-то хуже других
- 1 я слишком критично воспринимаю свои слабости и ошибки
- 2А я виню себя за то, что все идет не так
- 2Б я знаю за собой очень много серьезнейших недостатков

И

- 0 у меня нет даже мысли нанести себе вред
- 1 у меня возникают мысли о самоубийстве, но я не буду этого делать
- 2А мне было бы лучше умереть
- 2Б у меня есть план, как покончить с собой
- 2С я чувствую, что моей семье было бы легче, если бы я умер
- 3 я бы убил себя сам, если бы смог

К

- 0 я плачу не чаще обычного
- 1 сейчас я плачу чаще, чем обычно
- 2 я все время плачу и не могу остановиться
- 3 раньше я мог заплакать, но теперь этого не получается, даже когда я хочу

Л

- 0 сейчас я не более раздражен, чем обычно
- 1 я раздражаюсь и досаую больше, чем обычно
- 2 я все время испытываю раздражительность
- 3 меня уже не раздражают вещи, которые должны были бы раздражать

М

- 0 я не утратил интереса к людям
- 1 я теперь меньше интересуюсь людьми
- 2 я утратил почти весь интерес к людям и они не вызывают у меня каких-либо чувств
- 3 я утратил интерес к людям, их существование меня не заботит

Н

- 0 я столь же нерешителен, как и раньше
- 1 я не так, как раньше, уверен в себе и стараюсь отложить принятие решения на потом
- 2 я не решаюсь на что-либо без посторонней помощи
- 3 я вообще больше не могу принимать решения

О

- 0 я выгляжу не хуже, чем раньше
- 1 я обеспокоен тем, что выгляжу постаревшим и непривлекательным
- 2 я замечаю в своей внешности устойчивые изменения, которые делают меня непривлекательным
- 3 я чувствую, что моя внешность стала безобразной, отталкивающей

П

- 0 я могу работать так же хорошо, как раньше
- 1А мне требуются дополнительные усилия, чтобы начать что-либо делать
- 1Б я не работаю так же хорошо, как раньше
- 2 мне нужно приложить значительные усилия, чтобы заставить себя что-нибудь делать
- 3 я совсем не могу работать

Р

- 0 я сплю, как обычно
- 1 утром я просыпаюсь непривычно усталым
- 2 я просыпаюсь на 2-3 часа раньше обычного, и мне тяжело засыпать
- 3 я просыпаюсь раньше обычного и сплю не более 5 часов

С

- 0 я утомляюсь не больше обычного
- 1 я утомляюсь быстрее, чем раньше
- 2 я утомляюсь от любого дела
- 3 я утомлен настолько, что не могу ничего делать

Т

- 0 мой аппетит не хуже, чем раньше
- 1 мой аппетит не так хорош, как раньше
- 2 мой аппетит сильно ухудшился
- 3 у меня вообще больше нет аппетита

У

- 0 если я и потерял в весе за последнее время, то немного
- 1 я потерял больше 2 кг веса
- 2 я потерял больше 4 кг веса
- 3 я потерял больше 6 кг веса

Ф

- 0 я думаю о своем здоровье не чаще, чем обычно
- 1 я обеспокоен из-за болей или других ощущений в теле, из-за расстройства желудка, запоров
- 2 я настолько сконцентрирован на том, что и как я чувствую, что думать о чем-то другом мне трудно
- 3 я полностью погружен в свои ощущения

Х

- 0 я не заметил никаких изменений в моей половой жизни
- 1 моя половая активность меньше, чем раньше
- 2 моя половая активность значительно снизилась
- 3 я утратил половую активность

ПРИЛОЖЕНИЕ Ж
(справочное)

Шкала тревоги Спилбергера

Код пациента _____	Дата _____				
Инструкция: прочитайте внимательно каждое из приведенных предложений и зачеркните цифру справа под утверждением, соответствующим Вашему самочувствию в данный момент. Над вопросом долго не задумывайтесь, так как правильных или неправильных ответов нет.					
		Нет, это не	Пожалуй так	Верно	Совершенно верно
1.	Я спокоен	1	2	3	4
2.	Мне ничего не угрожает	1	2	3	4
3.	Я нахожусь в напряжении	1	2	3	4
4.	Я испытываю сожаление	1	2	3	4
5.	Я чувствую себя свободно	1	2	3	4
6.	Я расстроен	1	2	3	4
7.	Меня волнуют возможные неудачи	1	2	3	4
8.	Я чувствую себя отдохнувшим	1	2	3	4
9.	Я встревожен	1	2	3	4
10.	Я испытываю чувство внутреннего удовлетворения	1	2	3	4
11.	Я уверен в себе	1	2	3	4
12.	Я нервничаю	1	2	3	4
13.	Я не нахожу себе места	1	2	3	4
14.	Я взвинчен	1	2	3	4
15.	Я не чувствую скованности, напряженности	1	2	3	4
16.	Я доволен	1	2	3	4
17.	Я озабочен	1	2	3	4
18.	Я слишком возбужден и мне не по себе	1	2	3	4
19.	Мне радостно	1	2	3	4
20.	Мне приятно	1	2	3	4

Инструкция: прочитайте внимательно каждое из приведенных предложений и зачеркните цифру справа под утверждением, соответствующим Вашему самочувствию в данный момент. Над вопросом долго не задумывайтесь, так как правильных или неправильных ответов нет.					
		Почти никогда	Иногда	Часто	Почти всегда
21.	Я испытываю удовольствие	1	2	3	4
22.	Я обычно быстро устаю	1	2	3	4
23.	Я легко могу заплакать	1	2	3	4
24.	Я хотел бы быть таким же счастливым, как другие	1	2	3	4
25.	Нередко я проигрываю из-за того, что недостаточно быстро принимаю решения	1	2	3	4
26.	Обычно я чувствую себя бодрым	1	2	3	4
27.	Я спокоен, хладнокровен и собран	1	2	3	4
28.	Ожидаемые трудности обычно очень тревожат меня	1	2	3	4
29.	Я переживаю из-за пустяков	1	2	3	4

30.	Я вполне счастлив	1	2	3	4
31.	Я принимаю все слишком близко к сердцу	1	2	3	4
32.	Мне не хватает уверенности в себе	1	2	3	4
33.	Обычно я чувствую себя в безопасности	1	2	3	4
34.	Я стараюсь избегать критических ситуаций и трудностей	1	2	3	4
35.	У меня бывает хандра	1	2	3	4
36.	Я доволен	1	2	3	4
37.	Всякие пустяки отвлекают и волнуют меня	1	2	3	4
38.	Я так сильно переживаю свои разочарования, что потом долго не могу о них забыть	1	2	3	4
39.	Я уравновешенный человек	1	2	3	4
40.	Меня охватывает сильное беспокойство, когда я думаю о своих делах и заботах.	1	2	3	4

ПРИЛОЖЕНИЕ 3 (справочное)

Шкала ангедонии Чапмана

Код пациента

Дата _____

Пожалуйста, ответьте, подходит ли Вам каждое утверждение или нет. Пожалуйста, не пропускайте ни одного утверждения. Очень важно, чтобы Вы отвечали на каждый вопрос, даже если Вы не уверены, является ли ответ наиболее правильным. Возможно, что некоторые утверждения отражают Ваше состояние только тогда, когда Вы употребляли наркотик. В этом случае отвечайте так, как если бы Вы не имели подобного опыта.

Некоторые утверждения могут быть похожи на другие, но все они немного отличаются друг от друга. Отвечайте на каждый вопрос в отдельности и не думайте о том, как Вы ответили на предыдущий похожий вопрос.

Шкала физической ангедонии

- | | | | |
|-----|---|----------|-------------|
| 1. | Обычно занятия сексом доставляют мне чрезвычайное удовольствие. | согласен | не согласен |
| 2. | Когда я ем то, что мне нравится, обычно я стараюсь есть медленнее, чтобы продлить удовольствие. | согласен | не согласен |
| 3. | Обычно я испытываю удовольствие от прикосновения к шелку, бархату или меху | согласен | не согласен |
| 4. | Иногда я испытываю удовольствие от ощущения силы в моих мышцах. | согласен | не согласен |
| 5. | Занятия танцами или мысли об этом всегда казались мне глупыми или скучными. | согласен | не согласен |
| 6. | Органная музыка всегда кажется мне скучной и утомительной. | согласен | не согласен |
| 7. | Для меня всегда важен вкус пищи. | согласен | не согласен |
| 8. | Я получаю очень мало удовольствия от физических упражнений, таких как прогулки, плавание или занятия спортом. | согласен | не согласен |
| 9. | Какие-либо сексуальные отношения редко доставляли мне удовольствие. | согласен | не согласен |
| 10. | Когда я слышу хорошую песню, обычно я не испытываю желания подпевать. | согласен | не согласен |
| 11. | Я всегда ненавижу ощущение изнеможения от интенсивной деятельности. | согласен | не согласен |
| 12. | Обычно мне не важен цвет вещей. | согласен | не согласен |
| 13. | Шуршание листьев не доставляет мне особого удовольствия. | согласен | не согласен |
| 14. | Лежать на пляже немногим веселее, чем дома. | согласен | не согласен |
| 15. | На свете существует не так много вещей, доставляющих истинное удовольствие. | согласен | не согласен |
| 16. | Я не понимаю, почему некоторые люди так интересуются музыкой. | согласен | не согласен |

17.	Цветы не столь красивы, как многие утверждают.	согласен	не согласен
18.	Мне нравится, когда мне делают массаж спины.	согласен	не согласен
19.	У меня никогда не возникало желания посетить какие-нибудь аттракционы в парке развлечений.	согласен	не согласен
20.	Мне нравится пробовать новую еду.	согласен	не согласен
21.	Пламя и тепло камина не вызывают у меня чувства умиротворения и спокойствия.	согласен	не согласен
22.	Поэты всегда преувеличивают красоту природы и радость, которую она приносит.	согласен	не согласен
23.	Когда я вижу статую, у меня возникает желание дотронуться до нее.	согласен	не согласен
24.	У меня есть несколько любимых блюд.	согласен	не согласен
25.	Я не понимаю, почему людям нравится смотреть на звезды по ночам.	согласен	не согласен
26.	Обычно у меня не возникает желания пробовать новую пищу.	согласен	не согласен
27.	Мне никогда не хотелось снять ботинки и пройтись по лужам босиком.	согласен	не согласен
28.	Я не придаю значения внешнему виду пищи.	согласен	не согласен
29.	Когда я прохожу мимо пекарни, запах свежего хлеба обычно вызывает у меня чувство голода.	согласен	не согласен
30.	Мне нравится ощущать сильное теплое рукопожатие.	согласен	не согласен
31.	Обычно я испытываю дискомфорт, когда мои друзья ко мне прикасаются.	согласен	не согласен
32.	Я никогда не испытывал оживления во время грозы.	согласен	не согласен
33.	Мне нравится любоваться открывающимися с высоты видами.	согласен	не согласен
34.	Прогулки обычно доставляют мне удовольствие и расслабление.	согласен	не согласен
35.	Шум дождя, падающего на крышу, дает мне ощущение уюта и безопасности.	согласен	не согласен
36.	Мне нравится играть с мягкими пушистыми котятами и щенками и гладить их.	согласен	не согласен
37.	Звуки органной музыки обычно вызывают у меня глубокое волнение.	согласен	не согласен
38.	Красивые пейзажи восхищают меня.	согласен	не согласен
39.	Обычно мне приятно смотреть, как идет первый снег.	согласен	не согласен
40.	Секс – это приятно, но не настолько, как утверждает большинство людей.	согласен	не согласен
41.	Иногда я танцую в одиночестве, чтобы почувствовать, как мое тело движется под музыку.	согласен	не согласен
42.	У меня редко возникает желание петь в душе.	согласен	не согласен
43.	Вся пища кажется мне одинаковой на вкус.	согласен	не согласен
44.	Когда я вижу толстый мягкий ковер, у меня иногда возникает желание снять ботинки и пройтись по нему босиком.	согласен	не согласен
45.	После напряженного дня медленная прогулка обычно меня успокаивает.	согласен	не согласен
46.	Яркие огни города – захватывающее зрелище.	согласен	не согласен
47.	Красоту заката солнца сильно преувеличивают.	согласен	не согласен
48.	Мне всегда приятно, когда человек, о котором я забочусь, прикасается ко мне.	согласен	не согласен
49.	Медленная музыка кажется мне скорее скучной, чем расслабляющей.	согласен	не согласен
50.	Обычно я стараюсь принять ванну или душ как можно быстрее.	согласен	не согласен
51.	Запах готовящегося ужина едва ли повысит мой аппетит.	согласен	не согласен
52.	Проходя мимо цветов, я часто останавливаюсь, чтобы их понюхать.	согласен	не согласен
53.	Секс доставляет мне наибольшее удовольствие в жизни.	согласен	не согласен

54.	Запускать воздушного змея мне кажется глупым занятием.	согласен	не согласен
55.	Я не люблю загорать, от этого мне просто становится жарко.	согласен	не согласен
56.	Звуки парада не восхищают меня.	согласен	не согласен
57.	Массаж обычно помогает снять усталость или боль в мышцах.	согласен	не согласен
58.	Когда мне немного грустно, я часто пою, чтобы поднять настроение.	согласен	не согласен
59.	Когда я принимаю ванну, приятная мыльная пена оказывает расслабляющее и освежающее действие.	согласен	не согласен
60.	Небольшая прогулка позволяет почувствовать себя лучше.	согласен	не согласен
61.	Меня восхищает вид танцующих языков пламени в камине.	согласен	не согласен

Шкала социальной ангедонии

1.	Иметь близких друзей не так важно, как считают многие.	согласен	не согласен
2.	Для меня не важно, есть ли у меня близкие друзья.	согласен	не согласен
3.	Я предпочитаю смотреть телевизор, а не проводить время с другими людьми.	согласен	не согласен
4.	Мне значительно приятнее ездить в машине с попутчиком.	согласен	не согласен
5.	Мне нравится совершать междугородние звонки друзьям и родственникам.	согласен	не согласен
6.	Занятия с детьми очень утомительны.	согласен	не согласен
7.	Мне нравится разглядывать фотографии друзей.	согласен	не согласен
8.	Хотя существуют вещи, которые мне нравится делать одному, обычно я получаю больше удовольствия от совместных занятий.	согласен	не согласен
9.	Иногда я глубоко привязываюсь к людям, с которыми провожу много времени.	согласен	не согласен
10.	Иногда люди считают, что я застенчивый, в то время как я просто хочу побыть один.	согласен	не согласен
11.	Когда у моих близких друзей все в порядке, мне тоже становится хорошо.	согласен	не согласен
12.	Когда кто-то из моих близких подавлен, я тоже огорчаюсь.	согласен	не согласен
13.	Мои эмоциональные реакции сильно отличаются от реакций других людей.	согласен	не согласен
14.	Когда я остаюсь один, мне не нравится, когда мне звонят по телефону или стучат в дверь.	согласен	не согласен
15.	Мне может быть хорошо просто оттого, что я нахожусь с друзьями.	согласен	не согласен
16.	Когда что-либо тревожит меня, мне нравится поговорить об этом с другими людьми.	согласен	не согласен
17.	Я предпочитаю хобби и занятия на отдыхе, не предполагающие участия других людей.	согласен	не согласен
18.	Мне доставляет удовольствие петь вместе с другими.	согласен	не согласен
19.	Я испытываю чувство защищенности, зная, что у меня есть друзья, которые заботятся обо мне.	согласен	не согласен
20.	Когда я переезжаю в другой город, у меня возникает сильное желание найти новых друзей.	согласен	не согласен
21.	Обычно людям легче жить, если они эмоционально не вовлечены в жизнь других людей.	согласен	не согласен
22.	Хотя я знаю, что должен испытывать привязанность к другим людям, на самом деле я этого не чувствую.	согласен	не согласен
23.	Зачастую люди ожидают, что я проведу с ними больше времени, чем хочется мне.	согласен	не согласен

- | | | | |
|-----|---|----------|-------------|
| 24. | Мне нравится, когда друзья делятся со мной своими чувствами. | согласен | не согласен |
| 25. | Когда другие рассказывают мне о своих проблемах и трудностях, я обычно слушаю их с интересом и вниманием. | согласен | не согласен |
| 26. | У меня никогда не было настоящих друзей в школе. | согласен | не согласен |
| 27. | Обычно я предпочитаю оставаться в одиночестве, думая и мечтая. | согласен | не согласен |
| 28. | Я слишком независим для того, чтобы привязываться к другим людям. | согласен | не согласен |
| 29. | Нет ничего хуже, чем долгая беседа с кем-либо о чем-то личном. | согласен | не согласен |
| 30. | Мне грустно видеть, что все мои школьные друзья разбежались в разные стороны после окончания школы. | согласен | не согласен |
| 31. | Мне часто трудно отказаться от беседы с близким другом, даже если у меня много дел. | согласен | не согласен |
| 32. | Не стоит тратить столько сил, чтобы заводить новых друзей. | согласен | не согласен |
| 33. | Для меня есть вещи более важные, чем неприкосновенность личной жизни. | согласен | не согласен |
| 34. | Люди, которые хотят узнать меня поближе, обычно вскоре сдаются. | согласен | не согласен |
| 35. | Я могу быть счастлив, живя в одиночестве в хижине в лесу или горах. | согласен | не согласен |
| 36. | В случае выбора я бы предпочел находиться с людьми, чем оставаться в одиночестве. | согласен | не согласен |
| 37. | Я замечал, что люди слишком часто считают, что их повседневная жизнь и мнения будут мне интересны. | согласен | не согласен |
| 38. | Я не чувствую настоящей эмоциональной близости со своими друзьями. | согласен | не согласен |
| 39. | У меня никогда не было тесных отношений с людьми. | согласен | не согласен |
| 40. | По многим причинам я предпочитаю общение с животными общению с людьми. | согласен | не согласен |

ПРИЛОЖЕНИЕ И
(справочное)

Шкала восприимчивости к стрессу

Код пациента □ □ □ □

Дата _____

Визит № _____

Вопросы в этой анкете касаются Ваших чувств и мыслей **за время от предыдущего визита (или за прошедшие 2 недели для впервые заполняющих эту анкету)**. В каждом вопросе Вам нужно отметить, *как часто* Вы испытывали эти чувства или мысли. Несмотря на то, что некоторые вопросы похожи, между ними есть различия, и Вам нужно отвечать на каждый вопрос в отдельности. Лучше, если Вы будете отвечать на вопросы, не тратя много времени на обдумывание. Поэтому не следует подсчитывать конкретное количество раз, лучше выбрать наиболее подходящий вариант ответа.

Для каждого вопроса выберите **один** из подходящих ответов.

1. Как часто за это время Вы огорчились из-за неожиданно происходивших событий?

- 0 = никогда
- 1 = почти никогда
- 2 = иногда
- 3 = достаточно часто
- 4 = очень часто

2. Как часто за это время Вы чувствовали, что неспособны контролировать важные моменты Вашей жизни?

- 0 = никогда
- 1 = почти никогда
- 2 = иногда
- 3 = достаточно часто
- 4 = очень часто

3. Как часто за это время Вы испытывали нервозность или стресс?

- 0 = никогда
- 1 = почти никогда
- 2 = иногда
- 3 = достаточно часто
- 4 = очень часто

4. Как часто за это время Вы успешно справлялись с раздражающими Вас жизненными трудностями?

- 0 = никогда
- 1 = почти никогда
- 2 = иногда
- 3 = достаточно часто
- 4 = очень часто

5. Как часто за это время Вы чувствовали, что успешно справляетесь с важными изменениями, происходящими в Вашей жизни?

- 0 = никогда
- 1 = почти никогда
- 2 = иногда
- 3 = достаточно часто
- 4 = очень часто

6. Как часто за это время Вы чувствовали уверенность в том, что можете справиться с Вашими личными проблемами?

- 0 = никогда
- 1 = почти никогда
- 2 = иногда
- 3 = достаточно часто
- 4 = очень часто

7. Как часто за это время Вы ощущали, что все идет своим чередом?

- 0 = никогда
- 1 = почти никогда
- 2 = иногда
- 3 = достаточно часто
- 4 = очень часто

8. Как часто за это время Вы обнаруживали, что не можете справиться со всеми делами, которые нужно было сделать?

- 0 = никогда
- 1 = почти никогда
- 2 = иногда
- 3 = достаточно часто
- 4 = очень часто

9. Как часто за это время Вы были способны контролировать возникающее раздражение?

- 0 = никогда
- 1 = почти никогда
- 2 = иногда
- 3 = достаточно часто
- 4 = очень часто

10. Как часто за это время Вы чувствовали себя «на коне»?

- 0 = никогда
- 1 = почти никогда
- 2 = иногда
- 3 = достаточно часто
- 4 = очень часто

11. Как часто за это время Вы испытывали раздражение по поводу происходящего, выходящего за рамки Вашего контроля?

- 0 = никогда
- 1 = почти никогда
- 2 = иногда

3 = достаточно часто

4 = очень часто

12. Как часто за это время Вы обнаруживали, что думаете о вещах, которые нужно было довести до конца?

0 = никогда

1 = почти никогда

2 = иногда

3 = достаточно часто

4 = очень часто

13. Как часто за это время Вы были способны контролировать, как Вы проводите свое время?

0 = никогда

1 = почти никогда

2 = иногда

3 = достаточно часто

4 = очень часто

14. Как часто за это время Вы чувствовали, что накопилось столько проблем, что Вам с ними не справиться?

0 = никогда

1 = почти никогда

2 = иногда

3 = достаточно часто

4 = очень часто