

Копытов Ан.В., Павлов К.И., Титов Л.П., Копытов Ал.В.  
Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь  
Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и  
микробиологии, Минск, Беларусь  
Лепельская областная психиатрическая больница, Лепель, Беларусь

## Фармакотерапия алкогольной зависимости с учетом клиничко-генетических особенностей серотониновой нейромедиаторной системы

До недавнего времени медицинские подходы к лечению алкогольной зависимости (АЗ) сосредоточивались на детоксикации, в то время как долгосрочная реабилитация была областью немедицинских программ без препаратов, основанных на программе «12 Шагов» АА. Некоторые пациенты лечились успешно этим подходом, но существенного возврата к полной норме даже в самых лучших программах без препаратов не происходит. В течение прошлого десятилетия даже врачи, которые ранее выступали против всех лекарств как против «базы», признали подход, комбинирующий психотерапию с фармаколением, которое уменьшает тенденцию к возобновлению употребления алкоголя.

Серотонин (5-НТ) является нейромедиатором, который исследован как медиатор базовых эффектов алкоголя. Роль серотонина в качестве медиатора, влияющего на потребление алкоголя, обусловлена его модуляцией активности дофамина в мезолимбической системе. Эти данные демонстрируют, что зависимость между серотонином и потреблением алкоголя – комплексное взаимодействие. Возможно, это связано с потенциалом для дифференциальных эффектов алкоголя в каждом из семи известных рецепторов серотонина и их различных подтипах.

Поиск молекулярно-генетических маркеров алкоголизма имеет большое не только теоретическое, но также практическое медицинское и социальное значение, так как может способствовать выявлению лиц с предрасположенностью к этой патологии и проведению соответствующей профилактики начиная с раннего детского возраста.

В последние годы клиницистами были описаны различные подтипы алкоголиков, особенности которых предлагают определенные медикаментозные

виды лечения, которые могут быть эффективными для различных подгрупп лиц, страдающих АЗ.

Исследователи попытались найти чистые подтипы алкоголизма, и это привело к созданию запутанного списка различных типологий, включая наследственных алкоголиков и антисоциальных алкоголиков.

В наркологии используются такие показатели успешности лечения больных зависимостями, как устойчивость, длительность и качество возникших ремиссий.

Классические подходы к лечению алкоголизма, созданные 30–40 лет назад, в настоящее время пересматриваются. Это совсем не означает, что такие методы, как, например, лечение алкоголизма краткосрочными методиками, потеряли свою актуальность. Новые представления о заболевании и подходы к лечению позволили улучшить качество жизни и помочь более тяжелым пациентам.

Для предупреждения рецидивов заболевания на практике используется целый ряд лекарственных средств. Среди них лекарственные средства из группы транквилизаторов, нейролептиков, антидепрессантов, сенситизирующих средств и др. Достижение стойкой, длительной и качественной ремиссии при алкогольной зависимости – одна из наиболее важных задач, которая одновременно служит критерием эффективности лечения пациентов с зависимостью от алкоголя.

Изменились цели лечения АЗ. Если ранее главной задачей лечения алкоголизма было достижение трезвости, то в настоящее время перед наркологом стоят новые задачи. В результате лечения пациент должен начать жить полноценной, интересной жизнью. Он не должен испытывать дискомфорт, ведя трезвый образ жизни.

Медикаментозное лечение алкоголизма – это использование как препаратов, подавляющих влечение к алкоголю, так и препаратов, блокирующих возможность его потенциального приема. Бывает, требуется продолжительный длительный ежедневный прием лекарств или периодическое введение в организм его депо-формы.

Исследования показали, что больные АЗ с изменениями в определенном гене позитивно реагируют на лечение, хотя не обнаруживается специфических генов заболевания. Более полное понимание того, как гены влияют на результаты лечения, поможет врачам назначать эффективное лечение, чтобы помочь каждому пациенту.

Современные подходы к изучению сложной мозаичной генетической природы предрасположенности к алкоголизму, сочетающие возможности развивающейся геномики и понимания различных эндотипов болезни, позволят разрабатывать не только индивидуальные предиктивные меры, препятствующие развитию недуга, но также и индивидуальные пути его лечения.

**Цель исследования:** обосновать эффективные методы терапии у лиц, страдающих алкогольной зависимостью, с учетом клинко-генетических особенностей, ассоциированных с серотониновой нейромедиаторной системой (СНС), для обеспечения устойчивых ремиссий.

Для реализации поставленной цели необходимо решение следующих задач:

- 1) провести анализ клинко-патопсихологических, психологических и нейрорепсихологических данных в группе лиц, страдающих АЗ;
- 2) провести анализ генетических факторов в группе лиц, страдающих АЗ;
- 3) с учетом полученных данных оценить обоснованное патогенетическое лечение в группах с различными терапевтическими стратегиями: с носительством ОПГ СНС и применением индивидуальной патогенетической терапии (ИПТ); с носительством ОПГ СНС без применения ИПТ; без носительства ОПГ СНС и с применением индивидуальной терапии, влияющей на СНС; без носительства ОПГ СНС и без применения ИПТ, влияющей на СНС;
- 4) проанализировать эффективность лечения пациентов в представленных группах сравнения;
- 5) обосновать рекомендации по лечению алкогольной зависимости и профилактике срывов с учетом клинко-биологических (в том числе медико-генетических) и психосоциальных факторов у данного контингента.

Дизайн исследования – катamnестическое поперечное исследование методом «случай – контроль» с направленным подбором групп.

**Материалы и методы.** Основная группа (ОГ) состояла из 377 лиц мужского пола ( $27,6 \pm 0,4$  года), страдающих АЗ (согласно исследовательским критериям МКБ-10 и значениям по AUDIT > 20 баллов). Группа контроля (КГ) – из 122 лиц мужского пола ( $27,6 \pm 0,4$  года) без алкогольных проблем.

Для диагностики АЗ и структуры алкогольных проблем использовались: МКБ-10, Б-ИТА (версия 2.3-3.01.2001), AUDIT, дополненные клиническим интервью.

В рамках настоящей работы проведен анализ медицинской документации субъектов ОГ, ранее прошедших лечение, на предмет его эффективности (основной критерий – длительность ремиссий).

Проведен катamnестический анализ результатов лечения пациентов, которым ранее проведено клинко-генетическое исследование и на основании его результатов назначено лечение в соответствии с патогенетическими механизмами. Группы, включенные в анализ, представлены в задаче 3 настоящей статьи.

Методики: Мотивация потребления алкоголя (МПА) (Завьялов В.Ю., 1988); Пятифакторный опросник личности; Определение склонности к отклоняющемуся поведению (Орел А.Н.); Диагностика потенциала коммуникативной

импульсивности; Стратегии совладающего поведения (Lasarus R.S., Folkman S., адаптация Вассермана Л.И.); Перцептивная оценка типа стрессоустойчивости [1].

Молекулярно-генетические исследования проводились с использованием метода ПЦР. Произведена оценка генотипов ОПГ: рецептора дофамина DRD2 (Tag I A), переносчика серотонина SLC6A4 (5HTTLPR) [2].

Результаты исследований обработаны с применением прикладного программного обеспечения SPSS for Windows 17.0 [3].

**Результаты и обсуждение.** В соответствии с целью и задачами настоящего исследования проводился анализ наиболее актуальных генетических полиморфизмов, ассоциированных с СНС, в частности ОПГ, кодирующего белки-переносчики серотонина SLC6A4 (5HTTLPR).

У субъектов с быстрым формированием АЗ чаще ( $\chi^2=10,1$ ;  $p<0,05$ ) встречается генотип LL SLC6A4 (5HTTLPR), по сравнению с субъектами группы контроля.

Установлено, что у лиц ОГ с генотипом SS гена-переносчика серотонина SLC6A4 (5-HTTLPR), воспитывающихся в семьях с частыми физическими наказаниями в детстве ( $p<0,05$ ), наблюдалась более низкая стрессоустойчивость, влияющая на формирование АЗ и связанная с атарактическими, гиперактивационными, патологическими МПА, доминирующими в данной субпопуляционной группе. В этих случаях алкоголь употребляют для коррекции эмоционального состояния.

При сравнении длительности ремиссий у субъектов с адекватной и несоответствующей ИПТ установлены достоверные отличия в показателях. У лиц, которые получали обоснованное ИПТ, длительность ремиссии составляла  $10,92\pm 1,03$  мес., по сравнению со 2-й подгруппой – воздержание  $2,1\pm 0,3$  мес. ( $p<0,05$ ).

Изучена длительность ремиссии в 4 группах пациентов, представленные в задаче 3. С учетом вышепредставленных актуальных патогенетических факторов произведено назначение препаратов, влияющих на СНС. При наличии носительства ОПГ SLC6A4 (5-HTTLPR) (генотип LL и аллель L) с назначением СИ-ОЗС (флувоксин, флувоксамин) длительность ремиссии составляла 10,6 мес. у 40%, а у 60% наблюдалась более года (12,9 мес.). В группе лиц с носительством ОПГ SLC6A4 (5-HTTLPR) без применения ИПТ средний срок ремиссии составлял у 95% менее 2,1 мес., у оставшихся – 1,4 мес. В группе лиц без носительства ОПГ SLC6A4 (5-HTTLPR) и с применением ИПТ, влияющей на СНС, у 86% составил 3,2 мес., у оставшихся – от 2 до 3 мес. В группе лиц без носительства ОПГ SLC6A4 (5-HTTLPR) без применения ИПТ, влияющей на СНС, у 28% составил 1,6 мес., у 36% – 2,2 мес., у 46% – 3,3 мес.

При наличии носительства генотипа SS ОПГ SLC6A4 (5-HTTLPR) с назначением СИОЗС (флувоксин, флувоксамин) в сочетании с психотерапией длительность ремиссии составляла 11,9 мес. у 28%, а у 72% наблюдалась 12,3 мес. В группе лиц с носительством генотипа SS ОПГ SLC6A4 (5-HTTLPR) без применения ИПТ средний срок ремиссии составлял у 65% менее 1 мес., у оставшихся – 2,4 мес. В группе лиц без носительства генотипа SS ОПГ SLC6A4 (5-HTTLPR) и ИПТ, влияющей на СНС, в сочетании с психотерапией у 66% составил 1,2 мес., у оставшихся – от 2–3 мес. В группе лиц без носительства генотипа SS ОПГ гена SLC6A4 (5-HTTLPR) и без применения ИПТ, влияющей на СНС, в сочетании с психотерапией у 58% составил 2,3 мес., у 26% – 3,2 мес., у 16% – 4,3 мес.

## Выводы

У лиц мужского пола Республики Беларусь, страдающих алкогольной зависимостью:

- аллель L и генотип LL (наследуемый по рецессивному типу) SLC6A4 (5-HTTLPR) предрасполагает к быстрому формированию АЗ ( $\chi^2=10,1$ ;  $p<0,05$ );
- при генотипе SS SLC6A4 (5-HTTLPR) и наличии частых физических наказаний в детстве формируется низкая стрессоустойчивость, влияющая на формирование заболевания и высокий уровень атарактических и гедонистических мотивов употребления алкоголя, являющихся ведущими у данной субпопуляционной группы;
- применение патогенетической фармакотерапии при генотипе SS гена SLC6A4 (5-HTTLPR) при назначении СИОЗС в сочетании с психотерапией обеспечивает достоверно более длительные ремиссии по сравнению с другими группами лиц, где патогенетические механизмы не учитывались;
- применение патогенетической фармакотерапии при носительстве генотипа LL гена SLC6A4 (5-HTTLPR) с назначением СИОЗС обеспечивает достоверно более длительные ремиссии по сравнению с другими группами лиц, где патогенетические механизмы не учитывались.

## Литература

1. Копытов, А.В. Клинико-биологические и психосоциальные аспекты раннего алкоголизма в подростковом и молодом возрасте у лиц мужского пола Республики Беларусь: дис. ... докт. мед. наук: 14.01.27/ А.В. Копытов; БГМУ. – Минск, 2013. – 370 с.
2. Молекулярная клиническая диагностика. Методы: Пер. с англ. / Под ред. С. Херрингтона, Дж. Макги. – М: Мир, 1999. – 558 с.
3. Наследов, А.Д. SPSS: компьютерный анализ данных в психологии и социальных науках/ А.Д. Наследов – СПб.: Питер, 2007. – 416 с.