

УДК 316.4

**СОЦИАЛЬНЫЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
ОПИОИДНОЙ НАРКОЗАВИСИМОСТИ
И ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ МЕТАДОНОВОЙ ТЕРАПИИ**

**SOCIAL AND BIOCHEMICAL ASPECTS OF OPIOID ADDICTION
AND METHADONE SUBSTITUTION THERAPY**

Савва Витальевич Онегов,

*студент Красноярского государственного
медицинского университета
имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого*

savvaonegov@gmail.com



Анастасия Александровна Ильяненко,

*студентка Красноярского государственного
медицинского университета
имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого*

ilyanenko2004@gmail.com



Елена Анатольевна Тепляшина,

*доцент кафедры биологической химии
с курсами медицинской, фармацевтической
и токсикологической химии
Красноярского государственного
медицинского университета
имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого,
кандидат биологических наук, доцент*

elenateplyashina@mail.ru



Ключевые слова:

метаболизм опиатов, опиоидные рецепторы, метадоновая терапия, наркозависимость.

В статье рассматривается актуальная для современного общества проблема, связанная с опиоидной наркозависимостью. Показано, что возникающие молекулярные и клеточные нарушения гомеостаза при эндогенной интоксикации у лиц с опиатной зависимостью требуют комплексного подхода и лечения данного синдрома. Авторы обращают внимание на молекулярные аспекты действия опиатов, их метаболизм и биохимические профили. Также продемонстрированы отдельные социальные аспекты перспектив реализации заместительной метадоновой терапии.

Keywords:

opiate metabolism, opioid receptors, methadone therapy, drug addiction.

The article examines the problem of opioid addiction, which is relevant for modern society. It has been shown that emerging molecular and cellular homeostasis disorders in endogenous intoxication in people with opiate dependence require an integrated approach and treatment of this syndrome. The authors draw attention to the molecular aspects of opiate action, their metabolism and biochemical profiles. Some social aspects of the prospects for the implementation of methadone replacement therapy are also demonstrated.

Употребление запрещенных веществ с целью получения эйфории, или иначе – в гедонистических целях, не является изобретением XXI века. Однако в связи с общей глобализацией и развитием технологий в настоящее время наркомания является одной из наиболее важных проблем современного общества. Печальную славу так называемых «тяжелых» наркотиков снижала группа опиоидных препаратов. Опиаты и опиоиды – синтетические и полусинтетические производные, а также природные алкалоиды опиума, изготавливаемые на основе высохшего млечного сока опийного мака (*Papaver somniferum*) [9]. Немедицинское употребление данных наркотиков не только играет пагубную роль для здоровья наркопотребителя, но и имеет крайне негативные социальные последствия, выражающиеся в стагнации прогрессивного развития общества, попирации традиционных духовно-нравственных ценностей, выталкивании из сферы экономических отношений активной молодежи.

Для понимания механизма непосредственного воздействия немедицинского потребления наркотиков на здоровье населения нельзя не обратиться к биохимической стороне этого процесса. Так, к полусинтетическим препаратам, изготавливаемым на основе опиума, относится и диацетилморфин, более известный как героин. Впервые он был синтезирован в 1874 году английским химиком Алдером Райтом. Благодаря угнетающему действию на кашлевой центр, изначальное применение диацетилморфин приобрел при

лечении кашля у детей и взрослых. С 1898 года начались его изготовление и продажа в промышленных масштабах под торговым названием «Героин», уже тогда были изучены биохимические свойства этого метаболита, приводящего к вдохновению и эйфории. При этом героин считался более эффективным и безопасным, чем скажем морфин, в связи с этим он назначался в виде сиропов и таблеток и рекомендовался при различных заболеваниях как своеобразная панацея [8].

Появление пациентов, пристрастившихся к употреблению лекарства от кашля, привело к тому, что в 1924 году федеральный закон США постановил незаконным свободную продажу героина. В настоящее время этот препарат производится несколькими фармацевтическими компаниями в очень ограниченных количествах. До настоящего времени героин применялся для научных исследований и в медицинских целях в качестве сильнодействующего обезболивающего. Однако свою печальную распространенность героин приобрел именно в виде наркотика, привлекая относительной дешевизной химического синтеза при сильном эффекте [6].

Метаболическое действие опиатов начинается при попадании вещества в кровь. Опиаты могут применяться перорально, однако данный метод не пользуется популярностью, так как в этом случае эффект действия снижается из-за длительного метаболического пути, обусловленного прохождением через пищеварительный тракт, и к моменту всасывания в печени наркотик уже теряет свои фармакологические свойства и не способен вызвать полный спектр эффектов. Поэтому наиболее частым способом применения является введение наркотика внутривенно. При попадании в кровь героин связывается с молекулами белков крови, проходит по кровотоку и оседает в различных тканях и органах. Благодаря меньшей полярности и за счет более высокой растворимости в липидных молекулах героин способен легко проникать через гематоэнцефалический барьер. В центральной нервной системе героин метаболизируется в 6-моноацетилморфин (6-МAM) и морфин [10]. Биохимическое действие героина, как и других опиатов, обусловлено высоким сходством опиатов с эндорфинами человеческого организма, благодаря чему они способны реагировать с опиатными рецепторами, такими как m, d, k, а также менее изученными – e, l, i, z и ноцицептина (ORL1).

Героин обладает химическим сродством к $\mu 1$ - и $\mu 2$ -опиатным рецепторам, в большом количестве локализованном в ЦНС, а именно в коре больших полушарий, гипоталамусе, хвостатом ядре, гиппокампе, миндалевидном теле и на пресинаптических мембранах спинного мозга. В отделах пищеварительного тракта эти рецепторы располагаются в теле желудка, двенадцатиперстной и тощей кишках. Также они диффузно «разбросаны» по тканям сердца и легких, в блуждающем нерве и других структурах организма. Естественным образом эти рецепторы активируются эндогенными молекулами эндорфинов организма, однако, обладая большим сходством, опиаты также способны воздействовать на них.

Интересно отметить, что терапевтический эффект использования героина при лечении кашля обусловлен активацией m-рецепторов, угнетающих кашлевой центр и отменяющих активацию дыхательного центра на повышение углекислого газа в крови, вследствие чего увеличивается время между дыхательными движениями. Кроме этого стимуляция m-рецепторов вызывает эффект анальгезии, а седативное и снотворное действие; снижение уровня сознания, эйфория, ощущение тепла и сонливость являются более выраженными у героина, чем у морфина [6].

Скорость формирования зависимости, то есть перехода от эпизодического добровольного употребления наркотиков к прогрессирующему бесконтрольному их употреблению, зависит от типа наркотика, характера и частоты употребления, возраста, пола и генетической предрасположенности человека. В этом видится важный социальный аспект, поскольку распространение в обществе соответствующих видов наркотиков приводит и к различной скорости прозелитивного распространения наркомании, то есть фактического патофизиологического и ментального заражения наркопотребителями окружающих граждан.

Согласно современным научным данным наркотическая зависимость приводит к дисфункции префронтальной и орбитофронтальной коры головного мозга. Следовательно, можно предположить, что развитие хронической зависимости и появление компульсивности, при которой организм восполняет новую дозу вещества, взаимосвязано за счет баланса поведенческого контроля от корковых центров к полосатому телу базальных ганглиев мозга. Поэтому при хроническом потреблении алкоголя или наркотических веществ у человека нарушаются поведенческие и когнитивные функции, включая ухудшение адаптации в окружающей среде, способности рационально мыслить и в том числе оценивать потенциальную опасность и вред от потребления наркотика [3]. Следовательно, проявляются правовые (наступление ответственности за незаконный оборот наркотиков), социальные (в частности, проблемы в семье) и медицинские (ухудшение здоровья) аспекты рассматриваемой проблемы.

Клиническая картина употребления героина весьма однотипна для опиатов. Наиболее характерными клиническими признаками являются миоз (резкое сужение зрачка) со снижением или отсутствием реакции на свет, брадикардия – снижения количества дыхательных движений до 6-8 раз в минуту. Наблюдаются также симптомы угнетения ЦНС. При легкой стадии человек доступен для контакта, несмотря на сонливость и дезориентированность. При прогрессировании симптомов угнетение сознания переходит в состояние комы, положение больного пассивное, все рефлексы угнетены. При тяжелых состояниях нарушены дыхание и гемодинамика вплоть до полной остановки сердца.

Выявлено еще одно биохимическое свойство героина, связанное с достаточно быстрой экскрецией его из организма – до 7 часов. После этого стремительно развивается абстинентный синдром, также известный как «ломка».

Состояние такого человека стремительно ухудшается: первые симптомы характеризуются частым дыханием, потливостью, слезотечением, гипертермией, зевотой, носовым кровотечением, эффектом гусиной кожи, тремором, раздражительностью и мидриазом (расширение зрачков). Зависимый человек настойчиво пытается найти новую дозу наркотика. Через двое суток симптомы ухудшаются: появляются бессонница, тошнота, рвота, диарея, общая слабость, схваткообразные боли в животе, учащенное сердцебиение, артериальная гипертензия, непроизвольные спастические мышечные сокращения, движения в конечностях. Важно отметить, что при употреблении больших доз опиатов угнетается сердечная деятельность и дыхание вплоть до их полной остановки. В экстренных случаях применяется антидотная терапия с использованием налоксона [7], являющегося антагонистом опиатов, благодаря чему он блокирует действие наркотика на опиоидные рецепторы.

Сопутствующим лечением в стационаре являются детоксикационная и симптоматическая терапия, направленные на преодоление угрозы жизни человека в экстренной ситуации. Однако, даже когда препарат полностью выведен из организма, возникает проблема сформированной стойкой зависимости с высокой потребностью новой дозы вещества даже после длительного воздержания. Именно это является основной проблемой при лечении наркотической зависимости опиоидными препаратами.

В настоящее время в ряде стран наиболее оптимальным способом лечения хронической зависимости является плановая отмена употребления наркотика. Постепенный отказ от употребления опиатов заключается в замене незаконного приема наркотика на регулярное получение препарата со схожими эффектами. Так, в докладе английской комиссии еще 1926 года, посвященном немедицинскому употреблению наркотиков, было указано на существование «стабильных» наркоманов, которые при получении регулярных доз опиоидов (героина, морфия) способны сохранять нормальный образ жизни и работоспособность. В 1959 году канадский врач Роберт Холлидей впервые применил для поддерживающей терапии метадон, после чего данный метод лечения стал распространяться во многих странах для борьбы с героиновой зависимостью. В 1970 году доктору Роберту Ньюману (Нью-Йорк) удалось разработать систему метадоновой терапии людей с героиновой зависимостью, за что он получил прозвище «Доктор Метадон».

По химическому происхождению метадон является синтетическим препаратом из группы опиоидов. Он обладает высоким сродством к опиатным рецепторам, за счет чего аналогично героину вызывает ингибирующее действие на дыхательный и кашлевой центр и оказывает обезболивающий эффект. Благодаря этим свойствам метадон нашел применение при паллиативном лечении кашля, а также в качестве сильнодействующего обезболивающего при паллиативном лечении тяжелобольных. В терапевтических дозах метадон проявляет анальгезирующее и седативное действие, при этом эйфорический эффект значительно уступает героину. Важной особенностью метадо-

на является более длительный по сравнению с героином период выведения наркотика из организма. Биохимической особенностью метадона является его способность депонироваться в жировой ткани, благодаря чему при регулярных дозах его концентрация в крови колеблется незначительно [6, p. 829-834]. Следовательно, метадон весьма интересная молекула с точки зрения ее фармакологических и клинических характеристик, обладающая также хорошей переносимостью для определенной категории пациентов. Однако применение метадоновой терапии формирует в обществе представление о возможности фактического употребления наркотических средств лицами, которые либо совершили наркопреступление либо вели асоциальный образ жизни, несовместимый с традиционными духовно-нравственными ценностями. Более того, имеются и побочные негативные эффекты такой терапии, выражающиеся в расширении снабжения наркотиками медицинских учреждений, которые будут использовать метадоновую заместительную терапию, что создаст фоновые ситуации относительно легкой доступности данных наркотиков. Эти обстоятельства обосновано привело к тому, что в Стратегии государственной антинаркотической политики Российской Федерации на период до 2030 года одной из мер сокращения числа больных наркоманией, а также лиц, у которых диагностировано пагубное (с негативными последствиями) потребление наркотиков, выступает недопущение применения в Российской Федерации методов заместительной терапии при лечении наркомании (использование наркотиков) (пп. «а» п. 15).

Следует отметить, что метод использования опиоидных препаратов в борьбе с наркозависимостью находит как сторонников, так и противников. Заместительная терапия одобряется либеральной точкой зрения, согласно которой люди, являющиеся наркозависимыми, в первую очередь психически и физически больны и нуждаются в медикаментозном и ином лечении. По результатам контролируемых исследований было выявлено, что все варианты фармакотерапии с использованием таких препаратов, как метадон, а также бупренорфин, налтрексон и SR/M, были более эффективны в отношении удержания в лечении, чем нефармакологические вмешательства [4, p. 284-287]. Следовательно, можно предположить, что метадон, по-видимому, является достаточно эффективной фармакотерапией при оценке продолжительности прохождения пациентами программы терапии.

Человек, находящийся на регулярной заместительной терапии, имеет больше контроля над своей жизнью по сравнению с типичным потребителем наркотиков. Однако данный контроль носит временный и искусственный характер. С точки зрения социальных аспектов проблемы, можно отметить, что регулярные дозы препарата в стационаре дают возможность дистанцироваться от микросоциума потребителей наркотиков [5]. Согласно программе метадоновой терапии препарат легально выдается в специальных пунктах, поэтому у зависимого человека необходимость в компульсивном приеме наркотика значительно снижается. В связи с этим было отмечено снижение

количества преступлений. Поддерживающая терапия проводится во многих странах Америки, Западной и Восточной Европы и СНГ [1]. Однако, подчеркнем, что данный подход фактически придает механизму лечения наркозависимости искусственный и, по сути, клинический характер, что значительно расходится с поставленными целями.

Противниками заместительной опиоидной терапии зачастую выступают религиозные организации, правоохранительные органы, иногда пациенты и их родственники. В России метадон внесен в список запрещенных препаратов, а применение его в немедицинских целях запрещено административным и, применительно к обороту, уголовным законодательством. Сотрудники Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского Минздрава России указывают на то обстоятельство, что заместительная терапия направлена на избавление от опиатной зависимости, в то время как после 2010-х годов большую популярность завоевали синтетические наркотики и каннабиноиды: в «топ» вошли метадон, альфа-ПВП, синтетический гашиш и конопля¹. Следовательно, использование опиоидов для лечения наркотической зависимости можно расценивать как легализацию наркотиков вместо борьбы с ними и полноценного избавления от героина.

Русская Православная Церковь признает эффекты заместительной терапии только в снижении социального вреда от зависимого человека, утверждая при этом, что она не способна излечить человека и избавить его от физической и психологической зависимости. В качестве альтернативы предлагается распространенная программа «12 шагов». Она направлена на социальный и психологический аспект зависимости: признание беспомощности, анализ и коллективное обсуждение совершенных ошибок, принятие ответственности за свою жизнь. Однако это не подразумевает излечение от физической тяги к употреблению, сформированной в головном мозге.

Проблема научных исследований и поиска способов избавления от опиоидной зависимости заключается в том, что наркомания является одной из наиболее тревожащих тем и обсуждается специалистами разных сфер деятельности – врачами, нейробиологами, биохимиками, психологами, социологами. Необходимо отметить также политические, криминологические, уголовно-правовые, социологические и культурные векторы развития этой проблемы [2, с. 78-79]. Употребление наркотиков с любыми целями и сами наркозависимые люди до сих пор воспринимаются крайне негативно только с точки зрения нелегальности, а использование заместительных препаратов в качестве метода избавления от зависимости воспринимаются как попытка легализации наркотиков, что, разумеется, встречает только негативное отношение со стороны общественности.

¹ К вопросу о заместительной терапии с применением метадона при лечении опиоидной зависимости. URL.: <https://serbsky.ru/2022/07/05/k-voprosu-o-zamestitelnoj-terapii-s-primeneniem-metadona-pri-lechenii-opioidnoj-zavisimosti/>.

Таким образом, на основе изложенного материала допустимо заключить, что проблема употребления наркотиков стоит достаточно остро и охватывает все слои общества и сферы жизни. Более того, данная проблема является как социальной, так и медицинской.

При этом противодействие социальному наркотизму и незаконному обороту наркотиков осуществляется на всех уровнях, в том числе и на государственном. В мировой практике перспективным решением для лечения и реабилитации пациентов с тяжелыми опиоидными зависимостями стала заместительная терапия, долговременно купирующая абстинентный синдром. Однако, несмотря на ее некоторые плюсы в уменьшении социального вреда и перспективности полного избавления от зависимости, методика плановой отмены находит как положительную, так и негативную точку зрения среди научной общественности. Вывод о том, насколько этот способ мог бы быть эффективен в нашей стране, должен оставаться только как предмет научной дискуссии, поскольку неприемлемость применения в Российской Федерации заместительной метадоновой терапии носит обоснованный и очевидный характер.

Библиографический список

1. Тепляшин, П.В. Наркотики в тюрьмах Европы: опыт применения заместительной терапии и проблемы профилактики незаконного оборота наркотиков / П.В. Тепляшин // Наркоконтроль. – 2017. – № 2. – С. 41-46.
2. Шинкевич, В.Е. Социологическая и криминологическая оценка динамики наркопотребления, совершаемых наркопреступлений и рекомендации по профилактике незаконного оборота опиоидных наркотиков в Российской Федерации / В.Е. Шинкевич, П.В. Тепляшин, Е.А. Мамай, Е.Н. Бен // Вестник Сибирского юридического института МВД России. – 2021. – № 2. – С. 75-82.
3. Abdulaal, A. Cognitive dysfunction in adolescent with substance use disorder / A. Abdulaal, A.E. Tantawy, O. Ibrahim, H. Elbadry, H. Hassan // Middle East Current Psychiatry. – 2023. – V. 30. – I. 1 – P. 23-45.
4. Andersson, L. A transition of power in opioid substitution treatment: Clinic managers' views on the consequences of a patient choice reform / L. Andersson // Nordic Alcohol Nark. – 2022. – V. 39. – I. 3 – P. 279-300.
5. Kreutzwiser, D. Methadone for Pain Management: A Pharmacotherapeutic Review / D. Kreutzwiser, Q. Tawfic // CNS Drugs. – 2020. – V. 34. – I. 8. – P. 827-839.
6. Miella M.S., D'Ottavio G., De Pirro S., Barra M., Caprioli D. Heroin and its metabolites: relevance to heroin use disorder / M.S. Miella, G. D'Ottavio, S. De Pirro et al // Trans Psychiatry. – 2023. – № 13(120).
7. Naloxone as an antidote for angiotensin converting enzyme inhibitor poisoning: a case report / V. Trivedi, B.A. Glezerson, D. Chaudhuri et al // Canadian Journal of Anesthesia. – 2020. – V. 67. – I. 10. – P. 1442-1443.

8. Opioid system and related ligands: from the past to future perspectives / L. Rullo, C. Morosini, A. Lacorte et al // *Journal Anesthesia, Analgesia and Critical Care*. – 2024. – V. 4. – I. 70. – P. 1-15.

9. Synthetic opioids: a review and clinical update / A. Shafi, A.J. Berry, H. Sumnall et al // *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. – 2022. – V. 12. – P. 1-16.

10. Tarasi, D. Impact of opioids on cellular metabolism: metabolic pathways involved in cancer / D. Tarasi, J. Maynes // *Pharmaceutics*. – 2023. – V. 15. – I. 9. – P. 1-28.

11. Trade-offs in Substitution Treatment: A Qualitative Study of an Opioid Substitution Therapy Clinic as an Enabling and a Risk-Environment / J.S. Jakobsen, M.L. Kloster, L. Christensen et al // *Contemporary Drug Problems*. – 2021. – V. 49. – I. 1. – P. 1-20.