



# Трансляционные исследования в фармакологии

**Несколько примеров из истории ПСПбГМУ им.И.П.Павлова:  
от В.К. фон Анрепа до наших дней**



Э.Э.Звартау

Институт фармакологии им. А.В.Вальдмана  
ПСПбГМУ им. И.П.Павлова



Всероссийская научно-педагогическая конференция с международным участием  
«СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ РАЗВИТИЯ ПЕДАГОГИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ В МЕДИЦИНСКОМ ОБРАЗОВАНИИ»  
Красноярск, 3-4 февраля 2016 года

Ленинградский городской комитет - В. Красно

КОПИЯ

**П Р И К А З**

Всесоюзного Комитета по делам Высшей Школы При СНК СССР и

Народного Комиссариата Здравоохранения Союза ССР

г. Москва № 533 21 ноября 1942 г.

В соответствии с распоряжением Комиссариата Союза ССР № 19184-рз от 8 сентября 1942 г., № 21074-р от 15 ноября 1942 г. - ПРИКАЗЫВАЮ:

1. Организовать с оставшимися в г. Ленинграде студентами медицин-ских вузов учебную работу в 1942-1943 уч.г. в 1 Ленинградском медицин-ском институте им. Павлова, в Ленинградском медицинском педиатри-ческом институте, во 2 Ленинградском медицинском институте.

2. Содействовать эвакуированным в г. Красноярск: Воронежский стоматологический институт и часть 1 Ленинградского медицинского института им. Павлова, 2 Ленинградского медицинского института, Ленинградского педиатрического института, Ленинградского стоматологического института в один Красноярский медицинский институт с факультетами: лечебным и стоматологическим с подчинением его Наркомздраву СССР.

3. Утвердить В.С. директора Красноярского медицинского института проф. Сидорова И.А.

4. Утвердить деканом стоматологического факультета доц. Ивритинского В.А.

5. Отменить приказ Всесоюзного комитета по делам высшей школы при СНК СССР и Наркомздраве СССР № 487/10-с от 5 сентября 1942 г.

И/п Председатель Всесоюзного Комитета по делам высшей школы при СНК СССР

Народный Комиссар Здравоохранения Союза ССР

/В.В. Калтыгин/

/Г. Митрев/

В е р н о



Исполнение по приказам

/Зареченский/





**1-й ВЫПУСК  
ЛЕЧФАКА  
КРАСНОЯРСКОГО  
МЕДИЦИНСКОГО  
ИНСТИТУТА 1942**

**СМЕРТЬ НЕМЕЦКИМ  
ОККУПАНТАМ!**



1939 г.

2<sup>ой</sup> ВЫПУСК ВРАЧЕЙ ЛЕЧЕБНОГО ФАКУЛЬТЕТА  
Красноярского медицинского ИНСТИТУТА

1944 г.



Док. Дмитриев



Док. Злобин



Док. Золотарев



Доктор Ивановский



Проф. или доц. Прозис



Доктор Костовский



Проф. Мезжиб



Проф. Максимов



Проф. Дзюбевский



Док. Певс



Доктор Золотарев



Док. Куркина



Док. Городецкий



Проф. Горницкий



Проф. Кузнецов



Проф. Прозис



Проф. Прозис



Док. Казанина



Док. Мельнико



Проф. Хабов



Доктор Золотарева



Док. Петрова



Док. Васильченко



Док. Ушаков



Док. Золотарева



Док. Соловейева



Док. Чихарова



Док. Соловейева



Док. Тракотова



Док. Зеленый



Док. Прозис



Док. Прозис



Док. Казанина



Док. Антонова



Док. Лазаревская



Док. Золотарева



Док. Золотарева



Док. Соловейева



Док. Кузнецов



Док. Артюкова



Док. Берзон



Док. Соловейева



Док. Соловейева



Док. Леобинская



Док. Тракотова



Док. Горьковская



Док. Лазаревская



Док. Антонова



Док. Лазаревская



Док. Золотарева



Док. Хлобова



Док. Горбунов



Док. Горбунов



Док. Золотарева



Док. Соловейева



Док. Соловейева



Док. Соловейева



Док. Зубов



Док. Паршовский



Док. Баровский



Док. Зинигер



Док. Горьковская



Док. Носова



Док. Родина



Док. Хлобова



Док. Кузнецов



Док. Паршовский



Док. Золотарева



Док. Вдовская



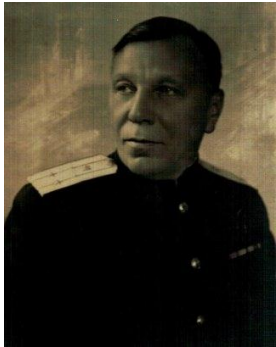
Док. Кузнецов



# Николай Иванович Озерецкий



- 1933 г. - зав. кафедрой детской психиатрии 1-го ЛМИ (с 1937 г. – 2-я кафедра психиатрии)
- 1938 г. – зам. директора 1-го ЛМИ по научной работе



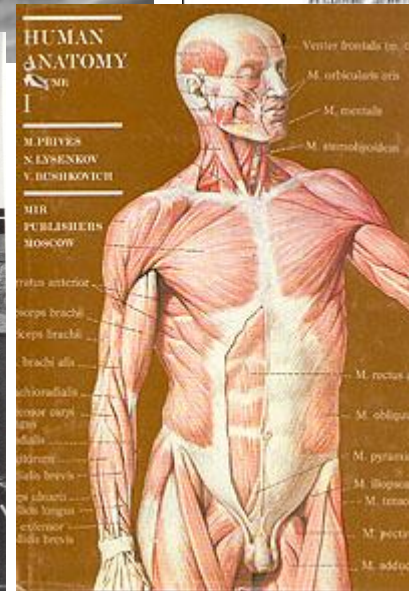
- Эвакуация ленинградских медвузов по «Дороге жизни». Первый директор Красноярского медицинского института
- 1943-1949 гг. директор 1-го ЛМИ им.И.П.Павлова и зав. кафедрой психиатрии



- Цитирование в базах Medline (Pubmed) и Scopus
  - 1 место - С.С.Корсаков
  - 2 место - Н.И.Озерецкий

# Михаил Григорьевич Привес

(зав. кафедрой нормальной анатомии 1 ЛМИ им.И.П.Павлова, 1937-1977 гг.)







# Трансляционные исследования в фармакологии

**Что такое трансляционные исследования?**

# Трансляционные исследования – мост, связывающий открытие новых средств диагностики и терапии с клинической практикой



Основная цель трансляционной медицины состоит в **скорейшем переносе достижений фундаментальных биомедицинских наук в новые медицинские технологии**



# Основной девиз трансляционной медицины



**From bench to  
bedside to  
community**

**«От лабораторного стола к  
постели больного и  
общественному здоровью»**

# Этапы трансляции

Этап	T1	T2	T3	T4
Объект	Человек как биологический вид	Пациент	Пациент	Популяция и система управления здравоохранением
Содержание	Оценка применимости и безопасности технологии	Оценка эффективности и безопасности технологии в ограниченных и контролируемых условиях клинических исследований	Оценка эффективности и безопасности технологии в условиях реальной медицинской практики	Оценка влияния технологии на здоровье популяции. Регуляторные решения по проблемам общественного здоровья и стратегии здравоохранения
Примеры	Физиологические, фармакологические и др. научные исследования с участием человека Фазы 0-1 клинических исследований	Фазы 2-3 клинических исследований	Фаза 4 клинических исследований Оценка медицинских технологий Clinical Outcomes Research	Популяционные исследования Выработка решений по проблемам общественного здоровья и организации здравоохранения (стратегии, программы развития, порядки, стандарты, клинические рекомендации/протоколы)





# Институт фармакологии имени А.В.Вальдмана



Первого Санкт-Петербургского государственного  
медицинского университета имени академика И.П.Павлова

**Двадцатилетний  
опыт  
трансляционных  
исследований  
Института  
фармакологии:  
несколько  
примеров**



*Артур Викторович Вальдман*

# Трансляционные исследования Института фармакологии им.А.В.Вальдмана

Мишени	T0	T1	T2 и T3	T4
Опиоидные рецепторы	■	■	■	■
Ca <sup>++</sup> каналы	■	■	■	■
Na <sup>+</sup> каналы	■	■	■	■
nAChRs: ( $\alpha$ 4) <sub>2</sub> ( $\beta$ 2) <sub>3</sub> , ( $\alpha$ 7) <sub>5</sub> , ( $\alpha$ 3) <sub>2</sub> ( $\beta$ 4) <sub>3</sub>	■	■	■	■
NMDARs	■	■	■	■
mGluRs (Groups 1, 2)	■	■	■	■
Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -АТФ-аза мозга	■	■	■	■
GABA	■	■	■	■
5-HT рецепторы	■	■	■	■
$\alpha$ <sub>2</sub> -адрено и I <sub>1</sub> рецепторы	■	■	■	■
Дофаминовые рецепторы	■	■	■	■
ЦОГ	■	■	■	■



# История 1. Фармакология боли: открытие местной анестезии



## ANESTHESIOLOGY

The Journal of the American Society of Anesthesiologists, Inc.

♦ Login ♦

[Advanced Search](#)

[Saved Searches](#)

[Home](#)

[Current Issue](#)

[Previous Issues](#)

[Blogs](#)

[Published Ahead-of-Print](#)

[Collec](#)

[Home](#) > [March 1999 - Volume 90 - Issue 3](#) > **Vassily von Anrep, Forgotten Pioneer of Regional Anesthesia**

[< Previous Article](#) | [Next Article >](#)

Anesthesiology:

March 1999 - Volume 90 - Issue 3 - p 890-895

Special Articles

**Vassily von Anrep, Forgotten Pioneer of Regional Anesthesia**

Yentis, Steve M. BSc, MBBS, MD, FRCA; Vlassakov, Kamen V. MD

Anesthesiology

1999; 90:890-5

© 1999 American Society of Anesthesiologists, Inc.

Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

## *Vassily von Anrep, Forgotten Pioneer of Regional Anesthesia*

Steve M. Yentis, B.Sc., M.B.B.S., M.D., F.R.C.A.,\* Kamen V. Vlassakov, M.D.†



# Первый медицинский университет имени И.П.Павлова: 119 лет



Женский  
медицинский  
институт  
создан по  
указу  
Императора в  
1897 году

Первый директор Женского  
медицинского института  
действительный тайный  
советник, член Государственной  
Думы, председатель комиссии по  
образованию

**В. К. фонъ-Анрепъ,**

Докторъ Медицины, Тайный Совѣтникъ, Членъ Государственной Думы, Предсѣдатель  
Комиссии по Народному Образованію.



**Count Vassili Konstantine**

**von Anrep**

(1852 – 1927)



P. 30

# ARCHIV

FÜR DIE GESAMMTE

# PHYSIOLOGIE

DES MENSCHEN UND DER THIERE.

HERAUSGEGEBEN

DR. E. F. W. PFLÜGER,

ORD. PROFESSOR DER PHYSIOLOGIE AN DER UNIVERSITÄT  
UND DIRECTOR DES PHARMKOLOGISCHEN INSTITUTS IN WÜRZBURG.

БИБЛИОТЕКА  
ЖЕНСКОГО  
МЕДИЦИНСКАГО  
ИНСТИТУТА

NEUNDEZWANZIGSTER BAND.

MIT 6 TAFELN.

1880.

VERLAG VON ERBIL STRAUSS.

## Inhalt.

Neue Studien über den physiologischen Antagonismus der Gifte. Zweites Theil in Gemeinschaft mit Dr. B. von Anrep bearbeitet von M. J. Rossbach. (Aus dem pharmakologischen Institut der Universität zu Würzburg.)	1
Ueber die physiologische Wirkung des Cocain. Von Dr. B. von Anrep. (Aus dem pharmakologischen Institut der Universität zu Würzburg.)	38
Ueber die Entwicklung der hemmenden Functionen bei Nagebieren. Von Dr. B. von Anrep. (Aus dem pharmakologischen Institut zu Würzburg.)	78
Ueber die Elveinkörper verschiedener Oelsamen. Von H. Rittkowsen	81
Die Microcosmen der Phosphoreszenz. Von Dr. O. Lassar in Berlin	104
Thermodynamische Untersuchungen der Muskeln. Von Dr. B. Danilewsky	109
Bemerkungen zu Dr. R. Deutschmann's Aufsatz: Zur Wirkung wasserziehender Stoffe auf die Krystallflüss. (Siehe dies Archiv, Bd. XX, S. 420.) Von Prof. Emil Heubel in Kiew	109
Entgegnung auf „die Abwehr“ des Herrn Professor Maly „in Angelegenheit des Hydrochlorins (Urobilin)“. Von Dr. L. Disque	176
Ueber die Peptone und ihr Verhältniss zu den Elveinkörpern. Von Dr. Albrecht Kossel, Assistent am physiol.-chem. Institut zu Strassburg	179
Ueber chronische Atropinvergiftung. Von Dr. B. von Anrep. (Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Würzburg.)	185
Ueber die Gewöhnung an Gifte. Von M. J. Rossbach. (Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Würzburg.)	213
Studien über Tonus und Elasticität der Muskeln. Von Dr. B. von Anrep. (Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Würzburg.) Hierzu Tafel I u. II.	226

(Aus dem pharmakologischen Institut der Universität zu Würzburg.)

## Ueber die physiologische Wirkung des Cocain.

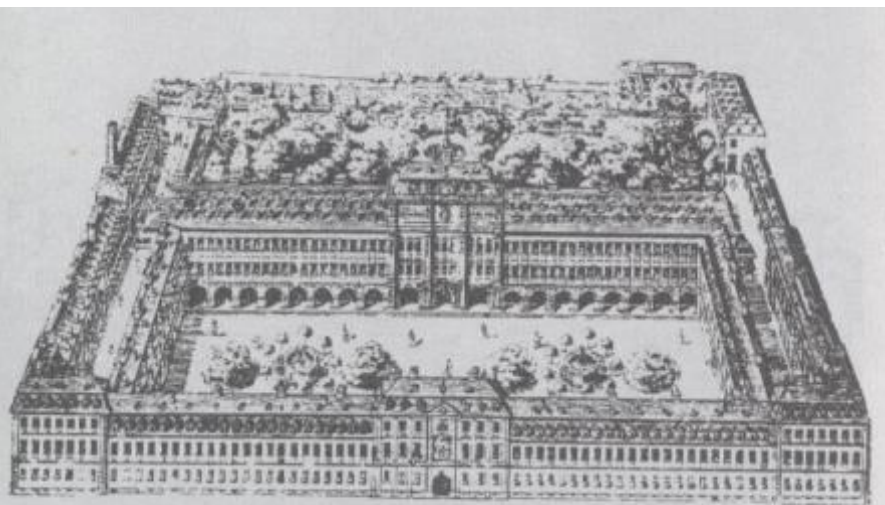
Von

Dr. B. von Anrep.

### Literatur.

#### Ueber die Wirkung und die Anwendung der Cocablätter.

Die Cocablätter (*Erythroxylon Coca*) unterliegen nach den Berichten von Reisenden (Tschudi<sup>1)</sup> und Anderen in Süd-Amerika einem sehr ausgedehnten Verbrauch, besonders in Peru und Chili, möglicherweise in Folge einer höchst merkwürdigen physiologischen Wirkung. Durch den Coca-genuss sollen die Eingeborenen befähigt werden, grosse Strapazen und schwere Arbeit lange Zeit zu ertragen, trotz mangelnder Nahrung. Man fängt dort mit dem Genuss derselben schon in der Jugend an und setzt denselben bis zum Tode fort. Die Indianer schätzen diesen Genuss so hoch, dass sie leichter die



Das Julius-Spital im Jahre 1876.



Das neue Anatomiegebäude im botanischen Garten.

Ich habe die Absicht gehabt, nach Prüfung der physiologischen Wirkung des Cocaïns an Thieren, auch Versuche an Menschen anzustellen; anderweitige Beschäftigungen haben es mir bis jetzt unmöglich gemacht und die Thierexperimente lassen keine practischen Folgerungen zu; dennoch würde ich Cocaïn als örtliches Anästeticum und bei Melancholikern zu prüfen empfehlen.



*Профессор В.К.Анреп с собакой (коллекция Русского музея)*

Я намеревался – после проверки физиологического действия кокаина на животных – провести опыты на людях; однако иные занятия до сих пор не дали мне такой возможности, а эксперименты на животных не позволяют сделать практические выводы; **И все же я смею рекомендовать применение кокаина в качестве местного анестетика и проверить его действие на меланхоликах.**





Karl Koller

ON THE USE OF COCAINE FOR PRODUCING  
ANÆSTHESIA ON THE EYE.<sup>1</sup>

BY DR. CARL KOLLER.

TRANSLATED AND REVISED BY J. N. BLOOM, B.A., M.D.

GENTLEMEN,—I take the liberty of addressing you in order to inform you about some experiments which I have undertaken in order to produce anæsthesia on the eye. It is not the first communication which I have made on this

its internal use cocaine fell into discredit and disappeared from the scene. Dr. von Anrep in 1880 produced a comprehensive research into cocaine, at the end of which it was hinted that the local anæsthetising action of cocaine might in the future become of considerable importance. In Vienna, especially, cocaine has been brought to the front through the interesting therapeutical work of my colleague in the general hospital, Dr. Sigmund Freud.

# Срок трансляции – менее 4 лет!



**From bench to bedside**

**«От лабораторного стола в клинику»**



# Ориентир – общественное здоровье

BENCH



Биомедицинские  
исследования

COMMUNITY



Общественное  
здоровье

**From bench to  
community and  
public health**

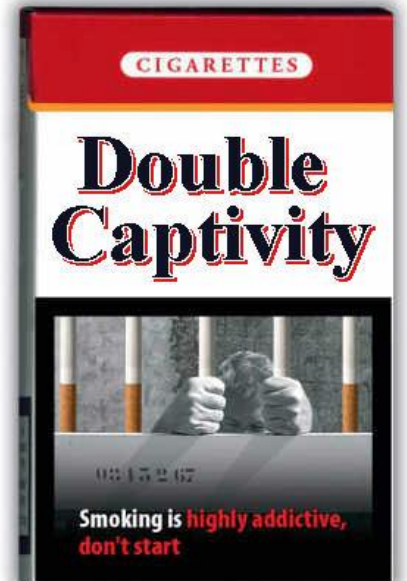
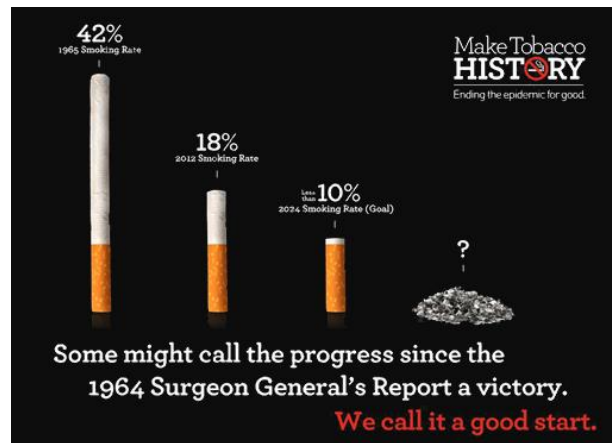
**«От лабораторного стола к  
общественному здоровью»**



## История 2. «Спасение» кофе







# CAFFEINE & NICOTINE



  
**KEEP  
CALM  
AND STOP  
DRINKING  
CAFFEINE**







# ESPRESSO COFFEE

THE CHEMISTRY OF QUALITY

EDITED BY

Andrea Illy and Rinantonio Viani

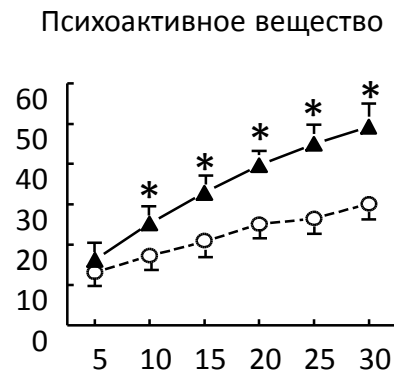
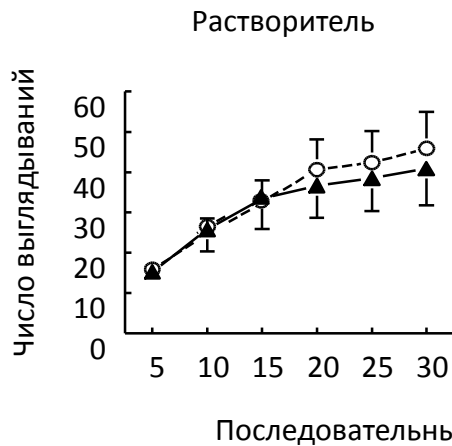
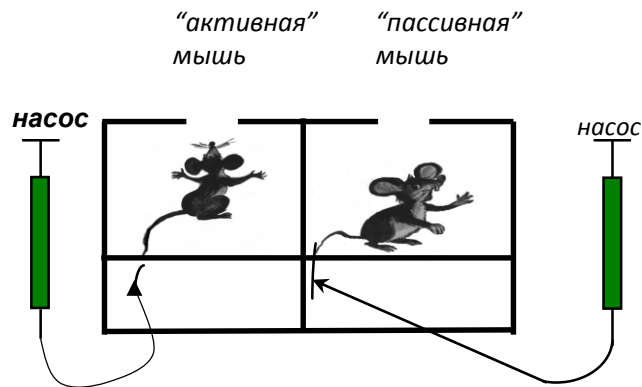


CONTRIBUTORS

Andrea Illy Ernesto Illy Robert Macrae  
Marino Petracco Maro R Sondahl Sergio Valussi  
Rinantonio Viani

ACADEMIC PRESS

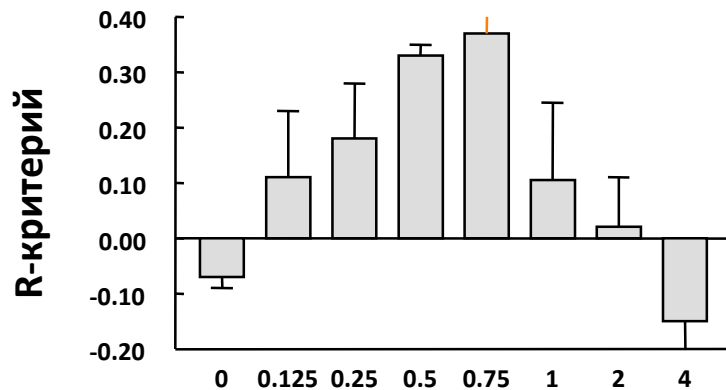
# Инициация реакции внутривенного самовведения у мышей



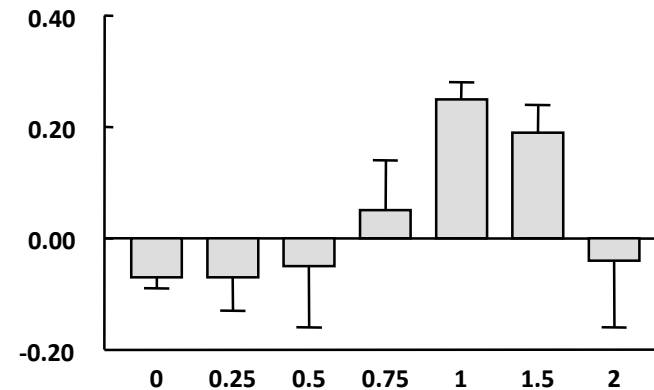
«Активная» мышь:  
выглядывание = инъекция  
«Пассивная» мышь:  
выглядывание ≠ инъекция

# Кофеин обладает первично-подкрепляющими свойствами

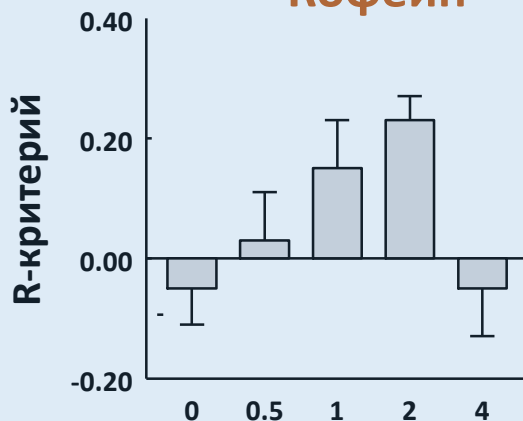
## Кокаин



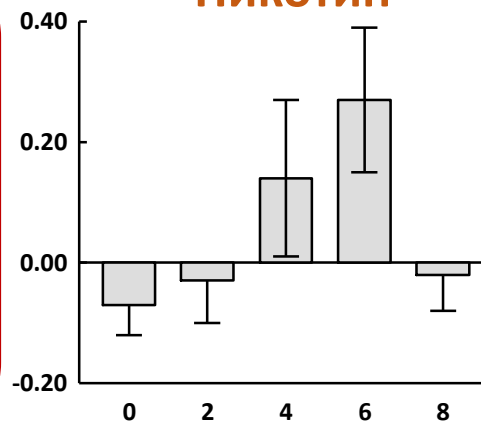
## Морфин



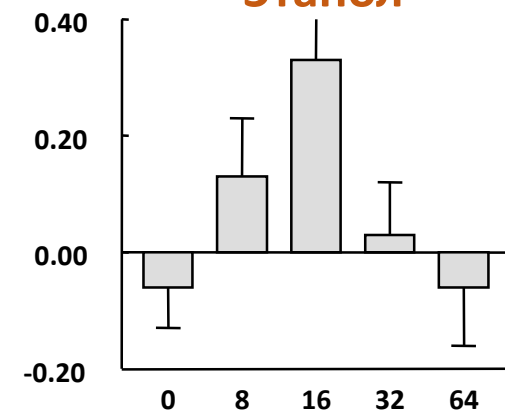
## Кофеин



## Никотин



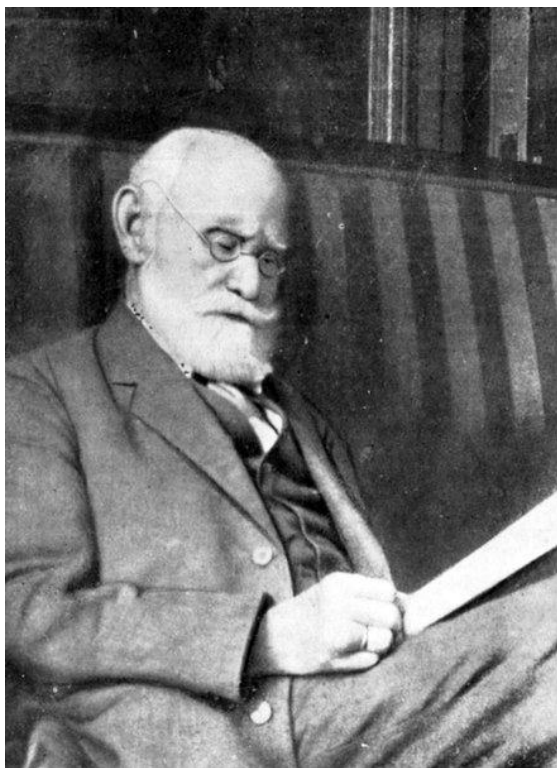
## Этанол



Концентрация (мг/мл)

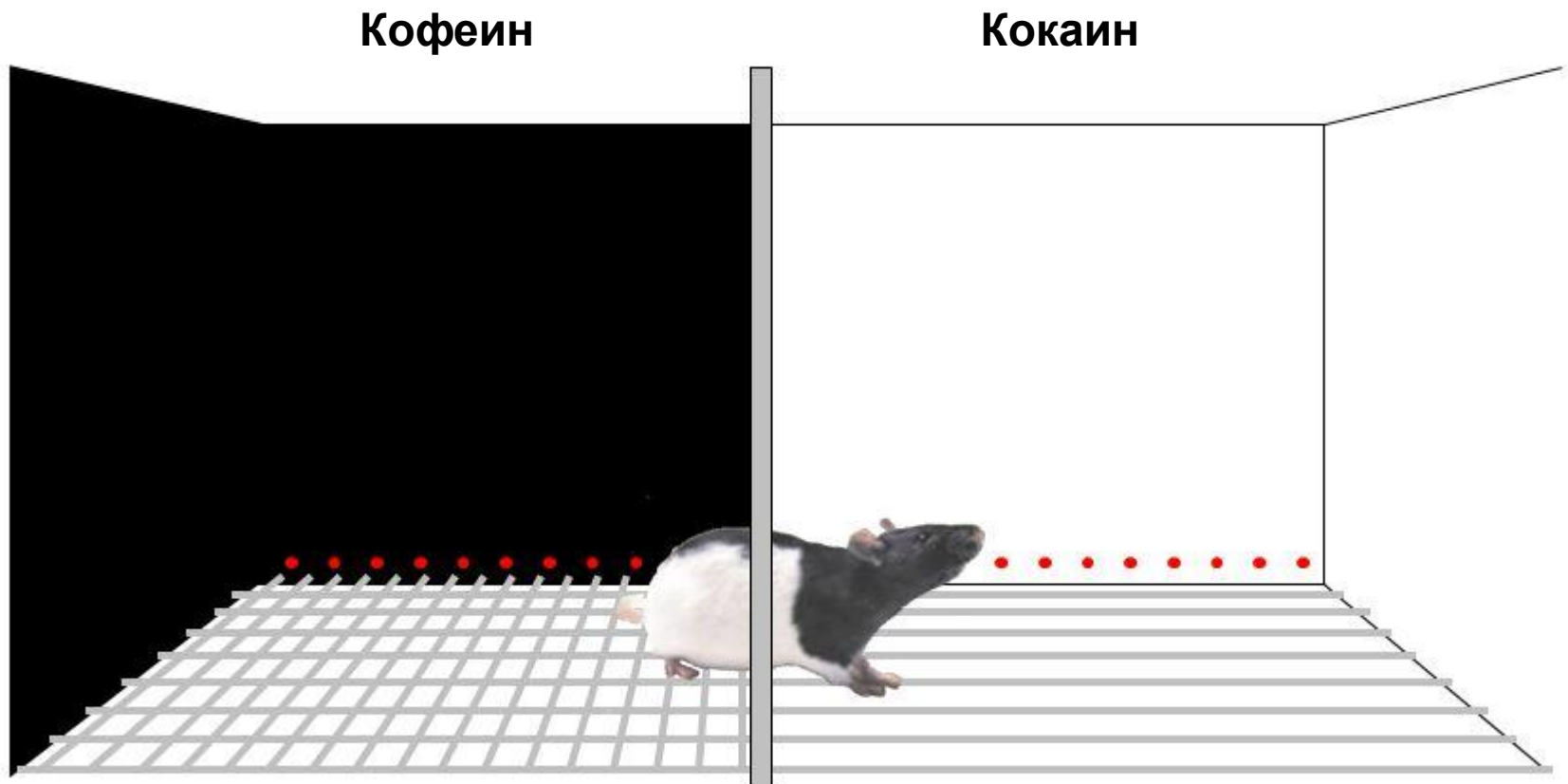


# Обусловливание фармакологического эффекта





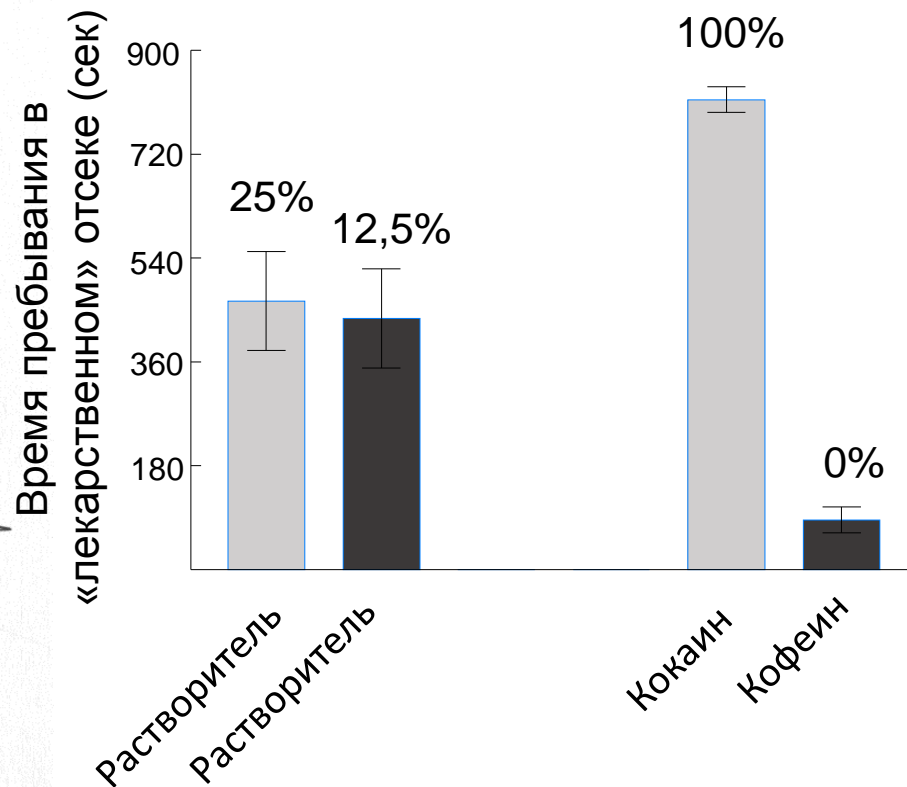
# Условнорефлекторное предпочтение/избегание места



# Сравнительная «привлекательность» обстановки, ассоциированной с кофеином или кокаином



Рис. И.В.Белозерцевой



# Actions of Caffeine in the Brain with Special Reference to Factors That Contribute to Its Widespread Use

BERTIL B. FREDHOLM,<sup>1</sup> KARL BÄTTIG,<sup>2</sup> JANET HOLMÉN, ASTRID NEHLIG, AND EDWIN E. ZVARTAU

*Section of Molecular Neuropharmacology (B.B.F., J.H.), Department of Physiology and Pharmacology, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; Behavioural Biology Laboratory (K.B.), Swiss Federal Institute of Technology, Zürich, Switzerland; INSERM U 398 (A.N.), Faculté de Médecine, Strasbourg Cedex, France; Department of Psychopharmacology (E.E.Z.), Valdman Institute of Pharmacology, Pavlov Medical University St. Petersburg, Russia*



[HOME](#) | [CURRENT ISSUE](#) | [ARCHIVE](#) | [FEEDBACK](#) | [SUBSCRIPTIONS](#) | [ALERTS](#) | [HELP](#)

## Most-Read Articles during December 2015 - - updated monthly

Most-read rankings are recalculated at the beginning of the month and are based on full-text and pdf views.

### 2. Review:

Bertil B. Fredholm, Karl Bättig, Janet Holmén, Astrid Nehlig, and Edwin E. Zvartau

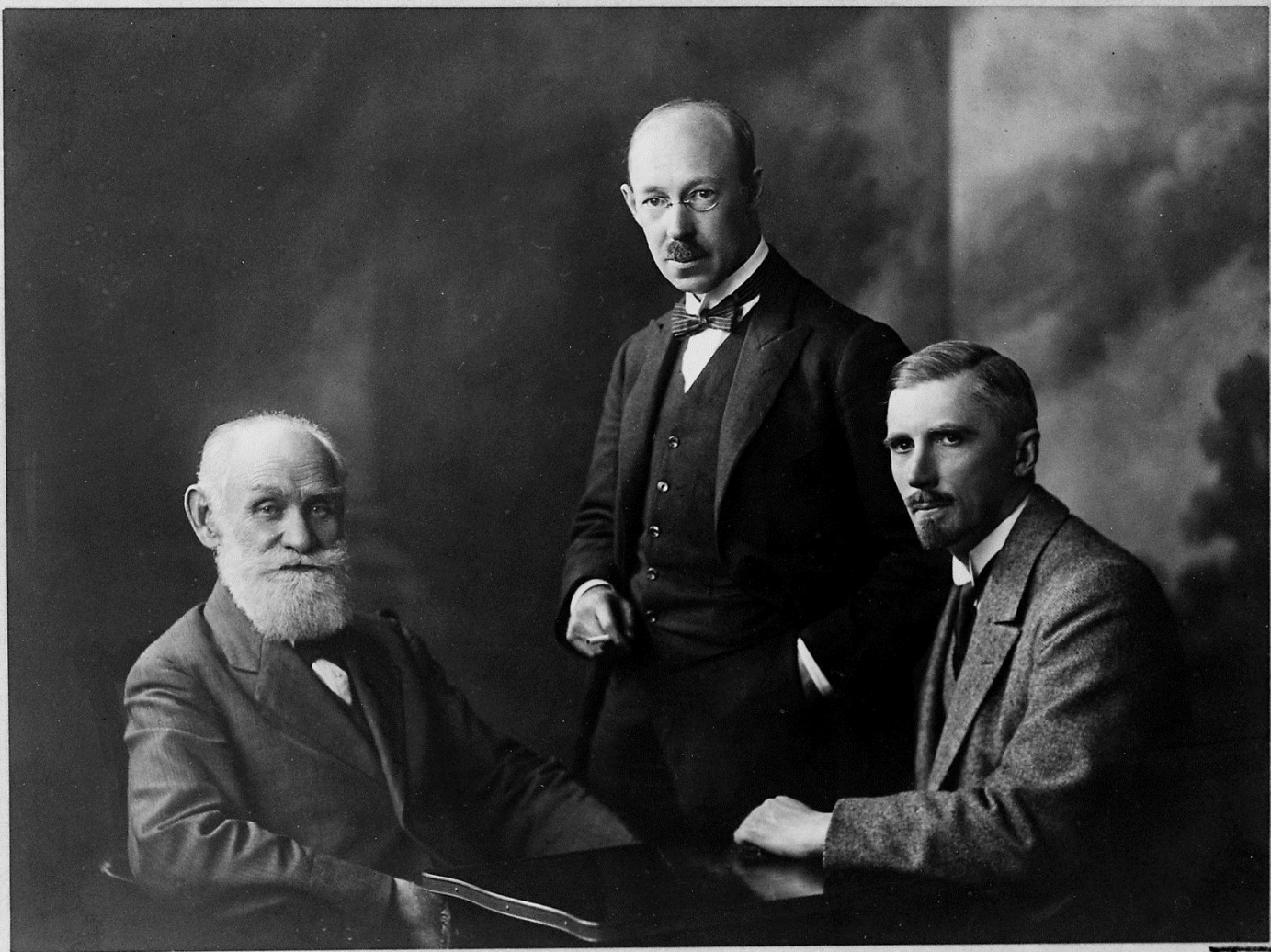
**Actions of Caffeine in the Brain with Special Reference to Factors That Contribute to Its Widespread Use**

Pharmacol Rev March 1, 1999 51:83-133; published online March 1, 1999

[» Full Text](#) [» Full Text \(PDF\)](#)

Текущий  
импакт-  
фактор: 18.55  
Число  
цитирований  
статьи - 1651





Jayson  
LONDON

Yonas very truly  
Y. P. Pavlov

G. V. Anrep.

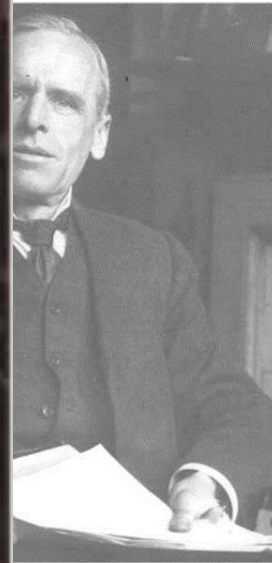
B. Bekki.

# CONDITIONED REFLEXES

AN INVESTIGATION OF  
THE PHYSIOLOGICAL ACTIVITY  
OF THE CEREBRAL CORTEX

## FROM BENCH TO SCHOOL DESK

OXFORD UNIVERSITY PRESS



Глеб Анреп в лаборатории Старлинга описал физиологический феномен, получивший название «эффekt Анрепа»

st Starling



Глеб Анреп в лаборатории Э. Старлинга в университетском колледже Лондона (1920-е годы).



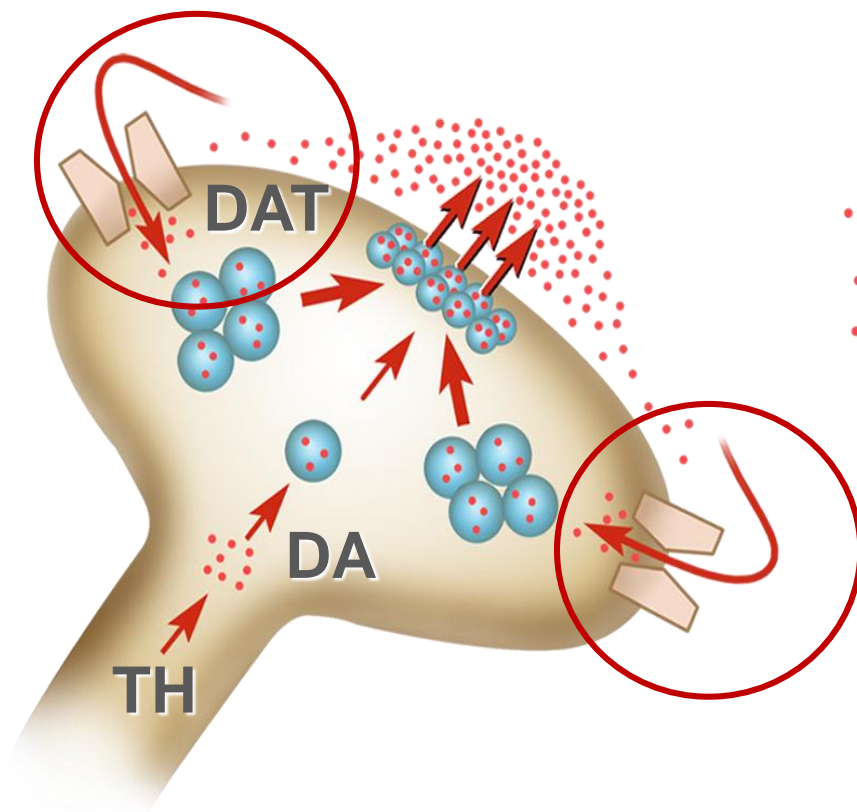
# История 3. Поиск новых мишеней



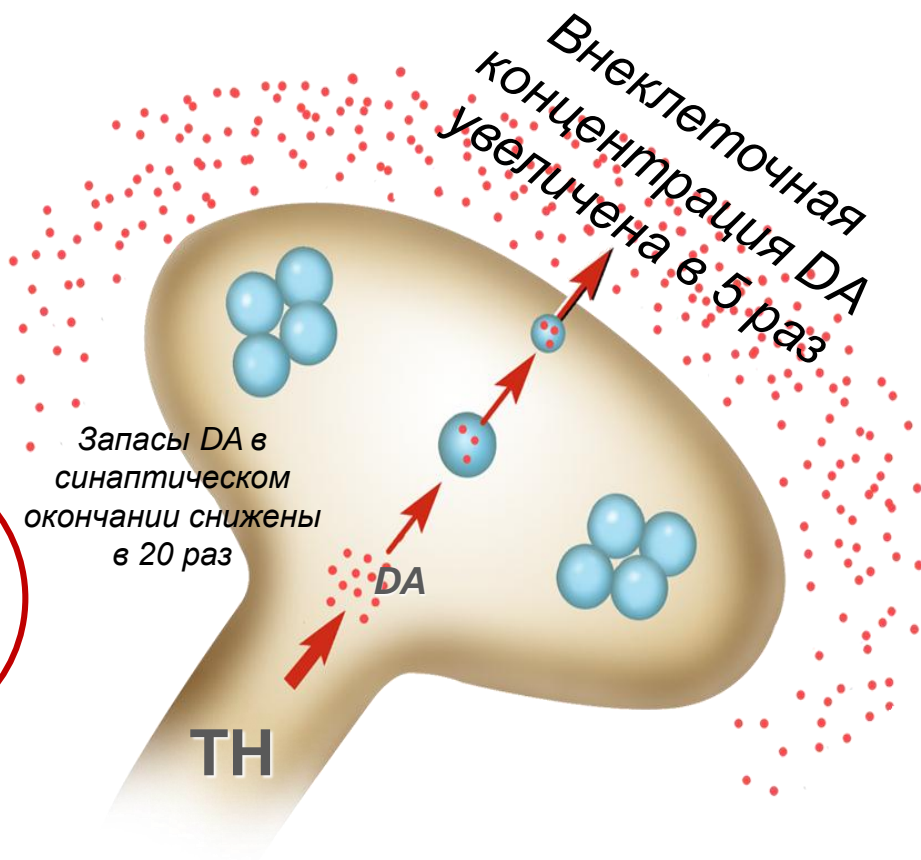
**TAAR1: от орфанных  
рецепторов к новым  
лекарствам?**



# Трансгенные технологии: мыши-«нокауты» транспортеру дофамина (DAT-KO)



Нормальные животные (DAT-WT)

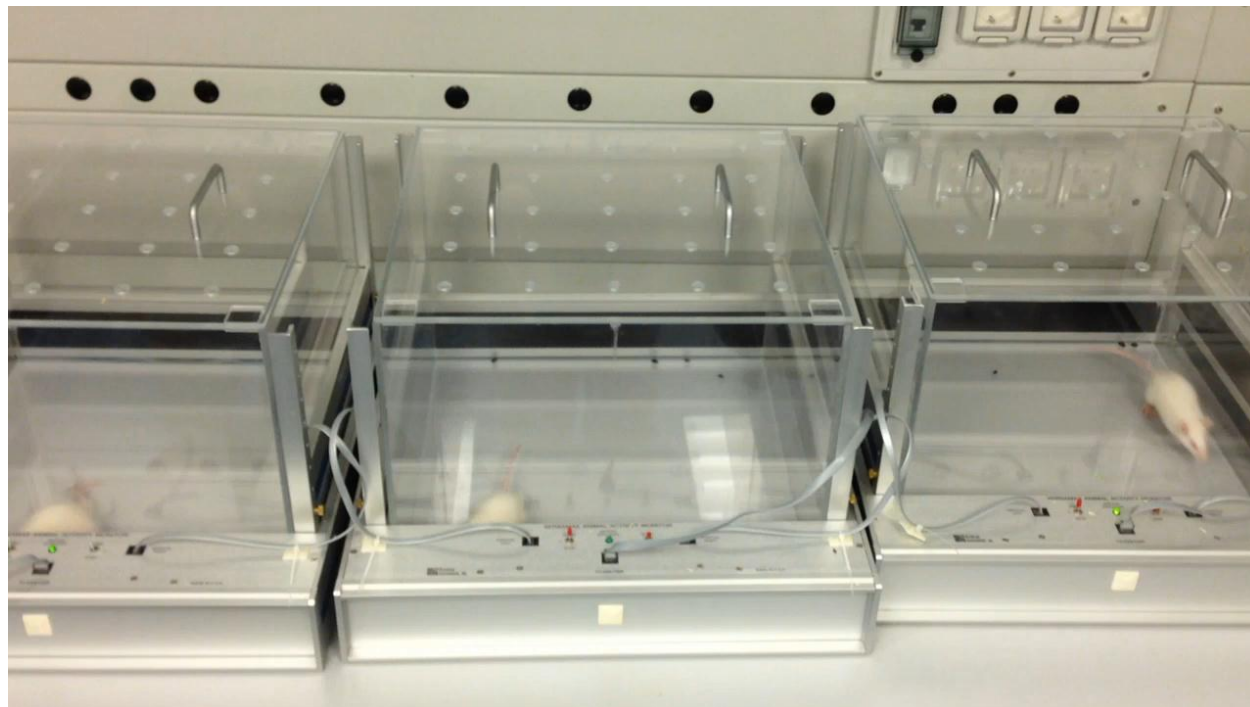


«Нокауты» (DAT-KO)

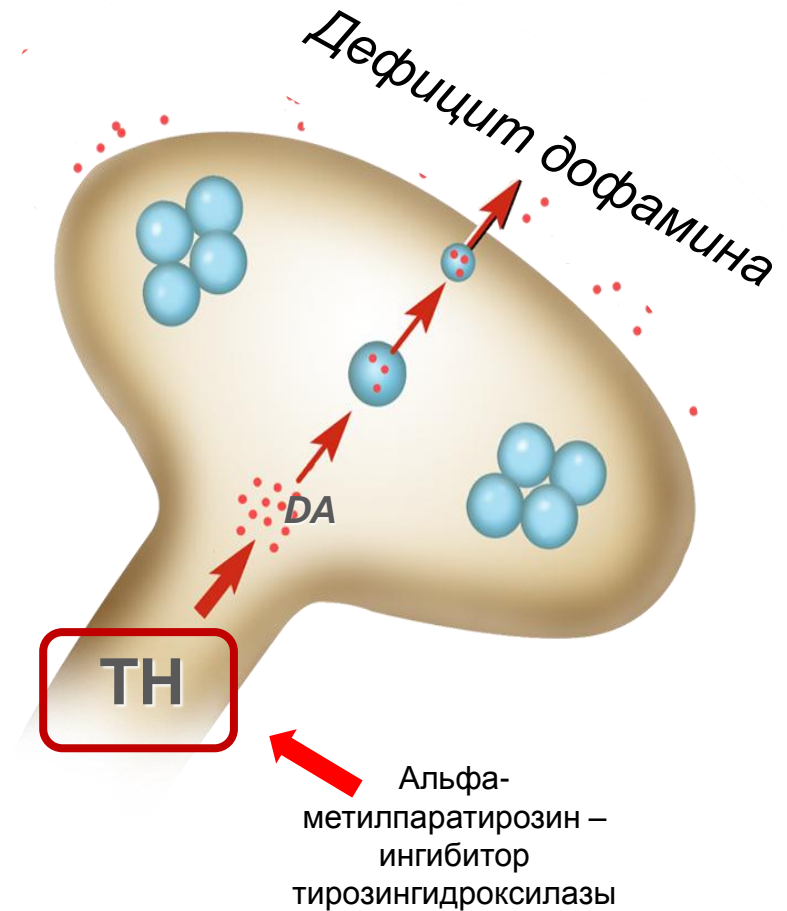
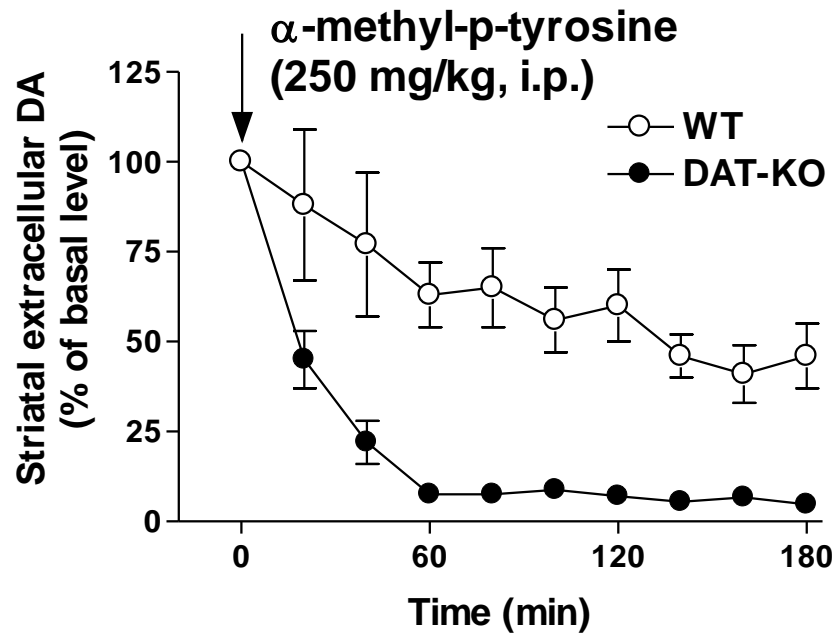
**White mouse: Wild type**

**Agouti mouse (large): Heterozygote**

**Black mouse (small): Homozygote**



# Модель дофамин-дефицитных DAT-KO мышей (DDD mice)

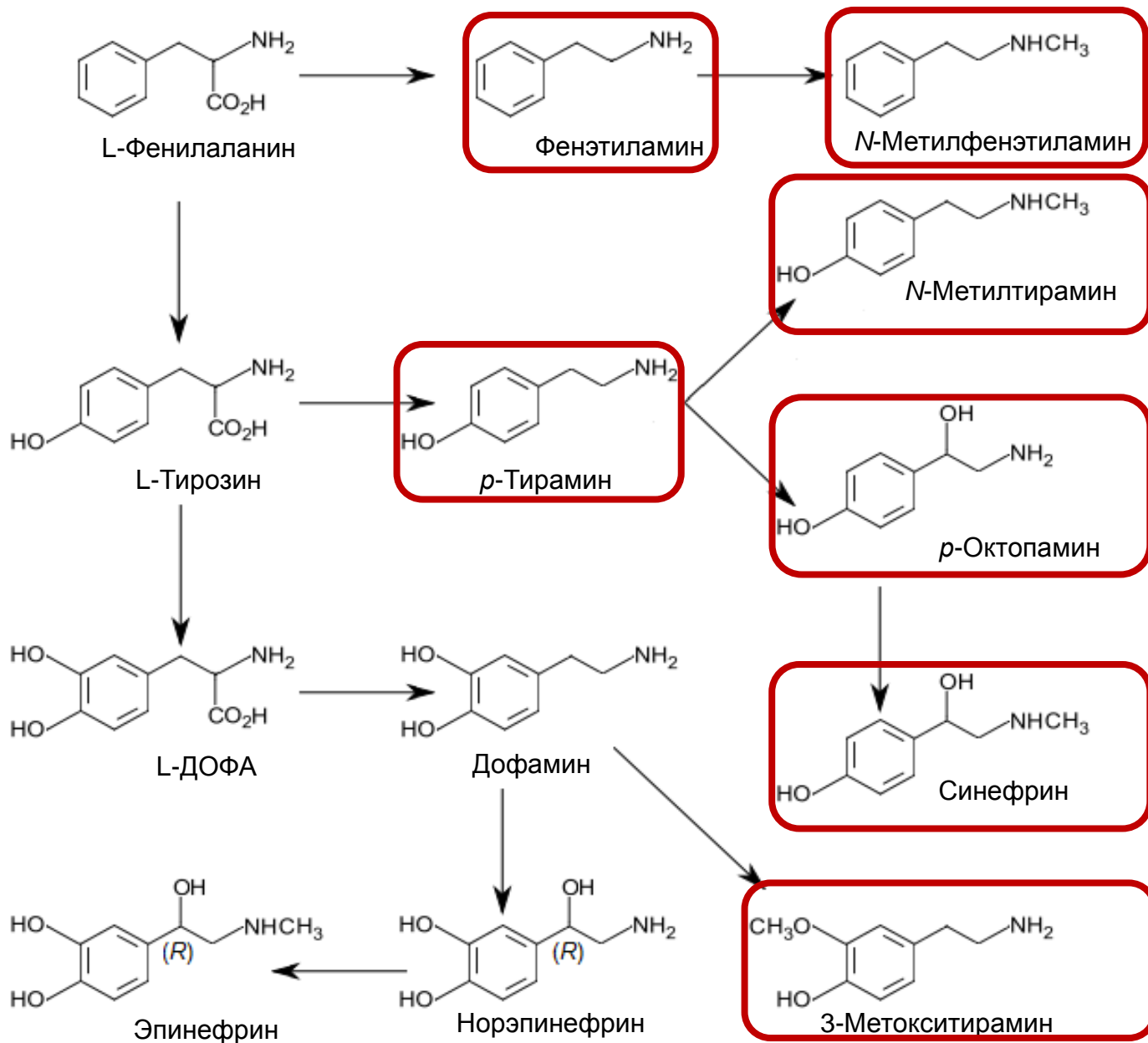




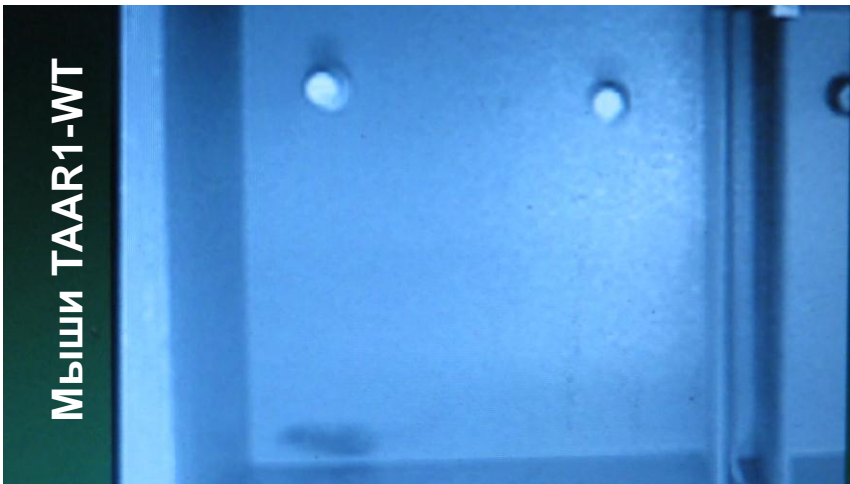
# Модель дофамин-дефицитных DAT-KO мышей (DDD mice)



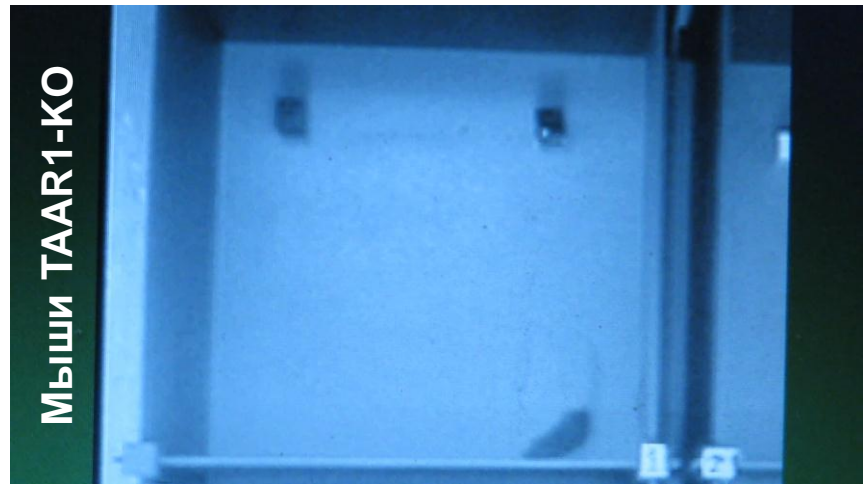
# Пути биосинтеза следовых аминов и катехоламинов



Мыши TAAR1-WT



Мыши TAAR1-KO



*International Journal of Neuropsychopharmacology* (2014), 17, 1683–1693. © CINP 2014  
doi:10.1017/S1461145714000509

## TAAR1-dependent effects of apomorphine in mice

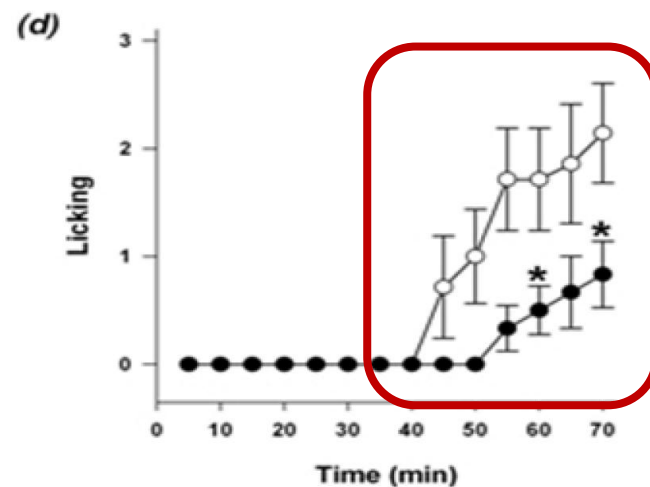
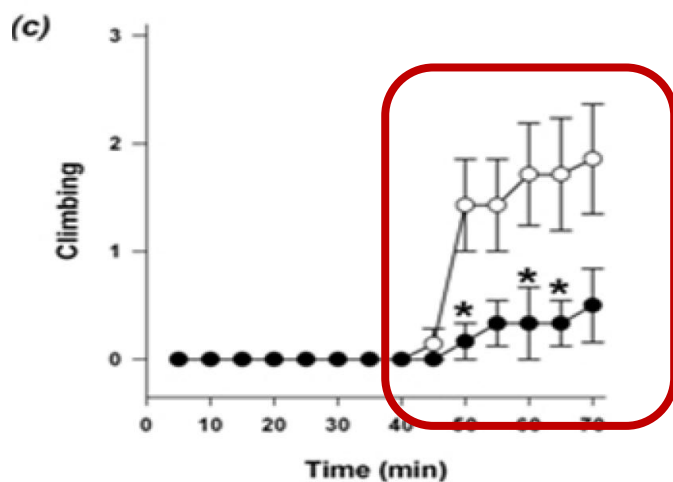
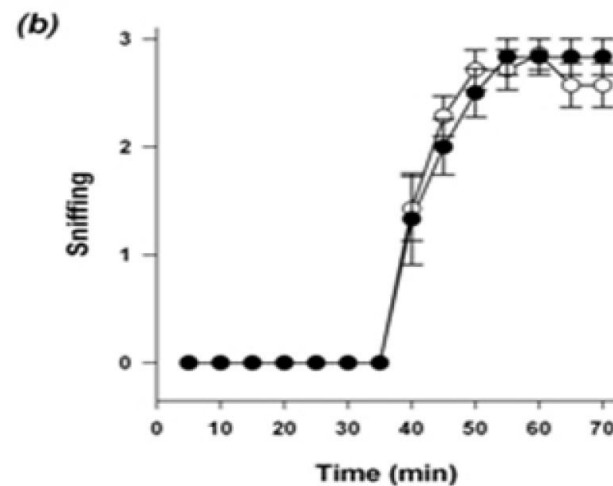
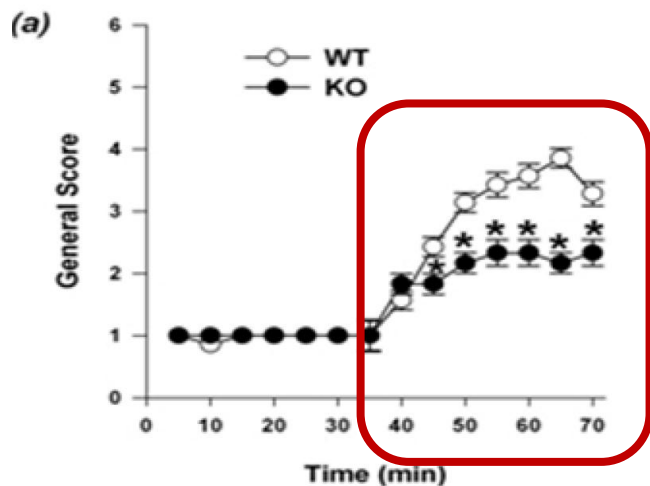
Ilya Sukhanov<sup>1,2</sup>, Stefano Espinoza<sup>1</sup>, Dmitriy S. Yakovlev<sup>3</sup>, Marius C. Hoener<sup>4</sup>,  
Tatiana D. Sotnikova<sup>1</sup> and Raul R. Gainetdinov<sup>1,5,6</sup>

ARTICLE





# Уменьшение стереотипий, вызванных апоморфином (5 мг/кг п/к) у TAAR1-KO мышей



# Ориентир – общественное здоровье

BENCH



Биомедицинские  
исследования

COMMUNITY



Общественное  
здоровье

**From bench to  
community and  
public health**

**«От лабораторного стола к  
общественному здоровью»**



# История 4. «Хенкель» меняет технологию...





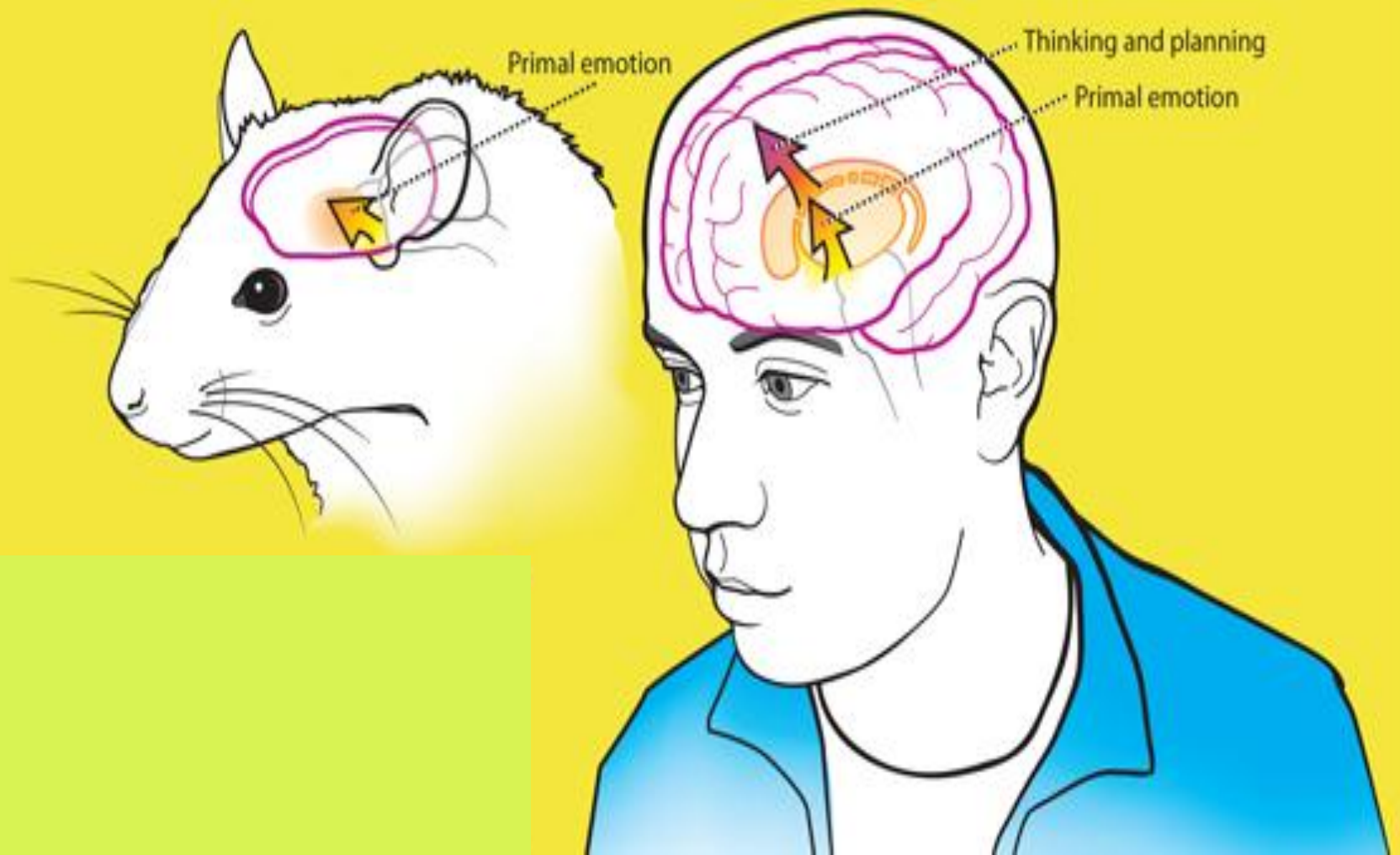
# Клей «Момент-1»

## Растворитель содержал смесь из:

- *Ароматические углеводороды*: толуол 25%,
- *Алифатические углеводороды*: фракция бензина 37% (*n*-гексан 75%),
- *Ацетаты*: этилацетат 31%,
- *Алифатические галогенсодержащие углеводороды*: метиленхлорид 7%

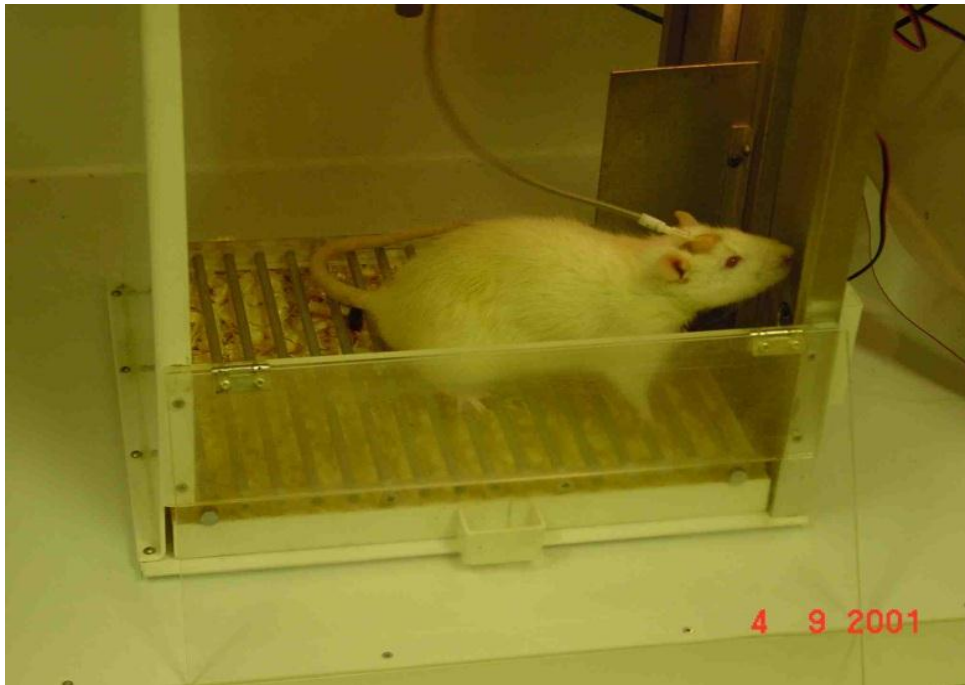
## Вопросы, поставленные компанией «Хенкель»:

- *Какой из компонентов продукта наиболее опасен по аддиктивному потенциалу*
- *Что нужно сделать, чтобы уменьшить несанкционированное применение продукта?*



**МИШЕНЬ АДДИКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ –  
«ЦЕНТР УДОВОЛЬСТВИЯ» МОЗГА**

# Электрическое самораздражение мозговых «центров удовольствия»



- Камера Skinner с педалями или отверстиями для выглядываний
- Электроды в вентральной крышке
- Выглядывание в отверстие или нажатие на педаль приводит к получению серии раздражающих импульсов через вживленные в мозг электроды

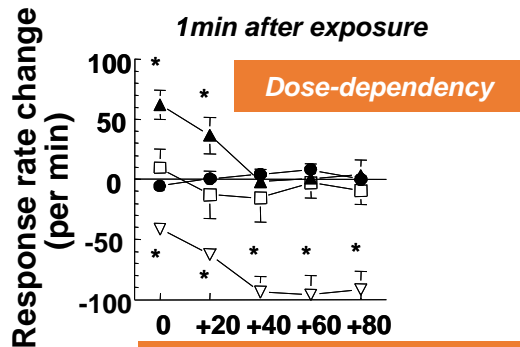




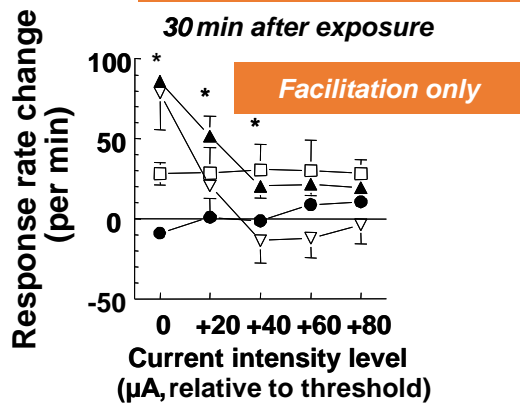
# Изменение частоты самостимуляций мозга под влиянием растворителей

## Toluene

● Air    ▲ 3600ppm  
 □ 1800ppm    ▽ 7200ppm

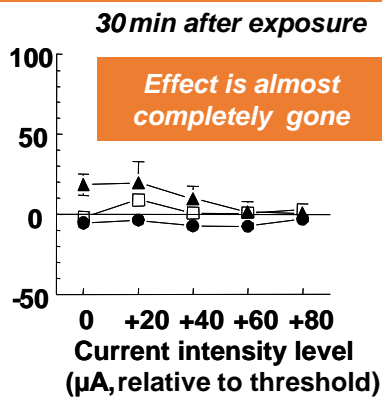
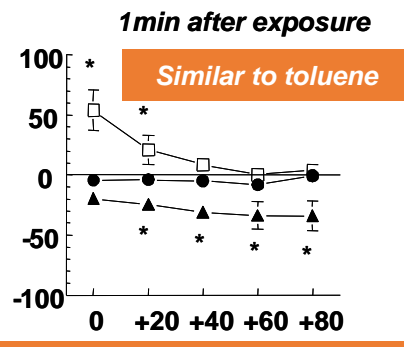


More facilitation at lower current intensities



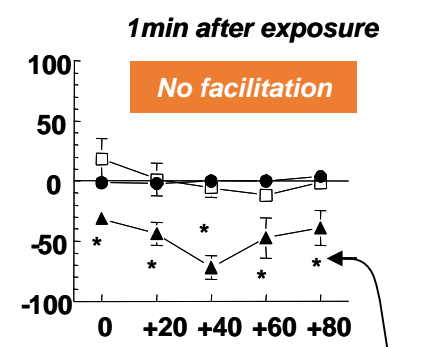
## Cyclohexane

● Air    □ 7200ppm  
 ▲ 14400ppm

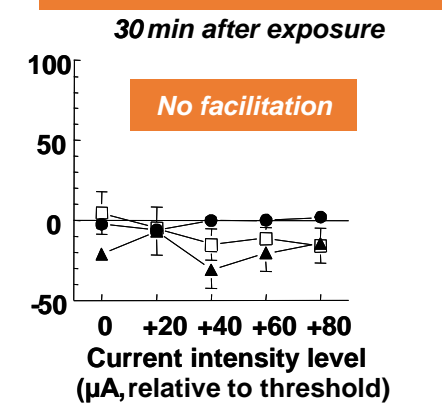


## Acetone

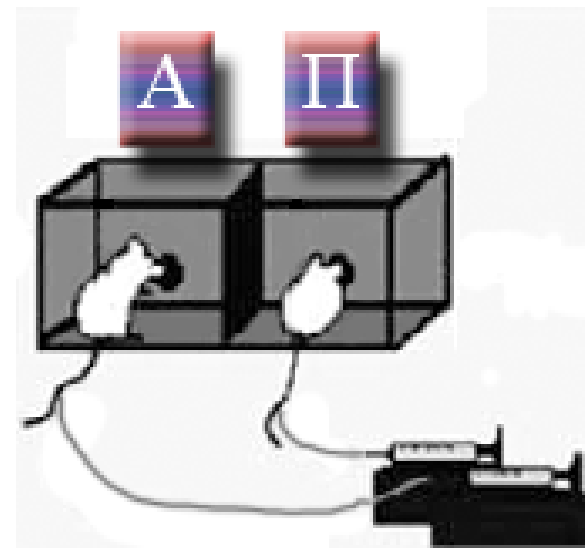
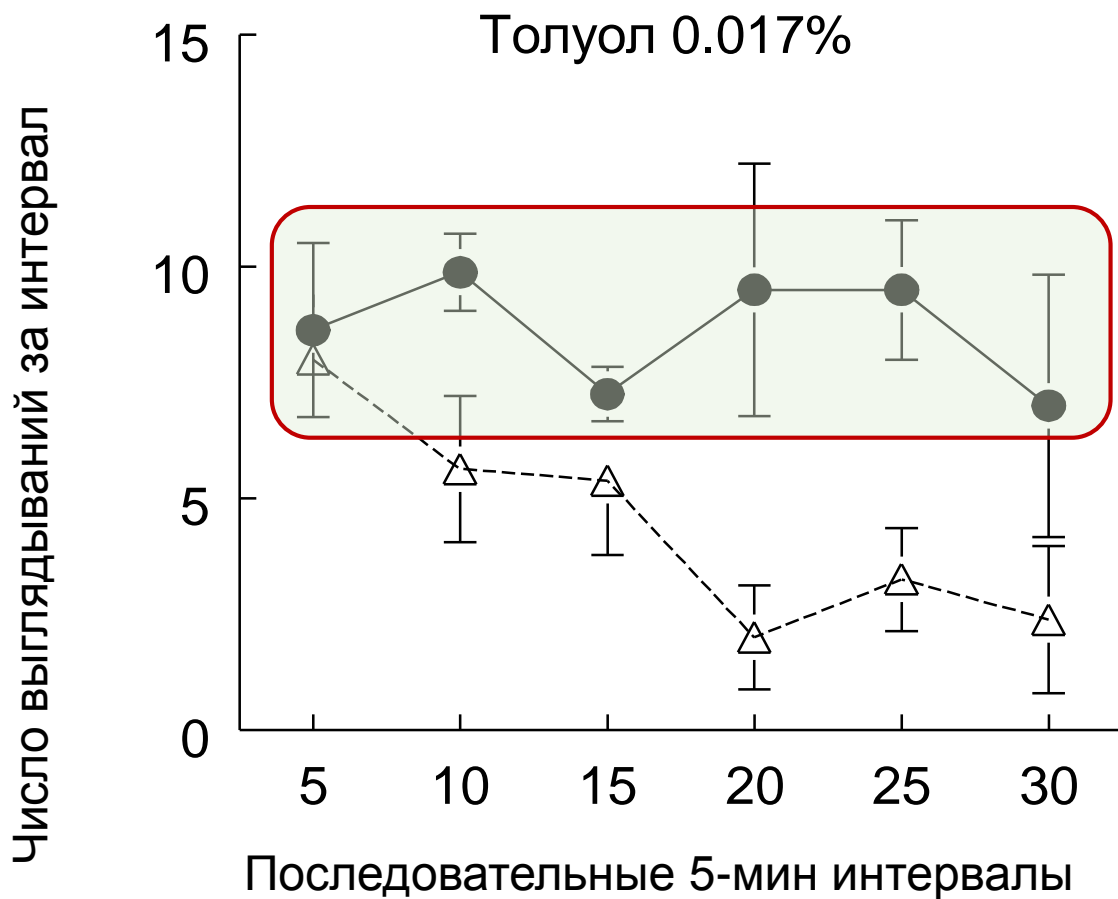
● Air    □ 7200ppm  
 ▲ 14400ppm



Impairment of lever pressing



# Внутривенное самовведение толуола



● «Активные» животные

--△-- «Пассивные» животные

## Facilitation of electrical brain self-stimulation behavior by abused solvents

Anton Bespalov<sup>a,\*</sup>, Irina Sukhotina<sup>a</sup>, Ivan Medvedev<sup>a</sup>, Andrey Malyshkin<sup>a</sup>,  
Irina Belozertseva<sup>a</sup>, Robert Balster<sup>b</sup>, Edwin Zvartau<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Psychopharmacology, Institute of Pharmacology, Pavlov Medical University, 6/8 Lev Tolstoy Street, St. Petersburg 197089, Russia

<sup>b</sup>Department of Pharmacology and Toxicology, Virginia Commonwealth University, P.O. Box 613, MCV Station, Richmond, VA 23298-0310, USA

Received 3 January 2003; received in revised form 18 March 2003; accepted 18 March 2003

## A Comparison of the Effects of Individual Organic Solvents and Their Mixture on Brain Stimulation Reward

L. YAVICH<sup>1</sup> AND E. ZVARTAU

Laboratory of Pharmacology of Narcotics, Pavlov Medical Institute, 197089, St. Petersburg, Russia

Received 28 December 1992

## Intravenous self-administration of abused solvents and anesthetics in mice

Elena A. Blokhina<sup>a,1</sup>, Olga A. Dravolina<sup>a,1</sup>, Anton Y. Bespalov<sup>a,\*</sup>,  
Robert L. Balster<sup>b</sup>, Edwin E. Zvartau<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Psychopharmacology, Institute of Pharmacology, Pavlov Medical University, 6/8 Leo Tolstoy Street, St. Petersburg 197089, Russia

<sup>b</sup>Department of Pharmacology and Toxicology, Virginia Commonwealth University, P.O. Box 980310, MCV Station, Richmond, VA 23298-0310, USA

Received 19 June 2003; received in revised form 25 November 2003; accepted 28 November 2003

*European Neuropsychopharmacology*, 4 (1994) 111–118

© 1994 Elsevier Science B.V. All rights reserved 0924-977X/94/\$07.00

NEUPS 00126

## Experimental estimation of addictive potential of a mixture of organic solvents

L. Yavich<sup>\*</sup>, N. Patkina and E. Zvartau

Laboratory of Pharmacology of Narcotics, Pavlov Medical Institute, St. Petersburg 197089, Russia

(Received 23 February 1993)

(Revision received 10 December 1993)

(Accepted 10 December 1993)







# История 5



**Ренессанс  
налтрексона:  
пролонгированные  
лекарственные  
формы**



# Исследования налтрексона: 17 лет сотрудничества



Энтеральная лекарственная форма

Имплант



Инъекционная лекарственная форма





Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности имплантируемой формы налтрексона для лечения героиновой зависимости



## PRODETOXONE

Таблетки для имплантации  
1000 мг налтрексона

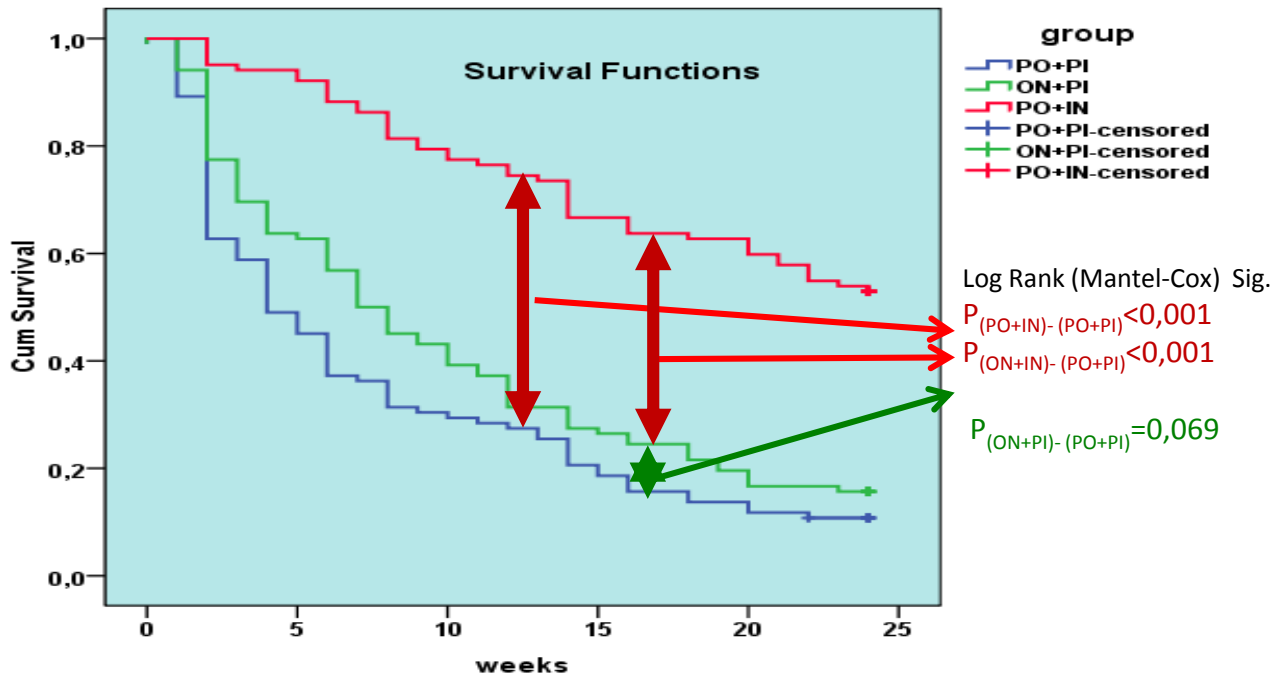
- Имплантируют подкожно с использованием препарата в стерильном шприце
- Блокада опиоидных рецепторов продолжается от 2 до 3 месяцев





Penn

Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности имплантируемой формы налтрексона для лечения героиновой зависимости



В отличие от 2 предшествовавших исследований различия эффекта орального налтрексона и плацебо были незначительны. Эти отличия связывают с тем, что группа пациентов была старше (средний возраст 28 vs 23 лет) и менее контролировалась семьей и близкими.

Группа	% больных, продолжающих лечение без рецидива (CI)
NI + OP	53 (43-62)
PI + ON	16 (9-23)
PI + OP	11 (5-17)



Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности имплантируемой формы налтрексона для лечения героиновой зависимости

Показатель	В группе без рецидива			В группе с рецидивом			P
	N	Mean	SE	N	Mean	SE	
HIV drug risk	79	0.43	0.127	34	6.09	0.801	0.000
HIV sex risk	79	3.42	0.162	34	4.41	0.373	0.018

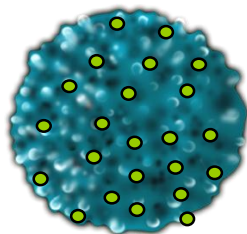
Государственный реестр лекарственных средств

№ п/п	Торговое наименование	Международное непатентованное наименование или группировочное (химическое) наименование	Форма выпуска	Наименование держателя или владельца регистрационного удостоверения лекарственного препарата	Страна держателя или владельца регистрационного удостоверения лекарственного препарата	Регистрационный номер	Дата государственной регистрации	Дата окончания действ. рег. уд.	Дата переоформления
1	Продетоксон	Налтрексон +Триамцинолон	таблетки для имплантации	Фиделити Капитал ЗАО	Россия	P N003877/01	11.01.2010		

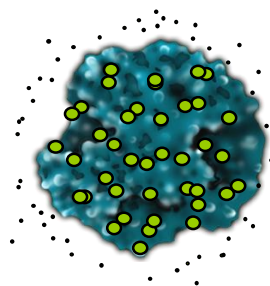


**Alkermes**  
Patient inspired

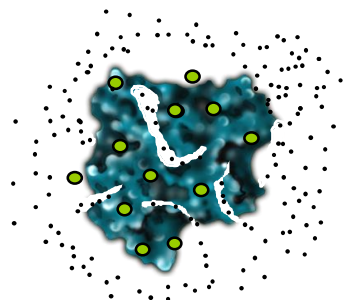
Эффективность и безопасность  
инъекционной формы налтрексона  
замедленного высвобождения (XR-NTX)  
для лечения опиоидной зависимости



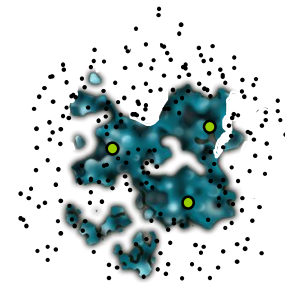
Гидратация



Диффузия вещества



Биодеградация полимера

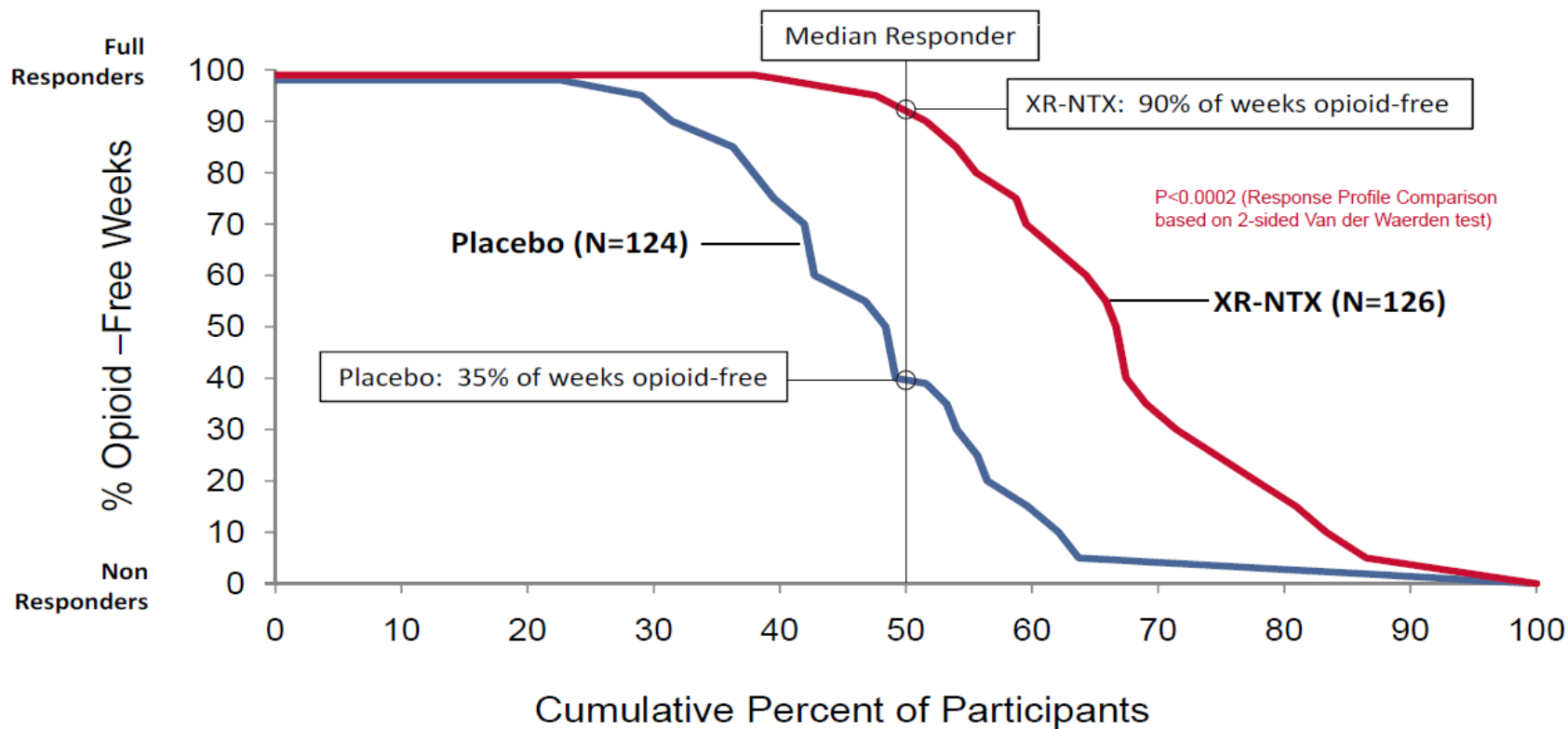


- Инъекционная форма налтрексона замедленного высвобождения (XR-NTX 380 мг, Vivitrol)
- Одобрен FDA в 2006 для лечения алкоголизма
- Зарегистрирован в РФ в 2008 для лечения алкоголизма



**Alkermes**  
Patient inspired

## Эффективность и безопасность инъекционной формы налтрексона замедленного высвобождения (XR-NTX) для лечения опиоидной зависимости



Первичные конечные точки	XR-NTX (n=126)	Placebo (n=124)	P
Число недель без приема наркотика	90.0	35.0	0.0002

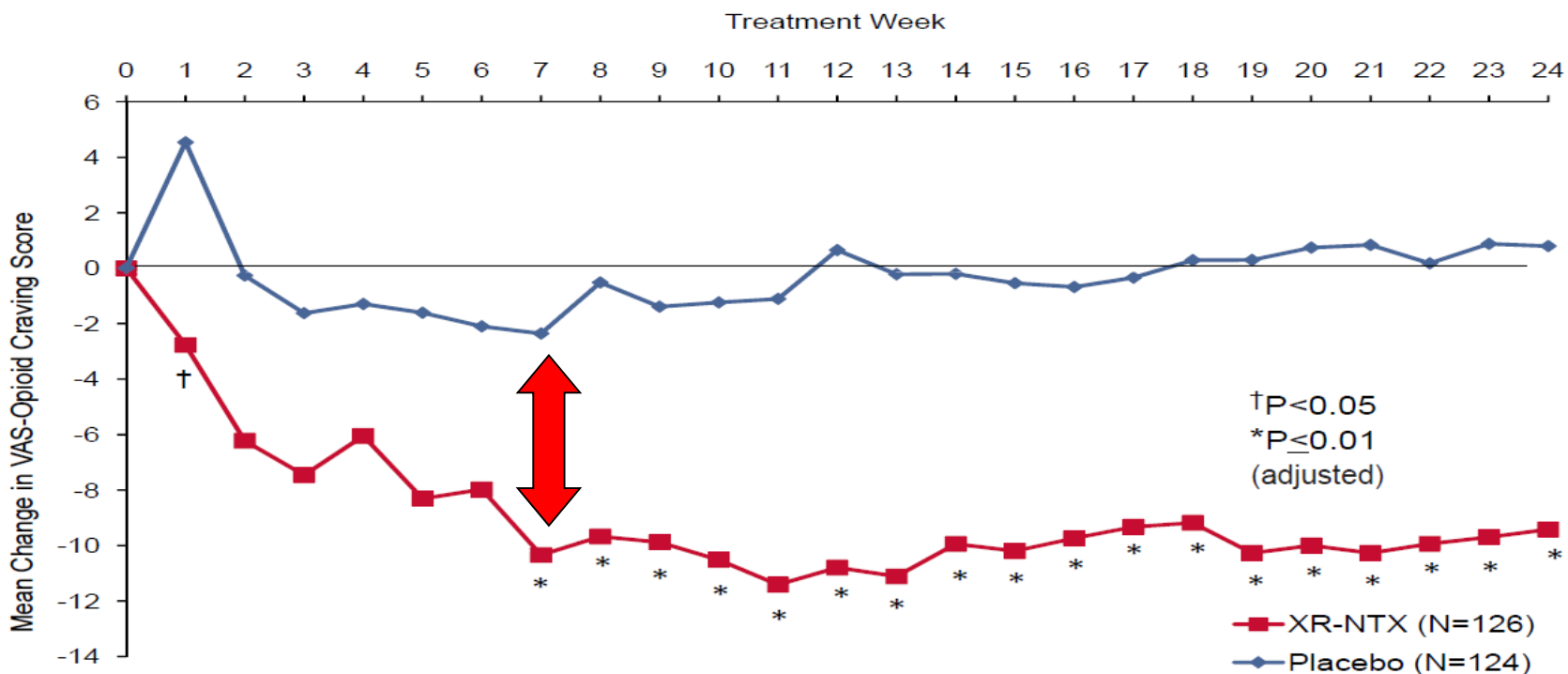




**Alkermes**  
Patient inspired

**Эффективность и безопасность инъекционной  
формы налтрексона замедленного  
высвобождения (XR-NTX)  
для лечения опиоидной зависимости**

**Mean Change From Baseline in VAS-Opioid Craving Score**

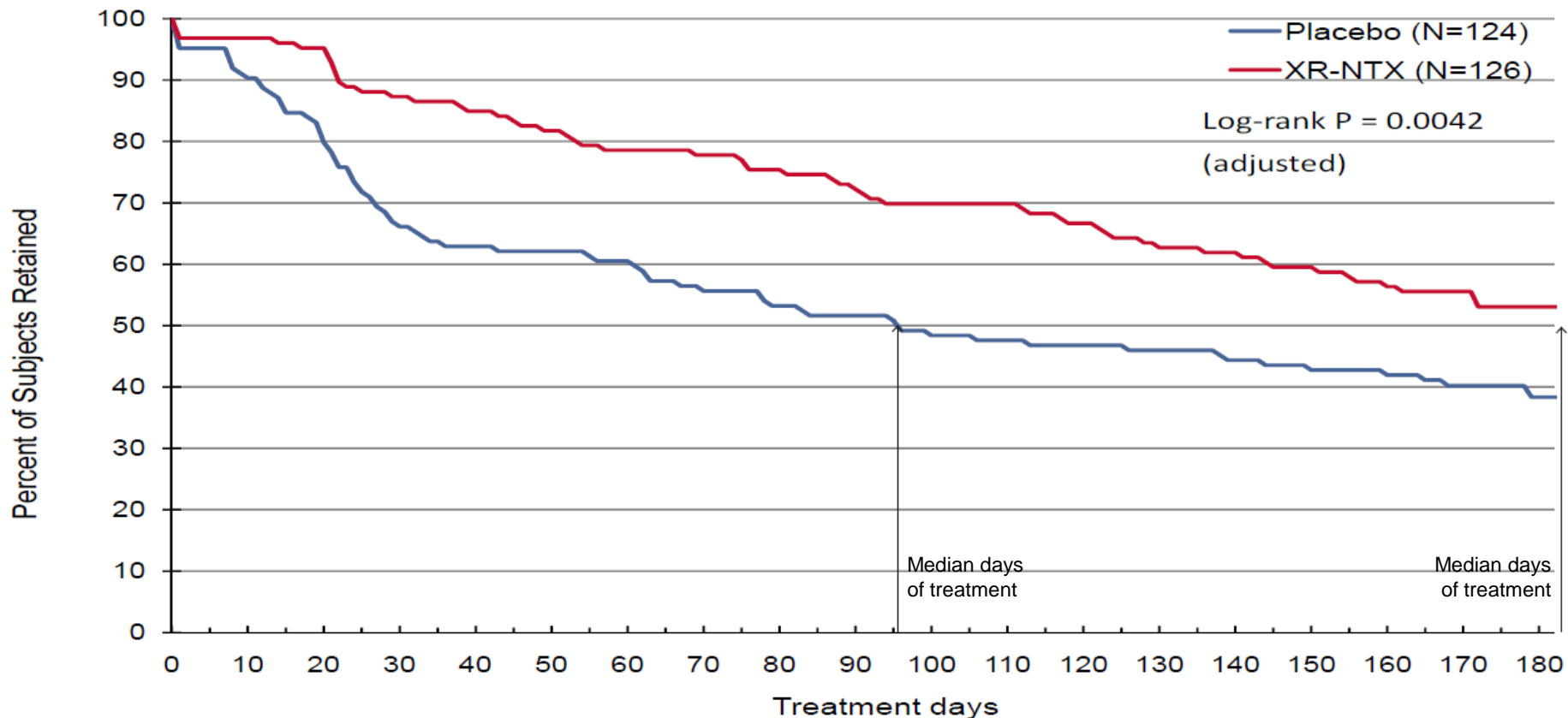


Adjusted P-value based on generalized estimation equation model assuming normal distribution and autoregressive correlation structure

- Базовый показатель влечения по ВАШ: XR-NTX = 18; Плацебо = 22
- У пациентов группы XR-NTX снижение показателя на 50%. Нет изменений в группе плацебо.



**Эффективность и безопасность инъекционной  
формы налтрексона замедленного  
высвобождения (XR-NTX)  
для лечения опиоидной зависимости**



**Медиана удержания в программе (дни лечения) была значительно больше у больных группы XR-NTX vs. плацебо: >168 дней vs. 96 дней (P=0.0042, log-rank test, adjusted for multiplicity)**



ELSEVIER

Journal of Substance Abuse Treatment 26 (2004) 285–294

Regular article

## Naltrexone for heroin dependence treatment in Russia

Evgeny M. Krupitsky, M.D., Ph.D.<sup>a</sup>, Edwin E. Zvartau, M.D., Ph.D.<sup>a</sup>,  
Dimitry V. Masalov, M.D.<sup>a</sup>, Marina V. Tsoi, M.D.<sup>a</sup>, Andrey V. Zakharenko,  
Valentina Y. Egorova, M.D.<sup>a</sup>, Tatyana Y. Didenko, M.D.<sup>a</sup>, Tatiana V. Zakharenko,  
Eva B. Ivanova, M.D., Ph.D.<sup>a</sup>, Anton Y. Bespalov, M.D., Ph.D.<sup>a</sup>,  
Nikolai G. Neznanov, M.D., Ph.D.<sup>a</sup>, Alexandr Y. Grinchenko, M.D., Ph.D.<sup>a</sup>,  
Charles P. O'Brien, M.D.<sup>b</sup>, George E. Woody, M.D., Ph.D.<sup>a</sup>

<sup>a</sup>St. Petersburg Scientific Research Center of Addictions and Psychopharmacology, affiliated with St. Petersburg State Pavlov Medical University.

<sup>b</sup>University of Pennsylvania, Department of Psychiatry and Veterans Affairs Medical Center

Received 13 July 2003; received in revised form 4 December 2003; accepted 13 July 2003

Journal of  
Substance  
Abuse  
Treatment

Curr Psychiatry Rep (2010) 12:448–453

DOI 10.1007/s11920-010-0135-5

## Use of Naltrexone to Treat Opioid Addiction in a Country in Which Methadone and Buprenorphine Are Not Available

Evgeny Krupitsky · Edwin Zvartau · George Woody

ORIGINAL ARTICLE

## Randomized Trial of Long-Acting Sustained-Release Naltrexone Implant vs Oral Naltrexone or Placebo for Preventing Relapse to Opioid Dependence

Evgeny M. Krupitsky, MD, PhD, DMedSci; Elena Blokhina, MD, PhD; Edwin E. Zvartau, MD, PhD; Marina V. Tsoi, MD, PhD; Natalia Bushara, MD, PhD; Andrey V. Zakharenko, MD, PhD; Arina Tyurina, MD, PhD; Anton Y. Bespalov, MD, PhD; Nikolai G. Neznanov, MD, PhD; Alexandr Y. Grinchenko, MD, PhD; Charles P. O'Brien, MD, PhD; George E. Woody, MD, PhD

*Arch Gen Psychiatry.* 2012;69(9):973-981

## Long-acting depot formulations of naltrexone for heroin dependence: a review

Evgeny M. Krupitsky<sup>a,b</sup> and Elena A. Blokhina<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Laboratory of Clinical Psychopharmacology of Addictions, Valdman Institute of Pharmacology, St Petersburg State Pavlov Medical University and

<sup>b</sup>Department of Addictions, St Petersburg Bekhterev Research Psychoneurological Institute, St Petersburg, Russia

### Purpose of review

The major problem with the oral formulation of naltrexone for heroin dependence is poor compliance (adherence). Long-acting sustained release formulations of naltrexone (implantable and injectable) might help to improve compliance and thus increase the

The PI+ON vs PI+OP comparison showed a nonsignificant trend favoring the PI+ON group ( $P = .07$ ). Counting missing test results as positive, the proportion of urine screening tests yielding negative results for opiates was 63.6% (95% CI, 60%–66%) for the NI+OP group; 42.7% (40%–45%) for the PI+ON group; and 34.1% (32%–37%) for the PI+OP group ( $P < .001$ , Fisher exact test, compared with the NI+OP group). Twelve wound infections occurred among 244 implantations (4.9%) in the NI+OP group, 2 among 181 (1.1%) in the PI+ON group.

**W** **Injectable extended-release naltrexone for opioid dependence: a double-blind, placebo-controlled, multicentre randomised trial**  
*Lancet* 2011; 377: 1506–13

Evgeny Krupitsky, Edward V Nunes, Walter Ling, Ari Illeperuma, David R Gastfriend, Bernard L Silverman

## Старая редакция

## Новая редакция

### Показания

Препарат показан для лечения алкогольной зависимости у пациентов, способных воздержаться от приема алкоголя перед началом лечения. Пациенты не должны активно потреблять алкоголь в начале лечения Вивитролом. Лечение препаратом должно быть частью соответствующей программы устранения алкогольной зависимости, включающей психосоциальную поддержку.

Для предотвращения развития синдрома острой отмены у пациентов с опиоидной зависимостью и предупреждения обострения уже существующего пациенты должны прекратить прием

### Показания

1. Препарат показан для лечения алкогольной зависимости у пациентов, способных воздержаться от приема алкоголя перед началом лечения. Пациенты не должны активно потреблять алкоголь в начале лечения Вивитролом. Лечение препаратом должно быть частью соответствующей программы устранения алкогольной зависимости, включающей психосоциальную поддержку.

2. Препарат показан для предотвращения рецидива опиоидной зависимости после опиоидной детоксикации. Пациенты не должны принимать опиоиды в начале лечения препаратом.



## News & Events

[Home](#) > [News & Events](#) > [Newsroom](#) > [Press Announcements](#)

 [Share](#)  [Email this Page](#)  [Print this page](#)  [Change Font Size](#)

### FDA NEWS RELEASE

**For Immediate Release:** Oct. 12, 2010

**Media Inquiries:** Shelly Burgess, 301-796-4651, [shelly.burgess@fda.hhs.gov](mailto:shelly.burgess@fda.hhs.gov)

**Consumer Inquiries:** 888-INFO-FDA

#### FDA approves injectable drug to treat opioid-dependent patients

The U.S. Food and Drug Administration today approved Vivitrol to treat and prevent relapse after patients with opioid dependence have undergone detoxification treatment.

Vivitrol is an extended-release formulation of naltrexone administered by intramuscular injection once a month. Naltrexone works to block opioid receptors in the brain. It blocks the effects of drugs like morphine, heroin, and other opioids. It was approved to treat alcohol dependence in 2006.

"Addiction is a serious problem in this country, and can have devastating effects on individuals who are drug-dependent, and on their family members and society," said Janet Woodcock, M.D., director of FDA's Center for Drug Evaluation and Research. "This drug approval represents a significant advancement in addiction treatment."

The safety and efficacy of Vivitrol were studied for six months, comparing Vivitrol treatment to placebo treatment in patients who had completed detoxification and who were no longer physically dependent on opioids. Patients treated with Vivitrol were more likely to stay in treatment and to refrain from using illicit drugs. Thirty-six percent of the Vivitrol-treated patients were able to stay in treatment for the full six months without using drugs, compared with 23 percent in the placebo group.

Patients must not have any opioids in their system when they start taking Vivitrol; otherwise, they may experience withdrawal symptoms from the opioids. Also, patients may be more sensitive to opioids while taking Vivitrol at the time their next scheduled dose is due. If they miss a dose or after treatment with Vivitrol has ended, patients can accidentally overdose if they restart opioid use.

Side effects experienced by those using Vivitrol included nausea, tiredness, headache, dizziness, vomiting, decreased appetite, painful joints, and muscle cramps. Other serious side effects included reactions at the site of the injection, which can be severe and may require surgical intervention, liver damage, allergic reactions such as hives, rashes, swelling of the face, pneumonia, depressed mood, suicide, suicidal thoughts, and suicidal behavior.

Vivitrol should be administered only by a health care provider as an intramuscular injection, using special administration needles that are provided with the product. Vivitrol should not be injected using any other needle. The recommended dosing regimen is once a month.

Consumers and health care professionals are encouraged to report adverse events to the FDA's MedWatch program at 800-FDA-1088 or online at [www.fda.gov/medwatch/how.htm](http://www.fda.gov/medwatch/how.htm).

Vivitrol is manufactured by Alkermes, Inc.

For more information:

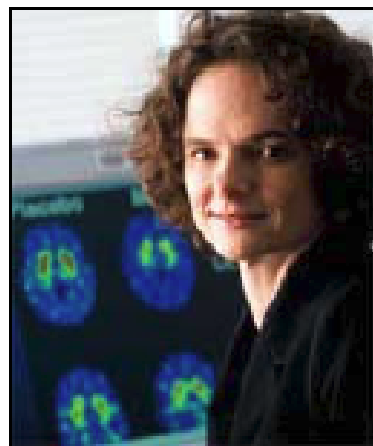
• [Drugs@FDA](mailto:Drugs@FDA)

[NIDA Home](#) > [Important Treatment Advances for Addiction to Heroin and other Opiates](#)

## Message from the Director on Important Treatment Advances for Addiction to Heroin and other Opiates

Heroin addiction afflicts an estimated 810,000 people in this country, the great majority of who do not either seek or receive treatment. Further, in 2008 1.85 million people in the U.S. met the diagnostic criteria for abuse or dependence on opioid pain relievers, such as Oxycontin and Vicodin (NSDUH, 2009). In fact, opioid abuse (including heroin) is a worldwide problem, with between 12.8 and 21.9 million people abusing opiates in the past year (UNODC, 2010). Two recent developments in the treatment of opioid addiction herald important advances for addressing this worldwide epidemic.

First, the U.S. Food and Drug Administration (FDA) today announced its approval of Vivitrol®



*Nora D. Volkow, M.D.,  
Director, NIDA*

(<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm229109.htm>) for the treatment of opioid addiction. Vivitrol is an extended release formulation of naltrexone, an opioid receptor antagonist. Double-blind, placebo controlled clinical trials have shown Vivitrol to be effective in preventing not only relapse to drug use

NEED A TREATMENT REFERRAL?

**1-800-662-HELP**

[findtreatment.samhsa.gov](http://findtreatment.samhsa.gov)

**How to Order Free  
Publications**

- [NIDA DrugPubs -  
Online Ordering](#)

**Additional Resources:**

- [NIDA Addiction  
Science and Clinical  
Practice](#) - a peer-  
reviewed journal
- [NIDA Notes](#)

# Борис Васильевич фон Анреп (1883-1969)



**From  
studio to  
community**





**Мозаика Б.В.Анрепа  
в часовне  
Вестминстерского  
Собора (1965)**



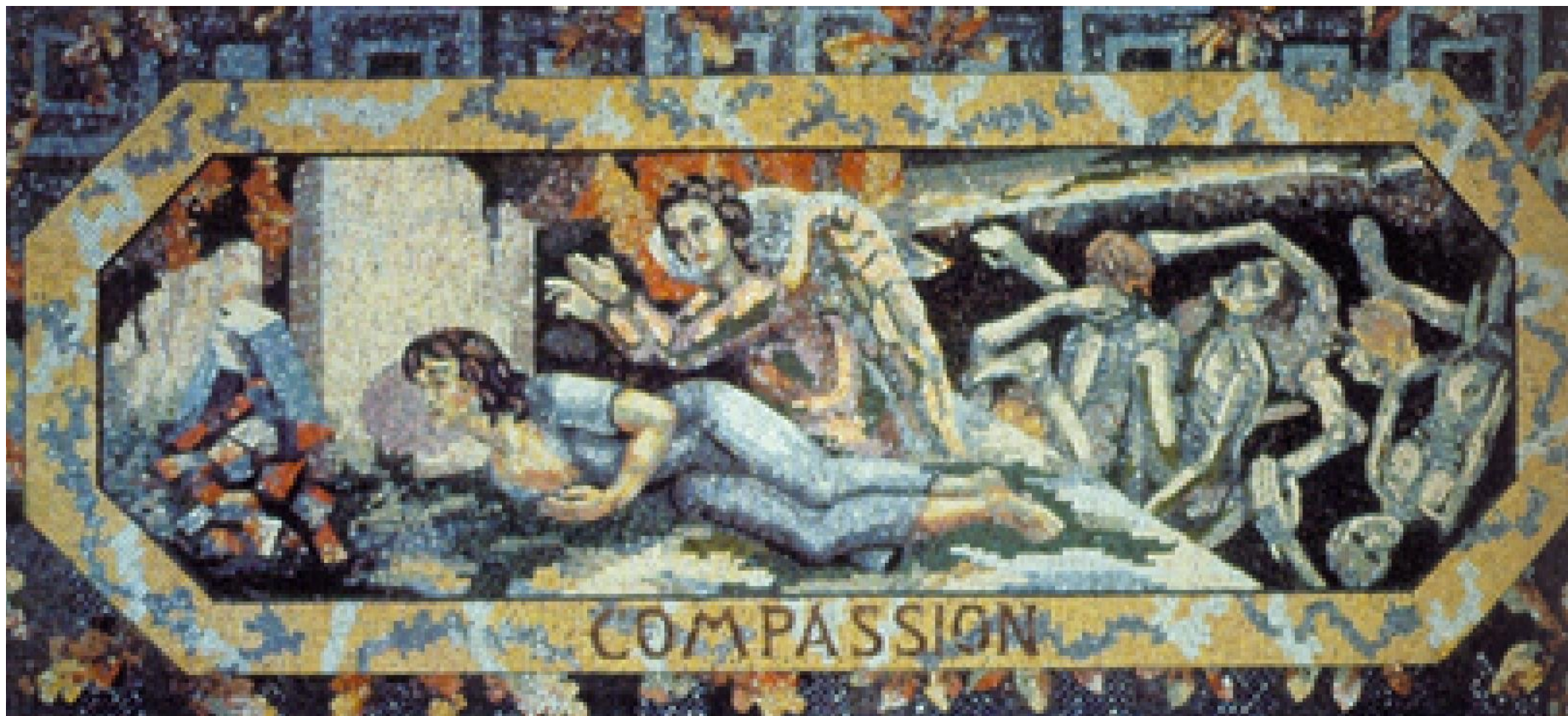




Лондон. Банк Англии.

Деталь мозаичного пола – портрет председателя банка Монтегю  
Нормана в образе двуликого Януса. 1931



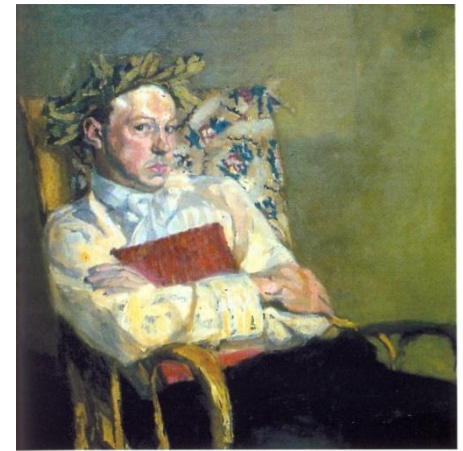


Лондон. Национальная галерея.

Напольная мозаика из серии «Современные добродетели».

**Аллегория «Сострадание», прообразом которой послужил облик А.Ахматовой**

*Пьер Руа. Портрет Бориса Анрепа в лавровом венке. 1910*



## Акrostих А.А.Ахматовой «Песенка»



*Натан Альтман  
Портрет Ахматовой, 1915*

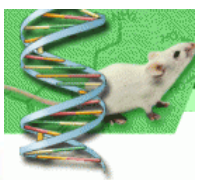
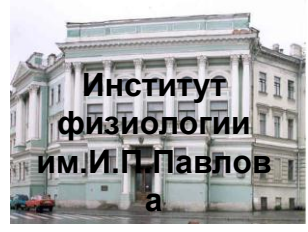
**Б**ывало, я с утра молчу,  
**О** том, что сон мне пел.  
**Р**умяной розе и лучу,  
**И** мне — один удел.  
**С** покатых гор ползут снега,  
**А** я белей, чем снег,  
**Н**о сладко снятся берега  
**Р**азливных мутных рек.  
**Е**ловой рощи свежий шум  
**П**окойнее рассветных дум.



# Трансляционные исследования в фармакологии

**Двадцатилетний опыт  
трансляционных исследований  
Института фармакологии:  
основные уроки**





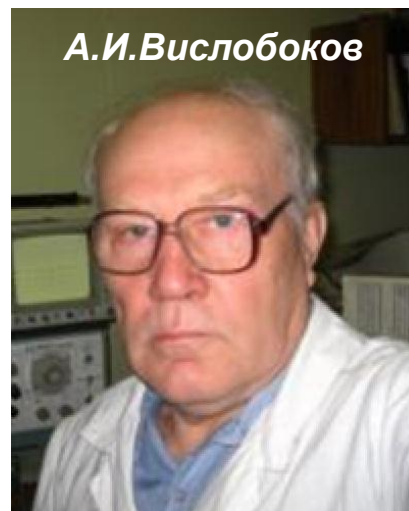
# «Докторский корпус» Института фармакологии



*А.Я.Гриненко*



*А.Ю.Беспалов*



*А.И.Вислобоков*



*В.А.Цырлин*



*С.С.Пантелеев*



*О.А.Любашина*



*Е.М.Крупицкий*



*А.В.Амелин*



# Руководители лабораторий и отделов



***Е.В.Вербицкая***



***Н.П.Алексеева***



***Т.Л.Галанкин***



***К.Н.Мельников***



***И.В.Белозерцева***



***А.Ю.Соколов***



***О.А.Драволлина***



***Е.М.Крупицкий***



***А.И.Вислюбов***



# Сотрудники лабораторий и кафедр Института





**Главный урок:  
трансляционная медицина – неразрывная  
часть единой медицинской науки**



Луи Пастер

**Нет прикладных наук,  
есть только наука и  
ее приложения,  
связанные вместе  
как плод и дерево,  
которое его рождает**

# ***Спасибо***



# ***за внимание!***