

Поиск генетических предикторов ответа на фармакотерапию налтрексоном при синдроме зависимости от опиоидов

Блохина Е.А.¹, Крупицкий Е.М.^{1,3,4}, Кибитов А.О.^{2,3,4}, Палаткин В.Я.¹, Ярославцева Т.С.¹, Вербицкая Е.В.¹, Звартау Э.Э.¹

¹ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург

²ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва

³ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург

⁴Российский национальный консорциум по психиатрической генетике

Резюме. Целью исследования являлась оценка влияния полиморфных вариантов генов опиоидной и дофаминовой систем на эффективность противорецидивной терапии опиоидной наркомании имплантируемой и пероральной лекарственными формами налтрексона. В анализ были включены данные 540 больных опиоидной наркоманией принявших участие в исследованиях эффективности: 1) имплантируемой и пероральной лекарственной формой налтрексона (n=306); 2) сочетанного применения пероральной формы налтрексона и гуанфацина (n=234). Генотипирование больных проводили по следующим вариантам полиморфизма генов: опиоидных рецепторов типов мю (OPRM1) и каппа (OPRK1), фермента катехол-орто-метил-трансферазы (COMT), дофаминовых рецепторов 2 (DRD2) и 4 (DRD4) подтипов, фермента дофамин-бета-гидроксилазы (DBH), белка — трансмембранного переносчика дофамина (SLC6A3, DAT1). Вне зависимости от вида противорецидивной терапии ряд полиморфных вариантов повышает риск рецидива зависимости: аллель L (2 повтора по 120 н.п.) DRD4120bp (p=0,05; OR(95% ДИ) = 3.3(1.1 — 10.1); аллель C DRD2NcoI (p=0,051 OR(95% ДИ) = 2,86 (1,09 — 7,52); генотип 9.9 DATVNTR40bp (p=0,04; RR(95%CI) = 1,4(1,3 — 1,5)); напротив, варианты гаплотипа (CC+CT)-(TT)) по генам (OPRK1- DRD2NcoI) повышают вероятность завершения программы лечения (p=0,004; OR(95% ДИ) = 7.4 (1.8 — 30.4)), анализ выживаемости Каплана-Мейера, p=0,016). Выявлен эффект аллеля T (2 повтора по 120 bp) локуса DRD4 521: носители аллеля T (генотипы TT и CT) имели достоверно больший шанс завершения лечения зависимости по сравнению с гомозиготами CC (p=0,039; ТКФ Отношение шансов OR(95%CI) = 3.7 (1.1 — 12.7). Имплантат налтрексона является высокоэффективным препаратом для лечения опиоидной наркомании, превосходящим по эффективности пероральный налтрексон, комбинацию перорального налтрексона с гуанфацином и плацебо. Показано совместное влияние генов дофаминовой и опиоидной систем на эффективность стабилизации ремиссии у больных опиоидной наркоманией. По результатам генотипирования возможно выявление высокорезистентных к терапии пациентов, что может повысить эффективность лечения.

Ключевые слова: зависимость от опиоидов, налтрексон, фармакогенетика, полиморфизм генов, дофамон.

Exploring genetic predictors of naltrexone treatment response in opioid use disorder

Blokhina E.A.¹, Krupitsky E.M.^{1,3}, Kibitov A.O.^{2,3}, Palatkin V.Ya.¹, Yaroslavtseva T.S.¹, Verbitskaya E.V.¹, Zvartau E.E.¹

¹Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Russia

²Serbsky Federal Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology, Russia

³Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Russia

Summary. Purpose: The present study was aimed to evaluate the effect of the opioid receptors genes and dopamine system genes polymorphisms on the treatment outcomes of opioid dependence with implantable and oral naltrexone in randomized double blinded double dummy placebo controlled clinical trial. Methods: 306 patients with opioid dependence were randomized in 3 treatment groups (102 ss in each). The first group received implantation of 1000 mg naltrexone every 2 months during the 6 months period + oral naltrexone placebo; the second group — placebo implant every 2 months + oral naltrexone (50mg/day), and the third group — placebo implant + oral naltrexone placebo. All enrolled participants provided blood sample at baseline for genetic analysis of polymorphisms in following genes: mu-opioid receptor (OPRM1), kappa-opioid receptor (OPRK1), catechol-O-methyltransferase (COMT), dopamine receptors types 2 (DRD2) and 4 (DRD4), dopamine-beta-hydroxylase, and dopamine transporter (DAT1). Results: Regardless of provided treatment several polymorphisms of tested genes were associated with high risk of relapse: allele L (2R) DRD4 120bp (p=0.05; OR(95% CI)=3.3(1.1-10.1)); allele C DRD2 NcoI (p=0.051 OR(95% CI) = 2,86 (1,09 — 7,52); genotype 9.9 DAT VNTR40bp (p=0,04; RR(95% CI) = 1,4(1,3 — 1,5)); on the contrary variants of polymorphisms (CC+CT)-(TT) of genes (OPRK1- DRD2NcoI) increased the chance to complete the treatment program (p=0,004; OR(95% CI) = 7.4 (1.8 — 30.4)), Kaplan-Meier survival analysis, p=0,016). The probability of completing treatment program by carriers of all these above mentioned variants of polymorphisms (OPRK1-

DRD2Ncol) was higher for oral naltrexone group ($p=0.016$), lower for double placebo group ($p=0.015$), but did not influence treatment outcomes in naltrexone-implant group. Conclusion: Naltrexone-implant is an effective medication for treatment of opioid dependence and its effectiveness exceeds oral naltrexone and placebo. The study showed joint influence of opioid receptor genes and genes of dopaminergic system on the treatment outcomes of opioid dependence. Genetic analysis is useful for determining potential responders to naltrexone treatment of opioid dependence.

Keywords: opiate dependence, naltrexone, pharmacogenetics, gene polymorphism, dopamine.

Введение: Налтрексон является конкурентным антагонистом мю-опиоидных рецепторов, который блокирует действие экзогенных опиоидов. Эффект одной таблетки (50 мг) длится от 24 до 36 часов, причем даже при длительном использовании данного препарата не развивается толерантность к его блокирующему действию [2]. Энтеральная лекарственная форма налтрексона является достаточно эффективным средством для стабилизации ремиссий при синдроме зависимости от опиоидов только при условии контроля приверженности терапии (комплаенса) родственниками больного [3,5,6], однако это далеко не всегда возможно, и, в общем случае, низкий комплаенс существенно ограничивает эффективность лечения.

Для улучшения результатов лечения синдрома зависимости от опиоидов перспективным может быть персонализация фармакотерапии и, в частности, выбор лекарственного препарата с учетом генетических особенностей больного. При изучении фармакогенетики налтрексона основное внимание было уделено вариантам генов мю-опиоидных рецепторов (OPRM1). David Oslin и коллеги [7] получили результаты, свидетельствующие о том, что аллель Asp40 гена Asn40Asp, кодирующего полиморфизм A118G является предиктором плохого ответа на терапию у больных с синдромом зависимости от алкоголя, получающих налтрексон по сравнению с группой плацебо.

Единственное исследование, направленное на изучение фармакогенетики налтрексона при опиоидной зависимости было проведено Al-Eitan и соавторами [1]. Целью данного исследования был поиск полиморфизмов гена OPRM1 влияющих на ответ на терапию пероральным налтрексоном. Были обнаружены статистически значимые различия в распределении пациентов по генотипу в подгруппах с хорошим, умеренным и плохим ответом на терапию. Наиболее выраженные различия по распределению были выявлены в отношении двух генотипов rs6912029 [G-172T] и rs12205732 [G-1510A] ($P=0.05$, точный тест Фишера). Таким образом, впервые была показана ассоциация между полиморфизмом гена OPRM1 G-172T и G-1510A и ответом на лечение при синдроме зависимости от опиоидов. Данные генотипы чаще встречались у больных нон-респондеров в отношении терапии налтрексоном. Тем не менее, существующие на сегодняшний день данные не позволяют ответить на вопрос, возможно ли использование генетического подхода для улучшения результатов лечения больных с опиоидной зависимостью налтрексоном [8].

Цель: Целью исследования являлась оценка влияния полиморфных вариантов генов опиоидной и дофаминовой нейромедиаторных систем на эффективность противорецидивной терапии опиоидной зависимости имплантируемой и энтеральной лекарственными формами налтрексона.

Методы: Было проведено двойное слепое рандомизированное с двойной маскировкой 6-месячное клиническое исследование, в котором больные с синдромом зависимости от опиоидов получали фармакотерапию в соответствии с исследуемой группой: 1) имплантация 1000 мг налтрексона 1 раз в 2 месяца + перорально плацебо налтрексона (НИ+ОП), 2) имплантация плацебо 1 раз в 2 месяца + перорально налтрексон (ПИ+ОН), или 3) имплантация плацебо 1 раз в 2 месяца + перорально плацебо налтрексона (ПИ+ОП). На протяжении 6-месячного периода больные должны были приходить в клинику 1 раз в 2 недели для получения фармакотерапии, психологического консультирования, контроля мочи на наркотики, контроля приема пероральных лекарственных форм по рибофлавинову в моче, регистрации побочных эффектов и проведения психометрических оценок [4].

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). Генотипирование больных проводили по следующим вариантам полиморфизма генов: опиоидных рецепторов типов мю (OPRM1) и каппа (OPRK1), фермента катехол-орто-метил-трансферазы (COMT), дофаминовых рецепторов 2 (DRD2) и 4 (DRD4) подтипов, фермента дофамин-бета-гидроксилазы (DBH), белка- трансмембранного переносчика дофамина (SLC6A3, DAT1).

Анализ данных проводился с помощью статистического пакета SAS 9.3. Для оценки значимости различий количественных показателей (демографические и основные клинические показатели) использовали дисперсионный анализ (ANOVA) с критерием Тьюки для множественных апостериорных сравнений. Для проведения генетического анализа не зависимо от группы терапии по исходам клинического исследования были выделены две подгруппы больных: группа «Рецидив» — больные, у которых в ходе исследования произошел рецидив зависимости и группа «Завершившие» — больные, которые закончили исследование (программу лечения) без рецидива. Связь исходов и отдельных полиморфных вариантов ге-

нов оценивалась как по группам терапии, так и не зависимо от них.

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-ранкового критерия и критерия Вилкоксона.

Результаты: Был выявлен ряд полиморфных вариантов, у больных носителей которых выше риск рецидива опиоидной зависимости не зависимо от вида фармакотерапии. Это, в частности, носители аллеля L (2 повтора по 120 н.п.) гена дофамина рецептора 4 типа DRD4120bp ($p=0,05$; OR(95% ДИ) = 3.3(1.1 — 10.1); носители аллеля C гена дофамина рецептора 2 типа DRD2NcoI ($p=0,051$ OR(95% ДИ)=2,86 (1,09–7,52); генотипа 9.9 гена белка- трансмембранного переносчика дофамина DATVNTR40bp ($p=0,04$; OR (95% ДИ) = 1,4 (1,3 — 1,5)). Напротив, сочетания генетических вариантов по генам каппа-опиоидного рецептора OPRK1 и дофамина рецептора 2 типа DRD2NcoI (варианты гаплотипа (CC+CT)-(TT)) повышают вероятность завершения программы лечения ($p=0,004$; OR (95% ДИ) = 7.4 (1.8-30.4)), анализ выживаемости Каплана-Мейера, $p=0,016$).

В зависимости от проводимого лечения был выявлен эффект полиморфизмов генов каппа-

опиоидного рецептора OPRK1 и дофамина рецептора 2 типа DRD2NcoI. Так в группе больных, получавших энтеральный налтрексон среди носителей аллеля C (генотипы CC и CT) гена OPRK1, гомозиготы TT по локусу DRD2NcoI имели более высокую вероятность завершения программы лечения по сравнению с носителями аллеля C (CC и CT) ($p=0,016$). В группе плацебо эффект этого сочетания полиморфизмов двух генов на удержание больных в ремиссии был обратным ($p=0,015$) и отсутствовал в группе с имплантатом налтрексона ($p=0,33$).

Выводы: По результатам проведенного исследования можно говорить о совместном влиянии генов дофамина и опиоидной систем на эффективность стабилизации ремиссии налтрексоном у больных с СЗО. Полиморфные варианты генов дофамина нейромедиаторной системы могут определять эффективность терапии опиоидной наркомании налтрексоном не зависимо от лекарственной формы препарата. Применение депо-формы налтрексона позволяет нивелировать генетическое влияние на удержание в программе терапии. По результатам генотипирования возможно прогнозирование ответа больных с опиоидной зависимостью на терапию, а предварительное проведение генотипирования перед назначением препарата может повысить эффективность лечения.

Список литературы / References

1. Al-Eitan L.N., Jaradat S.A., Su S.Y., Tay G.K., Hulse G.K. Mu opioid receptor (OPRM1) as a predictor of treatment outcome in opiate-dependent individuals of Arab descent. *Pharmgenomics Pers Med.* 2012; 5: 99-111. doi: 10.2147/PGPM.S33351.
2. Kleber H., Kosten T., Gaspari J. Non-tolerance to opioid antagonism of naltrexone. *Biological Psychiatry.* 1985; 20: 66-72. doi: 10.1016/0006-3223(85)90136-2
3. Krupitsky E., Zvartau E., Blokhina E., Verbitskaya E., Tsoy M., Wahlgren V., Burakov A., Masalov D., Romanova T.N., Palatkin V., Tyurina A., Yaroslavtseva T., Sinha R., Kosten T.R. Naltrexone with or without guanfacine for preventing relapse to opiate addiction in St.-Petersburg, Russia. *Drug Alcohol Depend.* 2013; 132(3): 674-80. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2013.04.021
4. Krupitsky E., Zvartau E., Blokhina E., Verbitskaya E., Wahlgren V., Tsoy-Podosenin V., Bushara N., Burakov A., Masalov D., Romanova T., Tyurina A., Palatkin V., Slavina T., Pecoraro A., Woody G.E. Randomized trial of long-acting sustained-release naltrexone implant vs oral naltrexone or placebo for preventing relapse to opioid dependence. *Archives General Psychiatry.* 2012, 69(9): 973-981. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2012.1a.
5. Krupitsky E.M., Zvartau E.E., Masalov D.V., Tsoy M.V., Burakov A.M., Egorova V.Y., Didenko T.Y., Romanova T.N., Ivanova E.B., Bepalov A.Y., Verbitskaya E.V., Neznanov N.G., Grinenko A.Y., O'Brien C.P., Woody G.E. Naltrexone for heroin dependence treatment in St. Petersburg, Russia. *J Subst Abuse Treatment.* 2004; 26: 285-294. doi: 10.1016/j.jsat.2004.02.002
6. Krupitsky E.M., Zvartau E.E., Masalov D.V., Tsoy M.V., Burakov A.M., Egorova V.Y., Didenko T.Y., Romanova T.N., Ivanova E.B., Bepalov A.Y., Verbitskaya E.V., Neznanov N.G., Grinenko A.Y., O'Brien C.P., Woody G.E. Naltrexone with or without fluoxetine for preventing relapse to heroin addiction in St. Petersburg, Russia. *J Subst Abuse Treat.* 2006; 31: 319-328. doi: 10.1016/j.jsat.2006.05.005
7. Oslin D.W., Berrettini W., Kranzler H.R., Pettinati H., Gelernter J., Volpicelli J.R., O'Brien C.P. A functional polymorphism of the mu-opioid receptor gene is associated with naltrexone response in alcohol-dependent patients. *Neuropsychopharmacology.* 2003; 28(8): 1546-1552. doi: 10.1038/sj.npp.1300219
8. Pal R., Mendelson J.E., Flower K., Garrison K., Yount G., Coyle J.R., Galloway G.P. Impact of prospectively determined A118G polymorphism on treatment response to injectable naltrexone among methamphetamine-dependent patients: an open-label, pilot study. *J Addict Med.* 2015; 9(2): 130-135. doi: 10.1097/ADM.000000000000107

Сведения об авторах

Блохина Елена Андреевна — к.м.н., вед.н.с. лаборатории клинической фармакологии аддиктивных состояний Института фармакологии им. А.В.Вальдмана, ПСПбГМУ им. И.П.Павлова, С.-Петербург, e-mail: blokhinaelena@gmail.com

Крупницкий Евгений Михайлович — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, руководитель отдела наркологии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, С.-Петербург, зав. лаборатории клинической фармакологии аддиктивных состояний Института фармакологии им. А.В.Вальдмана ПСПбГМУ им. И.П.Павлова Минздрава России, С.-Петербург; зам. директора по научной работе, руководитель отделения лечения больных алкоголизмом ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, С.-Петербург, e-mail: krueator@gmail.com

Кибитов Александр Олегович — д.м.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики, ФГБУ «ФМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, в.н.с. отделения эндокринологической психиатрии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, С.-Петербург, e-mail: druggen@mail.ru

Палаткин Владимир Яковлевич — м.н.с. лаборатории клинической фармакологии аддиктивных состояний Института фармакологии им. А.В.Вальдмана ПСПбГМУ им. И.П.Павлова, С.-Петербург, e-mail: vladimir-palatkin@yandex.ru

Ярославцева Татьяна Сергеевна, — ученый секретарь Института фармакологии им. А.В.Вальдмана ПСПбГМУ им. И.П.Павлова, С.-Петербург, e-mail: tatianayaroslavtseva@gmail.com

Вербицкая Елена Владимировна — к.б.н., доцент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ПСПбГМУ им. И.П.Павлова, С.-Петербург, e-mail: Elena.Verbitskaya@gmail.com

Звартау Эдвин Эдуардович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии, директор Института фармакологии имени А.В. Вальдмана, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, e-mail: zvartau@gmail.com