

ВЛИЯНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОЛОНГИРОВАННЫХ ФОРМ НАЛТРЕКСОНА У ПАЦИЕНТОВ С ЗАВИСИМОСТЬЮ ОТ АЛКОГОЛЯ

Мирошкин Сергей Сергеевич

врач психиатр-нарколог МНПЦ наркологии ДЗМ.

Научный руководитель:

Е. А. Брюн, доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой наркологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Научный консультант:

Д. А. Сычев, доктор медицинских наук, профессор РАН, член-корреспондент РАН,
заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Российская медицинская академия последипломного образования МЗРФ, Российская Федерация, 125993,
г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.

Московский научно-практический центр наркологии Департамента здравоохранения города Москвы, 109390,
г. Москва, ул. Люблинская, д. 37/1.

Автор для корреспонденции: Мирошкин Сергей Сергеевич; email: sergey.miroshkin.90@mail.ru

Актуальность

В настоящее время алкогольная зависимость остаётся одной из наиболее острых социально-значимых проблем, что связано с масштабами распространённости злоупотребления алкоголем в России. Как следствие, усовершенствование существующих и поиск новых методов поддержания трезвости остаются в высшей степени актуальными.

В ранее проведенных исследованиях установлена более высокая клиническая эффективность действия налтрексона при лечении алкогольной зависимости у лиц с определенными генетическими особенностями. На эффективность терапии налтрексоном значительное влияние оказывает генетический полиморфизм **OPRM1**. У пациентов, являющихся гомозиготными носителями мутантного генотипа **GG**, более выражен терапевтический ответ на терапию налтрексоном, пролонгировано время ремиссии и реже частота рецидивов. Недостаточно исследованы фармакогенетические аспекты применения пролонгированной формы налтрексона у носителей функциональных полиморфизмов генов **OPRK1(rs997917)** и **OPRD1(rs4654327)** опиоидных рецепторов, а также сочетания полиморфизмов двух систем - дофаминовой (**DAT1 VNTR** гена трансмембранного переносчика дофамина) и опиоидной (**OPRM1 A118G**), на эффективность терапии налтрексоном у пациентов с алкогольной зависимостью. Противоречивости результатов исследований, посвященных влиянию генетических факторов на эффективность применения налтрексона для лечения алкогольной зависимости, ограничивает использование генетического тестирования в практической медицине, что и диктует необходимость пополнения доказательной базы.

Цель исследования

Изучить частоту распределения генотипов по полиморфным маркерам генов **OPRM1(rs1799971)**, **OPRK1(rs997917)** и **OPRD1(rs4654327)**, кодирующих синтез опиоидных рецепторов, а также **SLC6A3 (DAT1-VNTR)**, кодирующего синтез трансмембранного переносчика дофамина у пациентов, страдающих алкогольной зависимостью.

Оценить влияние полиморфизмов **OPRM1 (rs1799971)**, **OPRK1(rs997917)**, **OPRD1(rs4654327)** и **SLC6A3 (DAT1-VNTR)** на эффективность и безопасность применения пролонгированной формы налтрексона у пациентов, страдающих алкогольной зависимостью.

Материалы и Методы

В исследование вошли 100 пациентов с подтвержденным диагнозом F 10.212 «Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя. Синдром зависимости средней стадии. Воздержание в условиях, исключающих употребление психоактивных веществ», подписавшие информированное согласие на участие в исследовании и добровольное согласие на обработку персональных данных. Пациенты находились на лечении в государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Московский научно-практический центр наркологии Департамента здравоохранения города Москвы» в период с мая 2017 по май 2018. Курс лечения заканчивался введением первой инъекции пролонгированной формы налтрексона в дозе 380 мг. Перед последующими инъекциями, проводился контроль лабораторных маркеров на фоне терапии - АСТ, АЛТ, ГГТ, CDT (для контроля соблюдения режима трезвости), регистрация побочных эффектов и тестирование по психометрическим шкалам проводились ежемесячно, в течение 6 месяцев в дневном стационаре.

Выраженность влечения к алкоголю оценивалась с помощью шкал: Шкала патологического влечения к алкоголю Альтшулера В.Б. и Пенсильванской шкалы влечения к алкоголю, исходно в стационаре, и на фоне терапии налтрексоном (ретестовая надежность) на 30, 60, 90, 120, 150 дни лечения, динамика характеризовалась разницей в итоговых баллах.

Генотипирование проведено на базе лаборатории МНПЦ Наркологии отдела исследований молекулярных и генетических факторов болезней зависимости. Было проведено генотипирование по локусам **DAT1 (VNTR-40bp)**, **OPRM1 (rs1799971)**, **OPRK1 (rs997917)** и **OPRD1 (rs4654327)**. Выделение геномной ДНК из венозной крови (собранной у пациентов в пробирки IMPROVE с ЭДТА-К3) проводилось набором реагентов "М-сорб". ПЦР исследование проведено на ДНК-Амплификаторе Mastercycler nexus gradient, Eppendorf. Для рестрикции были использованы рестриктазы DseDI (**OPRM1**), EcoRV (**OPRK1**) и FauI (**OPRD1**) (2 ед/реакцию). Анализ длин рестриктных (**OPRM1**, **OPRK1**, **OPRD1**) и амплифицированных (**DAT**) проводилось методом электрофореза в агарозном геле в присутствии бромистого этидия. Визуализация проводилась с помощью трансиллюминатора Gel doc Xr+.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По данным статической обработки обнаружено статистически значимое различие в длительности пребывания в программе противорецидивной терапии налтрексоном у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру **rs(28363170)** гена **SLC6A3 (DAT1-VNTR)**: (10R/10R) – $3,8 \pm 2,3$ vs (9R/9R) – $1,6 \pm 0,9$, $p=0,049$; (10R/9R- $4,2 \pm 2,1$) vs (9R/9R) – $1,6 \pm 0,9$. Таким образом, пациенты с аллельным вариантом (9R/9R) реже удерживались в противорецидивной программе (график 1).

Выявлено статически значимое различие в количестве алкоголя, необходимого для достижения состояния опьянения на фоне терапии налтрексоном у пациентов с различными генотипами. Так, носителям генотипа **AG** по полиморфному маркеру **OPRM1 (rs1799971)**, необходимо употребить больше алкоголя на фоне терапии налтрексоном для достижения состояния опьянения по сравнению с носителями генотипа **AA** (p -value по результатам сравнительного анализа = 0,008) (график 2).

При оценке влияния полиморфного маркера **OPRD1(rs4654327)** на изменение количества алкоголя необходимого для достижения состояния опьянения выявлено, что носителям **AA** необходимо употребить больше алкоголя на фоне терапии налтрексоном для достижения состояния опьянения по сравнению с носителями генотипа **AG** (p -value по результатам сравнительного анализа = 0,011) (график 3).

Проведена оценка влияния генотипа на длительность запоев при возобновлении употребления алкоголя. У носителей генотипа **CT** по полиморфному маркеру **OPRK1(rs997917)** запои на фоне терапии имели достоверно меньшую продолжительность, чем у носителей генотипа **CC** (p -value по результатам сравнительного анализа = 0,040). Аналогичное наблюдение проведено в отношении полиморфного маркера **OPRM1(rs1799971)** – носители генотипа **AA** имели большую длительность запоев по сравнению с носителями **AG** (p -value по результатам сравнительного анализа = 0,014) (график 4)

График 1

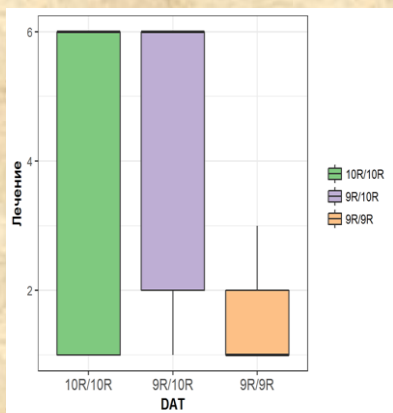


График 2

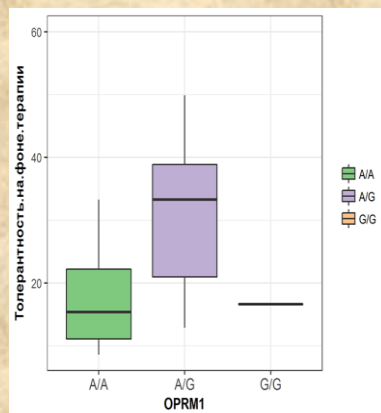


График 3

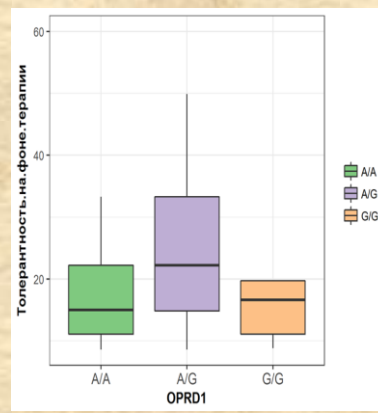
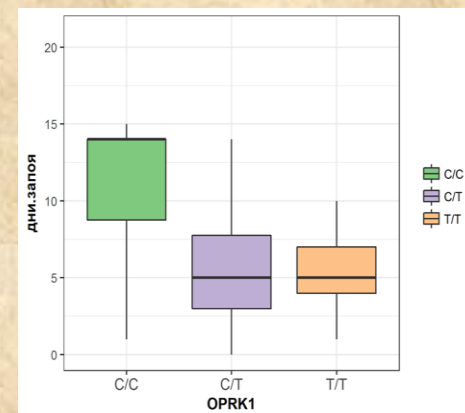


График 4



ВЫВОДЫ

- Доказано влияние полиморфных маркеров генов **OPRM1 (rs1799971)**, **OPRK1(rs997917)**, **OPRD1(rs4654327)** кодирующих опиоидные рецепторы, а также **SLC6A3 (DAT1-VNTR)**, кодирующего синтез трансмембранного переносчика дофамина на эффективность применения пролонгированных форм налтрексона.
- Установлено, что носители генотипа **9R/9R** по полиморфному маркеру **SLC6A3 (DAT1-VNTR)** реже удерживаются в программе противорецидивной терапии налтрексоном по сравнению с носителями генотипов **9R/10R** и **10R/10R**.
- Выявлено, что наличие генотипа **AG** по полиморфному маркеру **OPRD1(rs4654327)** у больных алкоголизмом, получающих налтрексон в качестве терапии снижает выраженность патологического влечения к алкоголю по сравнению с генотипами **AA** и **GG**. У носителей генотипа **AG** по полиморфному маркеру **OPRD1(rs4654327)** выше вероятность возникновения нежелательных явлений в виде тошноты, снижения аппетита.
- Обнаружено влияние генотипа **AG** по полиморфным маркерам **OPRD1(rs4654327)** и **OPRM1 (rs1799971)** на изменение количества алкоголя необходимого для достижения состояния опьянения. Носителям данного генотипа необходимо употребить большее количество алкоголя для достижения состояния опьянения по сравнению с носителями генотипов **AA** и **AG**.
- Установлено, что носители генотипа **CT** по полиморфному маркеру **OPRK1(rs997917)** и носители генотипа **AG** по полиморфному маркеру **OPRM1(rs1799971)** имеют достоверно меньшую продолжительность запоев по сравнению с носителями других генотипов.