

DOI : 10.31363/2313-7053-2019-4-1-118-121

## Вариабельность ответа на фармакотерапию налтрексоном и гуанфацином у пациентов с синдромом зависимости от опиоидов: фармакогенетический аспект

Палаткин В.Я.<sup>1</sup>, Кибитов А.О.<sup>2,3,4</sup>, Крупицкий Е.М.<sup>1,3</sup>, Блохина Е.А.<sup>1</sup>, Бродянский В.М.<sup>2</sup>,  
Вербицкая Е.В.<sup>1</sup>, Звартау Э.Э.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, С.-Петербург

<sup>2</sup> ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва

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

<sup>4</sup> Российский национальный консорциум по психиатрической генетике

**Резюме.** Существует проблема недостаточной эффективности фармакотерапии для стабилизации ремиссии при зависимости от опиоидов. Одним из основных лекарственных средств, применяемых в РФ для стабилизации ремиссии при зависимости от опиоидов, является налтрексон. Однако данный препарат не оказывает влияния на такие симптомы, как импульсивность, влечение к употреблению опиоидов и стресс. Антагонисты алфа-2 адrenoceptorов могут купировать данную симптоматику и, тем самым, повысить эффективность терапии налтрексоном. Фармакогенетический анализ может быть полезен для определения больных, потенциально лучше отвечающих на определенные виды фармакотерапии зависимости от опиоидов. Целью данного исследования являлась оценка вариабельности ответа на фармакотерапию налтрексоном и гуанфацином у пациентов с синдромом зависимости от опиоидов. Данная работа является многоцентровым, рандомизированным, двойным слепым, плацебо контролируемым клиническим исследованием с использованием фармакогенетического подхода. Научно обоснована хорошая переносимость и безопасность комбинации налтрексона и гуанфацина при длительном курсовом лечении для стабилизации ремиссии при синдроме зависимости от опиоидов. Выявлено умеренное стресспротективное и антикревнговое действие гуанфацина в период ранней ремиссии при синдроме зависимости от опиоидов. По результатам генотипирования возможно выявление высококорезистентных к терапии пациентов, а предварительное проведение генотипирования перед назначением вариантов фармакотерапии может повысить эффективность лечения зависимости от опиоидов.

**Ключевые слова:** зависимость от опиоидов, ремиссия, стабилизация ремиссии, налтрексон, гуанфацин, фармакогенетика.

### Variability of response to pharmacotherapy of naltrexone and guanfacin in patients with opioid dependence syndrome: pharmacogenetic aspect

Palatkin V.Ya.<sup>1</sup>, Kibitov A.O.<sup>2,3</sup>, Krupitsky E.M.<sup>1,3</sup>, Blokhina E.A.<sup>1</sup>, Brodyansky V.M.<sup>2</sup>, Verbitskaya E.V.<sup>1</sup>, Zvartau E.E.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Serbsky Federal Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology, Russia

<sup>3</sup> Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Russia

**Summary.** There is a problem of insufficient effectiveness of pharmacotherapy for the relapse prevention in patients with opioid dependence. In Russian Federation naltrexone is a mainly used medication for treatment of opioid addiction. However, it has no effects on stress, craving, and impulsiveness. Alpha-2 adrenoreceptor agonists can reduce the severity of these symptoms and thus might improve effectiveness of naltrexone treatment. Pharmacogenetic analysis is useful for determining potential responders and non-responders to the treatment of opioid dependence. The aim of this study was to evaluate the variability of response to pharmacotherapy of naltrexone and guanfacin in patients with opioid dependence syndrome. This was a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial using a pharmacogenetic approach. The good tolerability and safety of naltrexone and guanfacine combination with long-term course treatment for stabilization of remission of opioid dependence was scientifically substantiated. Was showed a moderate stress-protective and anti-craving effect of guanfacin in the period of early remission with opioid dependence syndrome. Genetic analysis is useful for determining potential responders to the treatment of opioid dependence, genotyping can increase effectiveness of pharmacotherapy.

**Key words:** opioid addiction, remission, remission stabilization, naltrexone, guanfacin, pharmacogenetics

**Введение:** Зависимость от опиоидов является серьезной медицинской и социальной проблемой. Среди пациентов с зависимостью от опиоидов высока смертность, связанная как с соматическими осложнениями заболевания, инфекционными заболеваниями, включая ВИЧ, так и передозировками опиоидов [2].

Затраты на лечение пациентов с зависимостью от опиоидов значительны и являются серьезной долей государственных расходов на здравоохранение [2]. Очевидно, что важнейшим условием снижения затрат на лечение является повышение качества медицинской помощи в наркологических медицинских учреждениях [1] и прежде

всего эффективности стабилизации ремиссии зависимости от опиоидов.

Основным лекарственным средством, применяемым в РФ для стабилизации ремиссии зависимости от опиоидов, является налтрексон — конкурентный антагонист мю-опиоидных рецепторов, блокирующий эйфоригенное действие опиоидов [11]. Однако, налтрексон не влияет на постабстинентные расстройства такие как: депрессия, тревога, ангедония [12] и повышенная стрессорная реактивность [9], которые сопровождаются актуализацию патологического влечения к опиоидам [7], и повышают риск срыва и рецидива заболевания. Поэтому дополнительная фармакотерапия, направленная на снижение влияния этих факторов, в частности, агонистами центральных альфа-2 адренорецепторов, таким как гуанфацин может повысить эффективность стабилизации ремиссии [6].

Недостаточная и избирательная эффективность терапии стабилизации ремиссии при зависимости от опиоидов может быть обусловлена генетическими различиями между пациентами, что может быть предметом фармакогенетического анализа — поиска индивидуальных генетических особенностей, приводящих к существенным различиям в терапевтической эффективности фармакологических препаратов и их комбинации [3].

Актуальность фармакогенетических исследований обусловлена широкими перспективами развития эффективной персонализированной терапии на основе генетического тестирования пациентов, которое активно внедряется в клиническую практику и становится рутинным методом лабораторной диагностики [5].

Кроме того необходимо изучение генов, кодирующих мишень действия налтрексона — опиоидные рецепторы, генетические варианты которых могут влиять на эффективность фармакотерапии болезней зависимости от ПАВ в целом и опиоидной наркомании, в частности [8].

В рамках анализа фармакогенетических аспектов эффективности комбинации препаратов — налтрексона и гуанфацина перспективным может быть изучение полиморфизма гена альфа-2A-адренорецептора (ADRA2A) — фармакологической мишени гуанфацина. Полиморфизм в промоторной области гена альфа-2A-адренорецептора (ADRA2A) может изменять уровень экспрессии гена и имеет связь с импульсивностью, в частности с нарушением внимания и гиперактивностью у подростков [10], что важно в контексте комбинированной терапии опиоидной наркомании.

Выявление влияния генетических вариантов дает возможность персонализации терапевтических подходов на основе фармакогенетической стратификации пациентов с разными уровнями эффективности фармакотерапии [4; 13].

**Цель:** Целью данного исследования являлась оценка вариабельности ответа на фармакотерапию налтрексоном и гуанфацином у пациентов с синдромом зависимости от опиоидов в рамках двойного слепого рандомизированного плацебо

контролируемого исследования с двойной маскировкой.

**Методы:** Исследование было проведено на базе Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени И.П. Павлова (ПСПбГМУ им. И.П. Павлова) и Ленинградского областного наркологического диспансера. Из 345 пациентов, отобранных по результатам прескрининга и согласившихся сдать пробу мочи для определения наличия наркотиков, 40 пациентов не соответствовали критериям включения, а четверо отказались от участия. В исследование был включен 301 пациент, что позволяет рассматривать выборку как репрезентативную в отношении общей популяции пациентов с синдромом зависимости от опиоидов, обращающихся за наркологической помощью. Все пациенты, включенные в исследование, подписали форму информированного согласия, одобренную Этическим комитетом ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. На проведение клинического исследования было получено разрешение Министерства здравоохранения (№322 от 21.08.2006).

Пациенты были рандомизированы в 4 исследуемые группы: 1-я группа получала 6-месячный курс налтрексона перорально (Н) 50 мг/сут и гуанфацина (Г) 1 мг/сут (Н+Г), 2-я группа получала налтрексон + плацебо (Н+П), 3-я группа — плацебо + гуанфацин (НП+Г) и 4-я группа двойное плацебо (НП+П). На протяжении 6-месячного периода пациенты 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 рифоблавному в моче, регистрации побочных эффектов и проведения психометрических оценок. Показателем эффективности терапии было удержание в программе лечения, которая определялась отсутствием пропусков двух и более последовательных визитов в исследовательский центр и отсутствием рецидива опиоидной зависимости.

Генетический анализ проводился в лаборатории молекулярной генетики ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П.Сербского» МЗ РФ и в лаборатории Бэйлорского медицинского колледжа (США). ДНК выделяли фенол-хлороформным методом из венозной крови, взятой из кубитальной вены, в объеме 5 мл. 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). Дизайн олигонуклеотидных праймеров был разработан самостоятельно, синтез праймеров проводился ООО «ДНК-синтез» (Россия). Контроль качества генотипирования проводился путем выборочного случайного анализа 10% проб на секвенаторе GenomeLab GE XP (Beckman Coulter, USA) и уровень ошибок генотипирования не превышал 1%. Пациенты были генотипированы по полиморфным локусам генов: опиоидных рецепто-

ров типов  $\mu$  (OPRM1) и каппа (OPRK1), дофаминовых рецепторов типов 2 (DRD2) и 4 (DRD4), ферментов катехол-орто-метилтрансферазы (COMT) и дофамин-бета-гидроксилазы (DBH), белка-трансмембранного переносчика дофамина (SLC6A3, DAT1) и альфа-2A-адренорецептора (ADRA2A) — фармакологической мишени гуанфацина.

Статистический анализ проводился с использованием пакета статистических программ SPSS (Statistical Package for the Social Sciences SPSS-17) в лаборатории биомедицинской статистики ПСПбГМУ им. Павлова. Надежность и контроль правильности ввода данных был обеспечен системой «двойного ввода». Размер выборки соответствовал мощности 80%, двухсторонней ошибки первого рода  $\alpha=0,025$  и при величине эффекта в 20% или более.

**Результаты:** Независимо от вида терапии ряд генетических вариантов повышают вероятность завершения программы лечения: аллель T полиморфизма DRD4 521(rs1800955) ( $p=0,039$ ; OR(95%ДИ)=3.7(1.1-12.7); лог-ранк критерий:  $p=0,01$ ); аллель C полиморфизма DRD2 C957T (rs 6277) ( $p=0,03$ ; HR=0,6(0,34-0,95).

Независимо от вида терапии ряд генетических вариантов, напротив, повышают риск рецидива: аллель T (rs510769) OPRM1 ( $p=0,053$ ), аллель A полиморфизма OPRM1 (rs1799971, A118G) ( $p=0,056$ ), аллель S (количество повторов менее 7) полиморфизма экзон III 48 bp DRD4 VNTR ( $p=0,001$ ; HR=3.1(ДИ95% 1.57-6.18).

Эффекты, зависящие от вида терапии: 1) только в группе пациентов, получавших налтрексон и гуанфацин (Н+Г), носители генотипа TT локуса DRD4 521(rs1800955) достоверно дольше удерживались в программе терапии, чем остальные пациенты (генотипы CC и CT) (лог-ранк критерий  $P=0,002$ ); 2) в группе двойного плацебо (НП+ГП) носители аллеля T локуса rs510769 OPRM1 имели больший риск рецидива зависимости по сравнению с генотипом CC ( $p=0,016$ ) и носители ал-

леля A локуса OPRM1 (rs1799971, A118G) имели больший риск рецидива по сравнению с генотипом GG ( $p=0,008$ ) (FDR  $P<0,0125$ )

**Выводы:** В данном исследовании была показана вариабельность ответа на фармакотерапию налтрексоном и гуанфацином у пациентов с синдромом зависимости от опиоидов.

Показана роль генов дофаминовой и опиоидной рецепторных систем мозга в эффективности стабилизации ремиссии у больных с зависимостью от опиоидов комбинированной терапией налтрексоном и гуанфацином.

Независимо от варианта комбинированной терапии, полиморфные варианты генов DA системы (дофаминовые рецепторы типов 4 и 2) способствуют удержанию в программе терапии, а полиморфные варианты генов DA системы и опиоидной системы (дофаминовый рецептор типа 4 и  $\mu$ - опиоидного рецептора) увеличивают риск рецидива зависимости от опиоидов.

Генетические варианты локуса DRD4 521(rs1800955) гена дофаминового рецептора типа 4 проявляются только в группе пациентов, получавших активные препараты и связаны с фармакологическими эффектами налтрексона и гуанфацина, применяемых для стабилизации ремиссии при зависимости от опиоидов.

Эффект полиморфизма гена  $\mu$ -опиоидного рецептора, в особенности функционального варианта rs1799971 (A118G), увеличивает риск рецидива зависимости от опиоидов только в группе двойного плацебо, что позволяет предположить связь этого гена с личностными особенностями пациентов (черты личности, темперамент или характер), обуславливающие приверженность терапии.

**Заключение:** По результатам генотипирования возможно выявление высокорезистентных к терапии пациентов, а предварительное проведение генотипирования перед назначением вариантов фармакотерапии может повысить эффективность лечения зависимости от опиоидов налтрексоном.

#### Список литературы/References

1. Винникова М.А., Илларионова Ю.В. Фармакоэкономический анализ в наркологической практике: излишество или необходимость? Вопросы наркологии. 2012;5:78–95. [Vinnikova MA, Illarionova YuV. Pharmacoeconomic analysis in addiction practice: excess or need? Voprosy narkologii. 2012;5:78–95. (In Russ).]
2. Иванец Н.Н., Кшкикина Е.А., Киржанова В.В., Гуртовенко В.М., Павловская Н.И., Ходырев В.А., Клевно В.А., Соломатин Е.М., Лисянский Б.М. Смертность больных наркоманией в российской федерации. Анализ данных федерального статистического наблюдения. Вопросы наркологии. 2008;3:105-118. [Ivanecz NN, Kkshkina EA, Kirzhanova VV, Gurtovenko VM, Pavlovskaya NI, Hodyrev VA, Klevno VA, Solomatini EM, Lisyanskiy BM. Smertnost bolnyx narkomaniy v rossijskoj federacii. Analiz dannyx federalnogo statisticheskogo nablyudeniya. Voprosy narkologii. 2008;3:105-118. (In Russ).]
3. Кибитов А.О. Фармакогенетика болезней зависимости от психоактивных веществ. Наркология. 2015;11:61–74. [Kibitov AO. Pharmacogenetics of substance dependence disorders. Narkologiya. 2015;11:61–74. (In Russ).]
4. Кибитов А.О. Возможности и перспективы фармакогенетических исследований в наркологии: профилактика, терапия, реабилитация. Вопросы наркологии. 2016;3:3–29. [Kibitov AO. Clinical and therapeutic aspects of addiction. Voprosy narkologii. 2016;3:3–29. (In Russ).]
5. Кукек В.Г., Сычев Д.А., Гасанов И.А. Проблемы клинической фармакогенетики на современном этапе. Клиническая медицина. 2007;85(2):58–63. [Kukes VG, Sychev DA, Gasanov IA. Present-day problems of clinical pharmacogenetics. federalnogo statisticheskogo nablyudeniya. Voprosy narkologii. 2008;3:105-118. (In Russ).]

- Klinicheskaya medicina*. 2007;85(2):58–63. (In Russ).]
6. Палаткин В.Я. Эффективность противоречивой терапии синдрома зависимости от опиоидов комбинацией гуанфацина и налтрексона: клинический и фармакогенетический аспекты. *Наркология*. 2017;16(11):35–46. [Palatkin VYa. Effectiveness of relapse prevention therapy of opioid dependence with combination of guanfacine and naltrexone: clinical and pharmacogenetic aspects. *Narkologiya*. 2017;16(11):35–46. (In Russ).]
  7. Цой-Подосенин М.В., Крупицкий Е.М., Вербицкая Е.В., Звартау Э.Э., Элман И. Функционирование «системы награды» у больных с зависимостью от психоактивных веществ. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени ВМ Бехтерева*, 2009;1:83–88. [Tsoy-Podosenin MV, Krupitsky EM, Verbitskaya EV, Zvartau EE, Elman I. Different functioning of reward system in alcoholics, drug addicts, and healthy controls. *Obzrenie psixiatrii i medicinskoj psixologii imeni VM Bextereva*, 2009;1:83–88. (In Russ).]
  8. Bauer I.E., Soares J.C., Nielsen D.A. The role of opioidergic genes in the treatment outcome of drug addiction pharmacotherapy: A systematic review *American Journal on Addictions*. 2015;24(1):15–23.
  9. Hyman S.M., Hong K.I.A., Chaplin T.M., Dabre Z., Comegys A.D., Kimmerling A., Sinha R. A stress-coping profile of opioid dependent individuals entering naltrexone treatment: A comparison with healthy controls. *Psychology of Addictive Behaviors*. 2009;23(4):613–619. <http://dx.doi.org/10.1037/a0017324>
  10. Kiive E., Kurrikoff T., Mäestu J., Harro J. Effect of  $\alpha$ 2A-adrenoceptor C-1291G genotype and mal-treatment on hyperactivity and inattention in adolescents. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2010;34(1):219–224.
  11. Kleber, H. Pharmacologic Treatments for Heroin and Cocaine Dependence. *The American Journal on Addictions*. 2003;12:5–18.
  12. Krupitsky E.M., Zvartau E.E., Blokhina E.A., Verbitskaya E.V., Wahlgren V.Y., Tsoy-Podosenin M.V., Bushara N.M., Burakov A.M., Masalov D.V., Romanova T.N., Tiurina A.A., Palatkin V.Y., Yaroslavl'tseva T.S., Sulimov G.Y., Pecoraro A., Woody G. Anhedonia, depression, anxiety, and craving in opiate dependent patients stabilized on oral naltrexone or an extended release naltrexone implant. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. 2016;42(5):614–620.
  13. Mineur Y. S., Bentham M. P., Zhou W. L., Plantenga M. E., McKee S. A., Picciotto M. R. Antidepressant-like effects of guanfacine and sex-specific differences in effects on c-fos immunoreactivity and paired-pulse ratio in male and female mice. *Psychopharmacology*. 2015;232(19):3539–3549.

#### Сведения об авторах

**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

**Кибитов Александр Олегович** — д.м.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики, ФГБУ «ФМИЦПН 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

**Блохина Елена Андреевна** — к.м.н., в.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

**Бродянский Вадим Маркович** — вед.н.с. лаборатории молекулярной генетики, ФГБУ «ФМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, e-mail: vb2001@ya.ru

**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

**Крупицкий 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, руководитель лаборатории клинической фармакологии аддиктивных состояний Института фармакологии им. А.В.Вальдмана ПСПбГМУ им. И.П.Павлова Минздрава России, С.-Петербург; руководитель Отдела наркологии Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева Минздрава России, С.-Петербург, e-mail: krueuatar@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