

ЭТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ ФАРМАКОГЕНЕТИКИ ПРОТИВОРЕЦИДИВНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ЗАВИСИМОСТИ, ВЫЗВАННЫМ УПОТРЕБЛЕНИЕМ АЛКОГОЛЯ

Е. Г. Лилеева¹ ✉, С. А. Спешилова¹, М. А. Зиновьева^{1,2}

¹ Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия

² Ярославская областная клиническая наркологическая больница, Ярославль, Россия

В настоящее время алкоголем обусловлено 5% общего глобального бремени болезней и травм во всем мире. Потребление алкоголя приводит к смерти и инвалидности в молодом возрасте. Лекарственные препараты, одобренные для лечения синдрома зависимости от алкоголя, включают дисульфирам, налтрексон, цианамид и налмефен. Вариабельность терапевтического эффекта фармакотерапии от пациента к пациенту может быть также связана с генетическими причинами. Изучение системы фармакогенетических маркеров в наркологии будет использовано для предварительного прогноза эффективности и переносимости препаратов в рамках персонализации противорецидивной (поддерживающей) фармакотерапии для поддержания и продления сроков ремиссии у пациентов с синдромом зависимости, вызванным употреблением алкоголя.

Ключевые слова: синдром зависимости, вызванный употреблением алкоголя, противорецидивная терапия, фармакогенетическое тестирование

Вклад авторов: авторами проведен обзор литературных данных по тематике исследования в области фармакогенетических исследований у пациентов с синдромом зависимости, вызванным употреблением алкоголя. Авторы внесли равный вклад в написание статьи.

✉ **Для корреспонденции:** Елена Георгиевна Лилеева
ул. Революционная, д. 5, г. Ярославль, 150000, Россия; elileeva2006@yandex.ru

Статья поступила: 13.10.2023 **Статья принята к печати:** 26.11.2023 **Опубликована онлайн:** 18.12.2023

DOI: 10.24075/medet.2023.032

ETHICAL ISSUES OF PHARMACOGENETICS OF ANTI-RELAPSE THERAPY IN PATIENTS WITH ALCOHOL DEPENDENCE SYNDROME

Lileeva EG¹ ✉, Speshilova SA¹, Zinoveva MA^{1,2}

¹ Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

² Yaroslavl Regional Clinical Narcological Hospital, Yaroslavl, Russia

Alcohol currently contributes to 5% of the overall global burden of diseases and injuries. Alcohol consumption results in death and disability at young age. Medicinal products approved for treatment of alcohol dependence syndrome include disulfiram, Naltrexone, Cyanamid and nalmefene. Variability of a patient-to-patient pharmacotherapy therapeutic effect can also be associated with genetic causes. Examination of the system of pharmacogenetic markers in narcology will be used to provide for preliminary prognosis of effectiveness and tolerance of medicinal products during personalized anti-relapse (supporting) therapy to support and prolong remission in patients with alcohol dependence.

Key words: alcohol dependence syndrome, anti-relapse therapy, pharmacogenetic testing

Author contribution: the authors reviewed literature data on pharmacogenetic research in patients with alcohol dependence syndrome. The authors made an equal contribution to the article.

✉ **Correspondence should be addressed:** Elena G. Lileeva
Revolutsionnaya Str., 5, Yaroslavl, 150000, Russia; elileeva2006@yandex.ru

Received: 13.10.2023 **Accepted:** 26.11.2023 **Published online:** 18.12.2023

DOI: 10.24075/medet.2023.032

Алкоголь — наиболее употребляемое психоактивное вещество в мире, его потребление занимает особое место в перечне ведущих факторов риска популяционного здоровья населения. Алкогольная зависимость остается одной из серьезных проблем, так как основные социальные потери для общества связаны именно с этим заболеванием и его широким распространением [1].

По данным Всемирной организации здравоохранения, в результате вредного употребления алкоголя ежегодно умирают 3,3 млн. человек, и это 5,9% всех случаев смерти. Чрезмерное употребление алкоголя является причиной более чем 200 нарушений здоровья, связанных с болезнями и травмами. Среди людей 20–39 лет примерно 25% всех случаев смерти связаны с употреблением алкоголя.

Основными алкоголь-ассоциированными причинами смерти являются отравление, заболевания печени и сердца, рак и автомобильные аварии. В настоящее

время около 1,38% населения земного шара страдает болезнями, связанными с употреблением алкоголя. По данным ФГБУ «ФМИЦПН им. В. П. Сербского» Минздрава России, в РФ 1,3% населения имеют наркологический диагноз [2].

Высокие цифры заболеваемости наркологической патологией, тяжесть болезни, выраженность медицинских и социальных последствий и часто незначительный эффект стандартной комплексной терапии у пациентов с синдромом зависимости от психоактивных веществ (ПАВ) ставят перед исследователями задачи поиска специфических маркеров различных вариантов течения заболевания, обусловленных разными уровнями биологического (генетического) риска его развития.

Феномен генетического полиморфизма — существование в популяции различных вариантов структуры генов (полиморфных локусов или полиморфизмов) считается генетической основой как индивидуальной

подверженности мультифакториальным и полигенным болезням наследственного предрасположения, так и разнообразия вариантов ответа на фармакологические препараты, в том числе и психоактивные вещества [3]. Вероятность развития зависимости от алкоголя, обусловленная только генетическими причинами, имеет значение для двух параметров:

- профилактики зависимости от алкоголя путем оценки индивидуального генетического риска заболевания;
- терапии и реабилитации: индивидуальный вклад генетических факторов в патогенез заболевания («генетический радикал»), оценка генетического влияния на эффективность фармакотерапии и реабилитационных программ.

Стабилизация ремиссий и профилактика рецидивов являются одними из ведущих направлений лечения алкоголизма. Эффективность и переносимость лекарственных средств, применяемых для лечения химических зависимостей, ассоциированы с полиморфизмами генов, определяющих процессы катаболизма лекарств в организме, их связывания со специфическими рецепторами нейрональной мембраны, вовлеченными как в действие самих лекарственных препаратов, так и ПАВ, вызывающих зависимость, а также с генами, регулирующими функционирование системы награды мозга, в первую очередь — дофаминергической нейротрансмиссии и системы эндогенных опиоидных нейропептидов.

Сложность выявления генов и систем генов связана с результатами ассоциативных исследований, как полногеномных (GWAS), так и с использованием генов-кандидатов (CGAS), составляющих генотип заболевания, что в совокупности с размытостью и многовариантностью фенотипа заболевания, оказывает существенное влияние на семейную отягощенность. Проведение фармакогенетических исследований в наркологии является единственным способом решения столь сложной задачи и обеспечивает патогенетический подход к выбору генов-кандидатов [4, 5].

Задача фармакогенетического исследования в схематичном виде состоит в соотношении эффекта препарата или «фенотипа» с «генотипом» — набором генов и их полиморфных вариантов, вероятных «виновников» различий в эффекте лекарственного средства. Вариабельность терапевтического эффекта фармакотерапии от пациента к пациенту может быть также связана с генетическими причинами — различиями в структуре генов прямых и косвенных мишеней препарата [6]. Для улучшения эффективности терапии можно использовать три подхода:

- 1) применение пролонгированных форм противорецидивных препаратов;
- 2) комбинация с другими фармакологическими препаратами, позволяющими снизить симптомы, приводящие к рецидиву;
- 3) стратификация пациентов по эффективности фармакотерапии на основе фармакогенетического анализа. В состав генетической панели должны быть включены как гены, контролирующие важнейшие звенья ДА нейромедиации: ферментов COMT и DBH, дофаминовых рецепторов типов 2 (DRD2) и 4 (DRD4), транспортера дофамина (DAT1), так и гены опиоидных рецепторов (мю — OPRM1 и каппа — OPRK1) [6].

Лекарственные препараты, одобренные для лечения синдрома зависимости от алкоголя, включают Дисульфирам, Налтрексон, Цианамид и Налмефен [7]. Кроме того, несколько препаратов для лечения зависимости от алкоголя показали возможную эффективность в клинических исследованиях, однако имеющаяся на данный момент доказательная база недостаточна для их регистрации по данным показаниям. К таким препаратам относятся некоторые антиконвульсанты (Топирамат, Прегабалин, Габапентин), антидепрессанты из группы ингибиторов обратного захвата серотонина (в частности, Сертралин), Баклофен и Ондансетрон.

В исследовании пролонгированных форм Налтрексона была продемонстрирована определенная роль полиморфизмов, связанных с генами мю-опиатных рецепторов (OPRK1), рецепторов дофамина (2-го (D2) и 4-го (D4) подтипов), обратного транспортера дофамина (DAT), а также фермента метаболизма катехоламинов катехолорто-метилтрансферазы в модуляции эффективности стабилизации ремиссии синдрома зависимости от опиатов подкожным имплантатом Налтрексона [6]. Было установлено, в частности, что вне зависимости от вида противорецидивной терапии ряд полиморфных вариантов увеличивает риск рецидива зависимости: аллель L (2 повтора по 120 н.п.) D4 рецептора дофамина DRD4120bp, аллель C DRD2Ncol D2 дофаминового рецептора и генотип 9,9 белка обратного захвата дофамина (дофаминового транспортера) DATVNTR40bp. Варианты полиморфизма (CC+CT)- (TT)) по сочетанию генов (OPRK1-DRD2Ncol) повышают вероятность завершения программы лечения. В группе перорального Налтрексона носители этих же вариантов (OPRK1-DRD2Ncol) имели более высокую вероятность завершения программы лечения, однако эффект был обратным в группе двойного плацебо и не проявлялся вообще в группе терапии имплантатом Налтрексона [6].

Целью другого 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 [8].

В исследовании препаратов дисульфирама показано, что функциональный полиморфизм гена дофамин-бета-гидроксилазы связан с повышенным риском развития побочных эффектов терапии Дисульфирамом [9]. И это может быть обусловлено ингибирующим действием Дисульфирама на дофамин-бета-гидроксилазу нейронов мозга.

Проведенное на базе ННЦ наркологии в 2006 г. исследование терапевтической эффективности и безопасности применения Цианамида в комплексном лечении алкогольной зависимости в сравнении с традиционным лечением у мужчин в возрасте от 25 до 60 лет [10] показало хорошую эффективность препарата на этапе формирования ремиссии. Применение

Цианамид позволило значительно снизить количество ранних рецидивов и, соответственно, улучшить качество ремиссии. Однако длительность ремиссии зависит, в том числе, от результатов фармакогенетического тестирования. В исследовании Цианамид авторов Е. М. Крупицкого и А. О. Кибитова DBH маркер rs1108580 Bst был ассоциирован с большим временем удержания в программе только в группе Дисульфирама (LogRank (Mantel-Cox)=0,053), а ген дофаминового рецептора типа 4 — маркер DRD4 120 bp: был ассоциирован с меньшим временем до срыва в группе Цианамид (Log Rank (Mantel-Cox)=0,063) [11].

Ариас и соавт. (2008) [12] в мультицентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании обнаружили взаимосвязи между полиморфизмом A118G (rs561720) гена мю-опиатного рецептора OPRM1, а также полиморфизмами rs2234918 (T921C) и rs678849 гена дельта-опиатного рецептора (OPRD1) и полиморфизмом rs963549 гена каппа-опиатного рецептора (OPRK1), с одной стороны, и эффектом Налмефена на снижение потребления алкоголя.

В качестве препаратов второй линии для лечения пациентов с синдромом зависимости, вызванным употреблением алкоголя, используются некоторые антиконвульсанты (Топирамат, Прегабалин, Габапентин). Результаты фармакогенетических исследований выявили значительное количество ассоциаций полиморфизмов различных генов с результатами терапии зависимости от алкоголя Прегабалином [13]. Было исследовано 30 полиморфных локусов 19 генов нескольких систем:

дофамина, норадреналина, опиоидной системы, системы ГАМК, глутамата, потенциалзависимых кальциевых каналов и нейротрофинов. Фармакогенетические маркеры удержания в ремиссии включали: GG BDNF V66M rs6265 (система нейротрофинов), CC DRD2–141C rs1799732 (система дофамина), CC GRiK-GluR5 rs2832407 (система ГАМК-глутамата). Причем вариант CC DRD2–141C rs1799732 являлся специфичным предиктором длительного удержания в программе, а CC GRiK-GluR5 rs2832407 оказался специфичным предиктором успешности завершения программы терапии. Продолжительность ремиссии (время до рецидива) было ассоциировано с GG DRD2 Nco I rs6275 — маркером высокого риска быстрого рецидива (система дофамина), а LL DRD4 48 bp, напротив, выступал в качестве маркера низкого риска быстрого рецидива (также система дофамина) [13,14].

Литературные данные позволяют считать перспективными направлениями разработки способов повышения эффективности стабилизации ремиссии при зависимости от алкоголя комбинацию фармакологических средств с разными мишенями действия и персонализацию терапии на основе фармакогенетического анализа. По результатам генотипирования возможно выявление высокорезистентных к терапии пациентов, а предварительное проведение генотипирования перед назначением препаратов может повысить эффективность лечения и даст возможность обеспечить клинически полезные стандартизированные индивидуальные фармакологические стратегии лечения для стабилизации ремиссии зависимости от алкоголя.

Литература

1. Кожина Т. А. Формирование и течение алкоголизма у мужчин с различными акцентуациями характера по данным стационарного обследования: диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. М., 2019; 4.
2. Киржанова В. В., Григорова Н. И., Бобков Е. Н., Киржанов В. Н., Сидорюк О. В. Деятельность наркологической службы в Российской Федерации в 2020–2021 годах: Аналитический обзор. 2022; 24 с.
3. Hart AB, Kranzler HR. Alcohol dependence genetics: lessons learned from genome-wide association studies (GWAS) and post-GWAS analyses. *Alcohol Clin Exp Res.* 2015; 39(8): 1312–1327. DOI: 10.1111/acer.12792.
4. Кибитов А. О. Генетические аспекты наркологических заболеваний. Монография. М., 2021; 312 с.
5. Hall FS, Drgonova J, Jain S, Uhl GR. Implications of genome wide association studies for addiction: are our a priori assumptions all wrong? *Pharmacol Ther.* 2013; 140 (3): 267–279. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2013.07.006.
6. Крупицкий Е. М., Кибитов А. О., Блохина Е. А., Вербицкая Е. В., Бродянский В. М., Алексеева Н. П., Бушара Н. М., Ярославцева Т. С., Палаткин В. Я., Масалов Д. В., Бураков А. М., Романова Т. Н., Сулимов Г. Ю., Костен Т., Ниелсен Д., Звартау Э. Э., Вуди Д. Стабилизация ремиссий у больных опийной наркоманией имплантом налтрексона: фармакогенетический аспект. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* 2015; 115 (4): 14–23.
7. Suzuki Y, Yokoyama A, Nakano M, Okuyama K, Takahashi H, Tamai H, Maruyama K and Ishii H. Cyanamide-induced liver dysfunction after abstinence in alcoholics: a long-term follow-up study on four cases. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research.* 2000; 24: 100–105.
8. Al-Eitan LN, Jaradat SA, Su SY, Tay GK, Hulse GK. Mu opioid receptor (OPRM1) as a predictor of treatment outcome in opiate-dependent individuals of Arab descent. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2012; 5: 99–111. DOI: 10.2147/PGPM.S33351.
9. Mutschler J, Abbruzzese E, Witt SH, Dirican G, Nieratschker V, Frank J, Kiefer F. Functional poly-morphism of the dopamine β -hydroxylase gene is associated with increased risk of disulfiram-induced adverse effects in alcohol-dependent patients. *Journal of clinical psychopharmacology.* 2012; 32(4): 578–580. DOI:10.1097/JCP.0b013e31825ddbe6
10. Иванец Н. Н., Винникова М. А., Козырева А. В. Результаты клинко-катамнестического сравнительного исследования препарата Цианамид в терапии алкогольной зависимости // *Вопросы наркологии.* 2006; 2: 21–29.
11. Крупицкий Е. М., Ахметова Э. А., Асадуллин А. Р. Фармакогенетика химических зависимостей. *Обзор психиатрии и медицинской психологии.* 2019; (4–1): 12–20.
12. Arias AJ, Armeli S, Gelernter J, Covault J, Kallio A, Karhuvaara S, Kranzler HR. Effects of opioid receptor gene variation on targeted nalmefene treatment in heavy drinkers. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research.* 2008; 32(7): 1159–1166. DOI:10.1111/j.1530-0277.2008.00735.
13. Крупицкий Е. М., Рыбакова К. В., Скурат Е. П., Михайлов А. Д., Незнанов Н. Г. Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности применения прегабалина для лечения синдрома зависимости от алкоголя. *Вопросы наркологии.* 2017; 8: 81–82.
14. Edenberg HJ, Kranzler HR. The contribution of genetics to addiction therapy approaches. *Pharmacol Ther.* 2005; 108 (1): 86–93.

References

1. Kozhinova TA. Formation and course of alcoholism in men with various character accentuations according to inpatient examination data. Dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences. M., 2019; 4 s. Russian.
2. Kirzhanova VV, Grigorova NI, Bobkov EN, Kirzhanov VN, Sidoryuk OV. Activities of drug treatment services in the Russian Federation in 2020–2021: Analytical review. 2022; 24 s. Russian.
3. Hart AB, Kranzler HR. Alcohol dependence genetics: lessons learned from genome-wide association studies (GWAS) and post-GWAS analyses. *Alcohol Clin Exp Res.* 2015; 39 (8):1312–1327. DOI: 10.1111/acer.12792
4. Kibitov AO. Genetic aspects of narcological diseases. Monograph. M., 2021; 312 s. Russian.
5. Hall FS, Drgonova J, Jain S, Uhl GR. Implications of genome wide association studies for addiction: are our a priori assumptions all wrong? *Pharmacol Ther.* 2013; 140(3): 267–279. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2013.07.006.
6. Krupitsky EM, Kibitov AO, Blokhina EA, Verbitskaya EV, Brodyansky VM, Alekseeva NP, Bushara NM, Yaroslavtseva TS, Palatkin VYa, Masalov DV, Burakov AM, Romanova TN, Sulimov GYu, Kosten T, Nielsen D, Zvartau EE, Woody D. Stabilization of remissions in patients with opium addiction Naltrexone implant: pharmacogenetic aspect. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova.* 2015; 115 (4): 14–23. Russian.
7. Suzuki Y, Yokoyama A, Nakano M, Okuyama K, Takahashi H, Tamai H, Maruyama K and Ishii H. Cyanamide-induced liver dysfunction after abstinence in alcoholics: a long-term follow-up study on four cases. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research.* 2000; 24: 100–105.
8. Al-Eitan LN, Jaradat SA, Su SY, Tay GK, Hulse GK. Mu opioid receptor (OPRM1) as a predictor of treatment outcome in opiate-dependent individuals of Arab descent. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2012; 5: 99–111. DOI: 10.2147/PGPM.S33351.
9. Mutschler J, Abbruzzese E, Witt SH, Dirican G, Nieratschker V, Frank J, Kiefer F. Functional poly-morphism of the dopamine β -hydroxylase gene is associated with increased risk of disulfiram-induced adverse effects in alcohol-dependent patients. *Journal of clinical psychopharmacology.* 2012; 32 (4): 578–580. DOI:10.1097/JCP.0b013e31825ddbe6.
10. Ivanets NN, Vinnikova MA, Kozyreva AV. Results of clinical and catamnestic comparative study of the drug Cyanamide in the treatment of alcohol dependence. *Issues of narcology.* 2006; 2: 21–29. Russian.
11. Krupitsky EM, Akhmetova EA, Asadullin AR. Pharmacogenetics of chemical addictions. Review of psychiatry and medical psychology. 2019; (4–1): 12–20. Russian.
12. Arias AJ, Armeli S, Gelernter J, Covault J, Kallio A, Karhuvaara S, Kranzler HR. Effects of opioid receptor gene variation on targeted nalmefene treatment in heavy drinkers. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research.* 2008; 32(7): 1159–1166. DOI:10.1111/j.1530-0277.2008.00735.
13. Krupitsky EM, Rybakova KV, Skurat EP, Mikhailov AD, Neznanov NG. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effectiveness of the use of pregabalin for the treatment of alcohol dependence syndrome. *Voprosy narkologii.* 2017; 8: 81–82. Russian.
14. Edenberg HJ, Kranzler HR. The contribution of genetics to addiction therapy approaches. *Pharmacol Ther.* 2005; 108(1): 86–93.