

Полиморфизм гена *OPRM1* (rs1799971) и клинические характеристики при терапии пролонгированным налтрексоном пациентов с алкогольной зависимостью: проспективное наблюдательное исследование ассоциаций

С.С. Мирошкин, В.Ю. Скрыбин, С.А. Поздняков, В.А. Иванченко, В.В. Шипицын, А.В. Масыкин

ГБУЗ «Московский научно-практический центр наркологии Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Фармакогенетические факторы могут оказывать существенное влияние на индивидуальную эффективность налтрексона при лечении алкогольной зависимости. Одним из наиболее широко изучаемых является однонуклеотидный полиморфизм 118A>G (rs1799971) гена *OPRM1*, кодирующего μ -опиоидный рецептор — основную молекулярную мишень налтрексона.

Цель исследования — оценить ассоциации полиморфизма *OPRM1* (rs1799971) с выраженностью патологического влечения к алкоголю, частотой рецидивов, продолжительностью ремиссии и завершенностью терапии у пациентов, получавших налтрексон в пролонгированной форме.

Материал и методы. В открытое проспективное неконтролируемое исследование были включены 100 пациентов с диагнозом «Синдром зависимости от алкоголя» (F10.20/F10.21 по МКБ-10), находящихся в ремиссии. Всем участникам назначали налтрексон в инъекционной пролонгированной форме. В течение 180 дней оценивали частоту и время до событий (первичная точка — рецидив запоя; чувствительный анализ — первая проба алкоголя), динамику патологического влечения по шкале PACS (англ. Penn Alcohol Craving Scale; Пенсильванская шкала патологического влечения к алкоголю) и завершенность шестимесячного курса. Генотипирование по полиморфизму rs1799971 гена *OPRM1* осуществлялось методом полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Результаты. В доминантной модели сравнения (A/G + G/G против A/A) статистически значимых различий между группами не выявлено: время до рецидива (лог-ранк $p = 0,248$), время до первой пробы алкоголя (лог-ранк $p = 0,960$), завершенность курса (отношение шансов (odds ratio, OR) = 1,84; 95%-ный доверительный интервал (confidence interval, CI): 0,62–5,49; $p = 0,273$), изменение PACS 0 → 150 дней ($p = 0,340$). При этом более высокий реабилитационный потенциал ассоциировался с большей вероятностью завершения курса (OR = 1,09 за 1 балл; 95% CI: 1,05–1,13; $p < 0,001$).

Выводы. В данной когорте при терапии пролонгированным налтрексоном ассоциаций полиморфизма *OPRM1* (rs1799971) с временем до рецидива, завершенностью курса и динамикой патологического влечения не выявлено. Ключевым клиническим предиктором удержания в программе оказался уровень реабилитационного потенциала. Необходимы исследования большей мощности и расширенные фармакогенетические панели.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: алкогольная зависимость, фармакогенетика, пролонгированный налтрексон, *OPRM1*, rs1799971, рецидив, патологическое влечение, персонализированная терапия

КОНТАКТЫ: Мирошкин Сергей Сергеевич, sergofren@mail.ru, ORCID: 0009-0007-5144-0101

Скрыбин Валентин Юрьевич, sardonios@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-4942-8556

Поздняков Сергей Александрович, s.pozdniakov.mnpn@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-5198-6637

Иванченко Валентина Александровна, v.ivanchenko.mnpn@rambler.ru, ORCID: 0009-0007-5130-8127

Шипицын Валерий Валерьевич, v.v.shipitsyn.mnpn@rambler.ru, ORCID: 0009-0008-0825-4079

Масыкин Антон Валерьевич, mnpn@zdrav.mos.ru, ORCID: 0000-0002-9614-7343

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Мирошкин С.С., Скрыбин В.Ю., Поздняков С.А., Иванченко В.А., Шипицын В.В., Масыкин А.В. Полиморфизм гена *OPRM1* (rs1799971) и клинические характеристики при терапии пролонгированным налтрексоном пациентов с алкогольной зависимостью: проспективное наблюдательное исследование ассоциаций // Современная терапия психических расстройств. — 2025. — № 4. — С. 20–27. — DOI: 10.48612/psyph/5z4v-34ma-7bgt

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

OPRM1 (rs1799971) Genetic Polymorphism and Clinical Characteristics in Prolonged Naltrexone Therapy in Patients with Alcohol Dependence: A Prospective Observational Study of Associations

S.S. Miroshkin, V.Yu. Skryabin, S.A. Pozdniakov, V.A. Ivanchenko, V.V. Shipitsyn, A.V. Masyakin

Moscow Research and Practical Centre on Addictions, Moscow, Russia

SUMMARY

Background. Pharmacogenetic factors may significantly influence the individual effectiveness of naltrexone in the treatment of alcohol dependence. One of the most extensively studied markers is the single-nucleotide polymorphism 118A>G (rs1799971) of the *OPRM1* gene, which encodes the μ -opioid receptor — the primary molecular target of naltrexone.

Aim — to evaluate associations of the *OPRM1* (rs1799971) polymorphism with alcohol craving severity, relapse frequency, remission duration, and treatment completion during extended-release naltrexone (ER-naltrexone) therapy.

Material and methods. An open-label prospective uncontrolled study included 100 patients diagnosed with alcohol dependence syndrome (ICD-10 codes F10.20/F10.21) in clinical remission. All participants received intramuscular extended-release naltrexone. Over 180 days we assessed relapse-free survival (primary: time to binge relapse; sensitivity: time to first alcohol trial), Penn Alcohol Craving Scale (PACS) trajectories, and six-injection completion. Genotyping for the rs1799971 polymorphism of the *OPRM1* gene was performed using real-time polymerase chain reaction.

Results. In a dominant model (A/G + G/G vs A/A) no significant differences were detected: time to relapse (log-rank $p = 0.248$), time to first alcohol trial ($p = 0.960$), course completion (Odds ratio (OR) = 1.84; 95% confidence interval (95% CI): 0.62–5.49; $p = 0.273$), and PACS change 0 → 150 days ($p = 0.340$). Higher rehabilitation potential independently predicted completion (OR per 1-point increase = 1.09; 95% CI: 1.05–1.13; $p < 0.001$).

Conclusion. In this cohort, *OPRM1* (rs1799971) polymorphism showed no detectable associations with relapse timing, completion, or craving trajectories under extended-release naltrexone; rehabilitation potential was the key clinical predictor of completion.

KEYWORDS: alcohol dependence, pharmacogenetics, extended-release naltrexone, *OPRM1*, rs1799971, relapse, alcohol craving, personalized therapy

CONTACTS: Miroshkin Sergei Sergeevich, sergofren@mail.ru, ORCID: 0009-0007-5144-0101

Skryabin Valentin Yurievich, sardonios@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-4942-8556

Pozdniakov Sergei Aleksandrovich, s.pozdniakov.mnpcn@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-5198-6637

Ivanchenko Valentina Aleksandrovna, v.ivanchenko.mnpcn@rambler.ru, ORCID: 0009-0007-5130-8127

Shipitsyn Valery Valerievich, v.v.shipitsyn.mnpcn@rambler.ru, ORCID: 0009-0008-0825-4079

Masyakin Anton Valerievich, mnpcn@zdrav.mos.ru, ORCID: 0000-0002-9614-7343

CITATION: Miroshkin S.S., Skryabin V.Yu., Pozdniakov S.A., Ivanchenko V.A., Shipitsyn V.V., Masyakin A.V. *OPRM1* (rs1799971) Genetic Polymorphism and Clinical Characteristics in Prolonged Naltrexone Therapy in Patients with Alcohol Dependence: A Prospective Observational Study of Associations // *Sovrem. ter. psih. rasstrojstv* [Current Therapy of Mental Disorders]. — 2025. — No. 4. — Pp. 20–27. — DOI: 10.48612/psyph/5z4v-34ma-7bgt [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

Введение

Алкогольная зависимость (АЗ) сохраняет статус одного из ключевых факторов глобального бремени болезней, выступая в роли одной из ведущих причин заболеваемости, инвалидизации и преждевременной смертности населения, что подчеркивает ее значимость как серьезной медико-социальной и экономической проблемы в мировом масштабе [1]. Достижение и, что особенно важно, поддержание устойчивой ремиссии при АЗ представляет собой актуальную и клинически сложную задачу. Для клинической практики существенным вызовом остаются стабильно высокие уровни патологического влечения к алкоголю (ПВА) и рецидивов у части пациентов с АЗ, сохраняющиеся несмотря на доступные вмешательства; это делает актуальным поиск валидных предикторов ответа на терапию [2].

В контексте фармакотерапии АЗ одним из современных терапевтических подходов служит применение антагонистов опиоидных рецепторов, среди которых особое место занимают пролонгированные формы налтрексона (ПН) [3]. Фармакодинамический механизм действия налтрексона заключается в селективной блокаде μ -опиоидных рецепторов. Данное действие опосредованно нарушает функционирование мезолимбического дофаминергического пути,

играющего ключевую роль в процессах положительного подкрепления и патогенезе патологического влечения к этанолу [4]. Следствием этого является снижение интенсивности ПВА и, как результат, повышение вероятности длительного сохранения ремиссии. Современные систематические обзоры и мета-анализы подтверждают эффективность налтрексона (в том числе его пролонгированных форм) при лечении АЗ, но подчеркивают межиндивидуальную вариабельность ответа и необходимость стратификации пациентов [5, 6].

Существенное преимущество пролонгированной инъекционной формы налтрексона — обеспечение стабильной терапевтической концентрации действующего вещества в плазме крови на протяжении до 30 дней после однократного внутримышечного введения. Такой фармакокинетический профиль существенно повышает приверженность пациентов лечению по сравнению с режимом приема пероральных форм препарата [7]. Тем не менее выраженная индивидуальная вариабельность терапевтического ответа на ПН диктует необходимость идентификации предикторов его клинической эффективности [8].

Генетические факторы (в частности, полиморфизм гена *OPRM1* (rs1799971, 118A>G), кодирующего мишень действия налтрексона), а также клинические характеристики (структура ПВА, мотивация),

могут играть ключевую роль в формировании индивидуального ответа. Полиморфизм rs1799971 (118A>G, Asn40Asp) гена *OPRM1* описан как функционально релевантный для μ -опиоидного рецептора и потенциально изменяющий его свойства связывания и сигнальные отклики. Однако данные клинических исследований о связи rs1799971 с ответом на налтрексон остаются противоречивыми, что требует тестирования ассоциаций в конкретных терапевтических контекстах, включая применение пролонгированной формы налтрексона. Недавние обзоры и метаанализы фармакогенетики A3 и полиморфизма rs1799971 подчеркивают неоднородность результатов и отсутствие однозначных оснований для рутинного клинического применения этого маркера без дополнительных данных [9, 10].

Цель настоящего исследования — комплексная оценка ассоциаций полиморфизма *OPRM1* (rs1799971) и клинических характеристик (доминирующие компоненты ПБА по В.Б. Альтшулеру [11], мотивационные установки, реабилитационный потенциал) с клиническими исходами терапии ПН пациентов с алкогольной зависимостью.

Материалы и методы

В открытое проспективное неконтролируемое исследование были включены 100 пациентов с установленным диагнозом «Синдром зависимости от алкоголя, состояние воздержания» (F10.20/F10.21 по МКБ-10), находившихся на лечении в ГБУЗ «МНПЦ наркологии ДЗМ» в период с мая 2017 по май 2018 г. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России 28.11.2016, протокол № 11. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании, включавшем фармакотерапию и генетическое тестирование.

Критерии включения: возраст 18–75 лет; способность к сотрудничеству; подтвержденный диагноз алкогольной зависимости в стадии ремиссии; завершенная терапия синдрома отмены алкоголя; отсутствие клинических признаков интоксикации; лабораторный мониторинг включал стандартные биомаркеры (в том числе уровень карбогидрат-дефицитного трансферрина (CDT)) по протоколу медицинской организации. Пороговые значения и набор инструментальных тестов на этанол в рамках данного протокола не стандартизировались исследовательской группой и использовались для клинической верификации, а не как единственный критерий трезвости. Отрицательные тесты на алкоголь интерпретировали по локальным клиническим стандартам учреждения.

Критерии исключения: острые психотические состояния, деменция или иные тяжелые когнитивные нарушения, декомпенсированные соматические заболевания (печеночная, почечная или сердечно-сосудистая недостаточность), беременность и лактация, подтвержденное употребление опиоидов (включая положительный результат налоксоновой пробы), гиперчувствительность к налтрексону, а также отказ от инъекционной терапии.

Процедура исследования

Исследование включало несколько последовательных этапов: первичный скрининг, назначение пролонгированной терапии налтрексоном, молекулярно-генетическое тестирование и наблюдение за пациентами в течение полного курса лечения (180 дней). На этапе включения оценивали соответствие критериям отбора, выполняли сбор анамнеза и физикальное обследование, а также базовые лабораторные анализы, включая определение уровней печеночных ферментов (АЛТ, АСТ), γ -глутамилтрансферазы (ГГТ) и CDT — биомаркеров употребления алкоголя. Включение пациентов осуществляли после завершения терапии синдрома отмены и подтверждения клинической ремиссии; первую инъекцию в рамках курса терапии пролонгированным налтрексоном выполняли в стационаре, дальнейшие инъекции — в амбулаторном режиме с визитами каждые 30 дней.

После подписания информированного согласия и подтверждения клинической ремиссии всем участникам выполняли первую внутримышечную инъекцию пролонгированного (инъекционного) налтрексона в дозе 380 мг (день 0). Одновременно осуществляли забор венозной крови для определения генотипа по полиморфизму гена *OPRM1* (rs1799971). Генотипирование выполняли методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Всего участникам планировалось ввести шесть инъекций с интервалом в 30 дней (на 0, 30, 60, 90, 120 и 150-й дни), лечение проходило в амбулаторных условиях.

Пациенты посещали клинику на контрольных визитах в те же временные точки — на 30, 60, 90, 120, 150 и 180-й дни. При каждом визите проводили комплексную оценку: соблюдение трезвости (на основе клинического интервью, уровней ГГТ и CDT), выраженность патологического влечения к алкоголю по шкале PACS (англ. Penn Alcohol Craving Scale; Пенсильванская шкала патологического влечения к алкоголю) [12], безопасность терапии (по шкале оценки побочного действия (UKU) [13]), а также приверженность к терапии.

Под рецидивом понимали любое подтвержденное употребление алкоголя, произошедшее в течение действия последней инъекции (в пределах 28 дней) и установленное по совокупности анамнестических и лабораторных данных. Употребление после пропуска инъекции или досрочного выхода из исследования также классифицировали как рецидив. Завершенным курсом терапии считали получение всех шести инъекций в предусмотренные сроки; прерывание участия на любом этапе фиксировали как незавершенный курс.

Патологическое влечение оценивали по шкале PACS на 0, 30, 60, 90, 120 и 150-й дни. Ремиссия и рецидивы анализировались по итогам всего 180-дневного курса.

Первичная конечная точка — время до рецидива запойного употребления алкоголя в пределах действия инъекции; чувствительный анализ — время до первой пробы алкоголя. Кривые выживаемости

оценивали методом Каплана — Мейера, сравнение выполняли с помощью теста лог-ранк. Завершенность курса определяли как получение шести инъекций в предусмотренные сроки; предикторы завершенности оценивали логистической регрессией (ковариаты: возраст, пол, реабилитационный потенциал).

Сопутствующую медикаментозную терапию и психосоциальные вмешательства назначали по стандарту медицинской организации, для отдельных участников исследования они могли различаться; детальная номенклатура и дозировки не стандартизировались протоколом исследования и учитывались агрегировано (как фоновая клиническая практика). Психиатрическую коморбидность, требующую исключения (острые психотические состояния, деменция), исключали на этапе скрининга.

Таким образом, дизайн исследования позволял оценить ассоциации генотипа *OPRM1* и клинических характеристик с ключевыми исходами терапии пролонгированным налтрексоном.

Клинические характеристики: мотивация и тип патологического влечения

У всех участников в исходной точке проводили комплексную психопатологическую оценку, включавшую оценку структуры патологического влечения к алкоголю по классификации В.Б. Альтшулера [11], а также мотивационного профиля участия в терапии. Структуру ПВА оценивали по четырем компонентам согласно классификации В.Б. Альтшулера: идеаторный, аффективный, вегетативный и поведенческий. Для объективизации результатов врачи-исследователи использовали структурированный опросник с валидизированным глоссарием признаков, основанный на клинико-феноменологической системе Альтшулера. Доминирующим считался компонент, набравший наибольшее количество баллов.

Мотивационный профиль определяли на основании интервью. Он включал три уровня:

- 1) внутренняя мотивация — участие в лечении по инициативе пациента, с осознанной установкой на изменение поведения и поддержание трезвости;
- 2) внешняя мотивация — участие под давлением извне (со стороны семьи, работодателя, социальных структур);
- 3) индифферентная позиция — отсутствие выраженной мотивации, пассивное согласие на участие в программе.

Дополнительно использовали оценочную шкалу реабилитационного потенциала, адаптированную согласно методике Т.Н. Дудко [14]. Суммарный балл отражал интегральную способность пациента к ресоциализации и был классифицирован как высокий (≥ 150 баллов), умеренный (70–149) или низкий (< 70). Оценка проводилась в исходной точке до начала терапии и использовали в качестве дополнительной ковариаты при анализе терапевтических исходов.

Ассоциации типа ПВА и уровня мотивации с генотипом по полиморфизму *OPRM1* (rs1799971), а также с клиническими результатами терапии анализирова-

ли с помощью χ^2 -критерия и логистической регрессии. Отдельно оценивали взаимодействия между мотивационным профилем, типом влечения и наличием G-аллеля при моделировании вероятности завершения терапии и риска рецидива.

Статистическая обработка результатов

Анализ данных проводили с использованием программных пакетов IBM® SPSS Statistics (версия 26.0; IBM Corp., США) и TIBCO® Statistica (версия 13.0; TIBCO Software Inc., США). Для описательной статистики рассчитывали средние значения, стандартные отклонения и частотные показатели. Нормальность распределения количественных переменных оценивали с помощью критерия Шапиро — Уилка. В случае отклонения от нормального распределения применяли непараметрические методы.

Для сравнения двух независимых групп по количественным переменным применяли *U*-критерий Манна — Уитни. Сравнение категориальных переменных проводили с использованием χ^2 -критерия Пирсона или точного критерия Фишера. Для оценки различий между группами генотипов выполняли анализ как в трех подгруппах (A/A, A/G, G/G), так и в объединенной модели (носители G-аллеля [A/G + G/G] против A/A). С учетом малого размера подгруппы G/G ($n = 2$) интерпретацию результатов для этой группы проводили с осторожностью, с акцентом на доминантную модель. Рецидив употребления алкоголя и завершенность курса терапии анализировали как бинарные переменные. Для оценки ассоциации генотипа с этими исходами использовали методы однофакторной и многофакторной логистической регрессии. В многофакторные модели включали демографические (возраст, пол), анамнестические (длительность заболевания, возраст начала злоупотребления) и мотивационные переменные (тип мотивации, уровень реабилитационного потенциала), если они демонстрировали значимую связь с исходом на предварительном этапе. Результаты регрессии представлены в виде отношения шансов (odds ratio, OR) с 95%-ным доверительным интервалом (confidence interval, CI). Возраст использовали как непрерывную ковариату; также была выполнена проверка чувствительности со стратификацией по медиане возраста (дополнительные результаты не изменили выводов по основной модели).

Для контроля ошибок первого рода при множественных сравнениях применяли поправку Бонферрони. Статистически значимыми считали значения $p < 0,05$ (если не указано иное).

Результаты исследования

Анализ распределения генотипов по полиморфизму rs1799971 гена *OPRM1* показал, что 67 % пациентов ($n = 67$) были гомозиготами по аллелю A (A/A), 31 % ($n = 31$) — гетерозиготами (A/G), и лишь 2 % ($n = 2$) — гомозиготами по минорному аллелю G (G/G). Распределение генотипов соответствовало равновесию Харди — Вайнберга ($\chi^2 = 0,54$; $p = 0,46$). Подробные данные представлены в табл. 1.

Таблица 1. Исходные демографические и клинические характеристики пациентов: общая когорта и подгруппы по генотипу *OPRM1* rs1799971 (доминантная модель A/A vs G*)

Table 1. Baseline demographic and clinical characteristics of the study cohort overall and by *OPRM1* rs1799971 genotype (dominant model A/A vs G*)

Показатель	A/A (n = 67)	G* (A/G + G/G) (n = 33)
Возраст, лет, M ± SD	45,1 ± 10,0	43,1 ± 9,4
Мужской пол, n (%)	44 (65,7 %)	25 (75,8 %)
Возраст начала систематического употребления, лет, M ± SD	28,2 ± 8,9	29,2 ± 9,0
Длительность запоев, дни, M ± SD	14,6 ± 13,5	17,2 ± 16,5
Длительность светлых промежутков, дни, M ± SD	29,7 ± 47,7	30,5 ± 31,2
Уровень реабилитационного потенциала (УРП) (суммарный балл), M ± SD	82,5 ± 24,0	78,8 ± 24,2

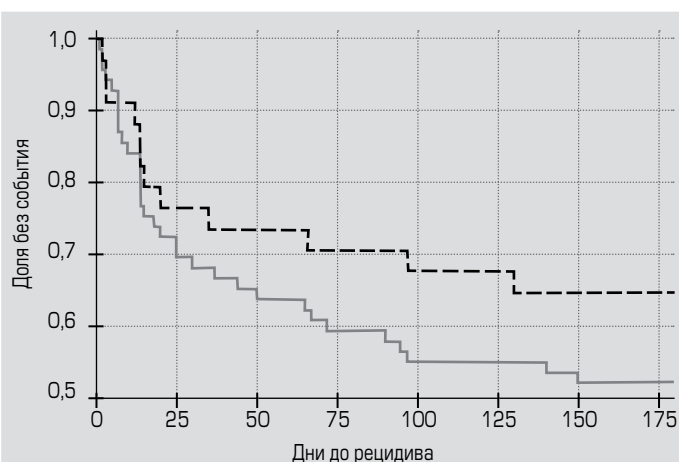


Рисунок 1. Время до рецидива запойного употребления алкоголя при терапии пролонгированным налтрексоном в подгруппах по генотипу *OPRM1* rs1799971 (A/A vs G*); метод Каплана – Майера, лог-ранк $p = 0,248$

Figure 1. Time to binge relapse during extended-release naltrexone therapy by *OPRM1* rs1799971 (A/A vs G*); Kaplan – Meier estimates, log-rank $p = 0.248$

— A/A — G* (A/G + G/G)

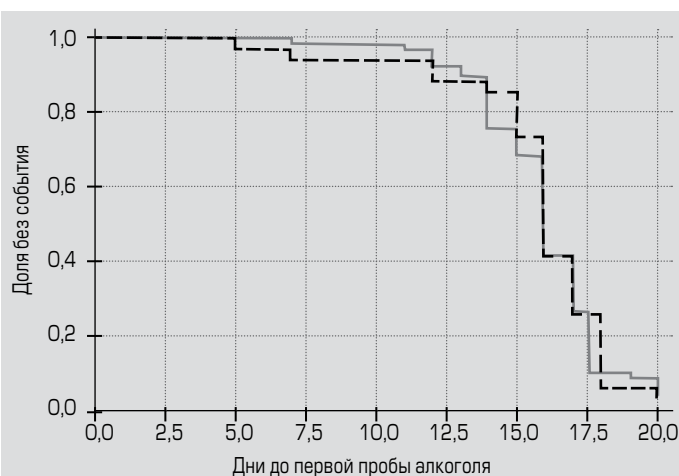


Рисунок 2. Время до первой пробы алкоголя в подгруппах по генотипу *OPRM1* rs1799971 (A/A vs G*); метод Каплана – Майера, лог-ранк $p = 0,960$

Figure 2. Time to first alcohol use by *OPRM1* rs1799971 (A/A vs G*); Kaplan–Meier estimates, log-rank $p = 0.960$

— A/A — G* (A/G + G/G)

Характеристика выборки

Исходные демографические и клинические параметры всей когорты пациентов и по группам (A/A vs G*) приведены в табл. 1. Между группами не отмечено статистически значимых различий по возрасту, полу и ключевым исходным показателям ($p > 0,05$ по всем сравнениям).

Выживаемость до рецидива

В доминантной модели (A/G + G/G против A/A) различия не достигли статистической значимости: для времени до рецидива запойного употребления (лог-ранк $p = 0,248$) и для времени до первой пробы алкоголя (лог-ранк-тест $p = 0,960$).

Визуальные различия между кривыми минимальны, доверительные интервалы существенно перекрываются, что не позволяет говорить о влиянии генотипа на риск рецидива. Кривые выживаемости представлены на рис. 1 и 2.

Завершенность курса

При проведении однофакторного сравнения доли получивших шесть инъекций между A/A и G* существенно не различались; в многофакторной логистической модели носительство G-аллеля не являлось значимым предиктором завершенности (OR = 1,84; 95% CI = 0,62–5,49; $p = 0,273$), тогда как реабилитационный потенциал оставался значимым независимым предиктором (OR = 1,09; 95% CI = 1,05–1,13; $p < 0,001$). Групповые показатели завершенности представлены в табл. 2, результаты регрессии — в табл. 3.

Динамику патологического влечения (по шкале PACS) анализировали на всем протяжении 180-дневной терапии. На уровне всей когорты наблюдалось выраженное снижение по шкале PACS от 0 до 150 дней. Между группами A/A и G* статистически значимых различий как по конечным значениям шкалы PACS, так и по их изменению за период наблюдения не выявлено ($p > 0,05$). Траектории полученных по шкале PACS значений по группам представлены на рис. 3.

Среди включенных в исследование пациентов в структуре ПВА чаще всего доминировал идеаторный компонент (38 %), комбинированный профиль

Таблица 2. Основные клинические исходы терапии пролонгированным налтрексоном в зависимости от генотипа *OPRM1* rs1799971 (доминантная модель A/A vs G⁺)

Table 2. Main clinical outcomes of extended-release naltrexone therapy by *OPRM1* rs1799971 genotype (dominant model A/A vs G⁺)

Группа	Среднее значение	Суммарное значение	Число наблюдений (n)
A/A	0,477612	32	67
G ⁺	0,545455	18	33

Таблица 3. Логистическая регрессия: предикторы завершенности шестимесячного курса пролонгированного налтрексона

Table 3. Logistic regression model: predictors of completion of the 6-month extended-release naltrexone course

Показатель	OR	95% CI (нижняя граница)	95% CI (верхняя граница)	p
Интерцепт	0,005646	0,0002	0,159589	0,002395
Носительство G-аллеля (G ⁺ vs A/A)	1,843961	0,619166	5,491567	0,271769
Мужской пол	1,420677	0,476557	4,235216	0,528659
Возраст (за 1 год)	0,953960	0,901626	1,009332	0,101568
Уровень реабилитационного потенциала (УРП, за 1 балл)	1,087717	1,050633	1,126110	2,03 · 10 ⁻⁰⁶

(без явного доминирования одного компонента) (30 %) и аффективный компонент (24 %). В группе A/A преобладали пациенты с доминирующим идеаторным компонентом (43 %), тогда как среди носителей аллеля G чаще встречалось доминирование аффективного или поведенческого компонента (41 % у носителей генотипа A/G и 75 % у носителей G/G; $p = 0,031$). Также выявлена связь между доминирующим компонентом ПВА и вероятностью завершения курса терапии: при доминировании идеаторного компонента завершенность составила 81 %, при доминировании аффективного компонента — 48 %. Эти характеристики отражают клинический профиль пациента и, вероятно, связаны с приверженностью к терапии, однако их роль как модераторов генетических ассоциаций в данной выборке статистически не подтверждена.

Мотивация к участию в программе верифицировалась на основании интервью и самооценки. Пациенты с внутренней (осознанной) мотивацией имели значительно лучшие результаты (завершенность — 83 %, отсутствие рецидивов — 79 %) по сравнению с участниками с внешней мотивацией (завершенность — 52 %, отсутствие рецидивов — 38 %) и формальными установками (завершенность — 29 %, отсутствие рецидивов — 18 %). Носители генотипа A/A значительно чаще демонстрировали внутреннюю мотивацию ($p = 0,041$).

При сравнении частоты нежелательных реакций между группами не было выявлено достоверных различий. Это позволяет заключить, что переносимость терапии не зависит от полиморфизма rs1799971. Наиболее частыми нежелательными реакциями оставались переходящая слабость, болезненность в месте инъекции и снижение аппетита, не требовавшие отмены терапии.

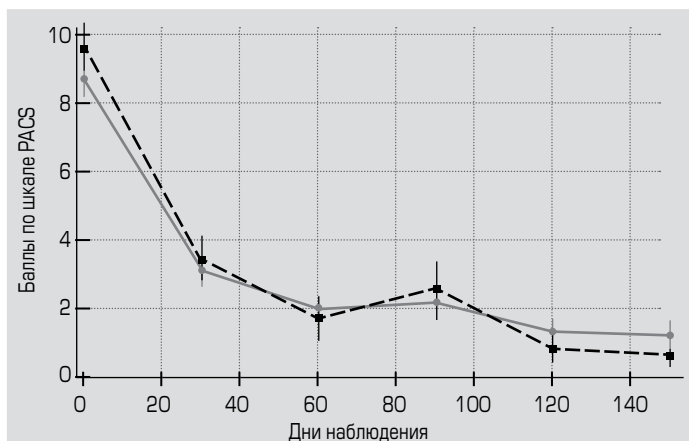


Рисунок 3. Динамика патологического влечения к алкоголю (PACS, среднее ± SE) в течение 150 дней терапии пролонгированным налтрексоном у пациентов с генотипами A/A и G⁺ по *OPRM1* rs1799971

Figure 3. Trajectories of alcohol craving (PACS, mean ± SE) over 150 days of extended-release naltrexone therapy in patients with A/A vs G⁺ *OPRM1* rs1799971 genotypes

—●— A/A —■— G⁺ (A/G + G/G)

Обсуждение

В настоящем проспективном наблюдательном исследовании ассоциации полиморфизма rs1799971 гена *OPRM1* с клиническими исходами терапии пролонгированным налтрексоном у пациентов с алкогольной зависимостью не обнаружены. Это касается первичной (время до рецидива) и вторичных конечных точек (время до первой пробы алкоголя, завершенность курса, динамика PACS). Эти результаты соответствуют неоднородности опубликованных данных: часть работ сообщала о связи полиморфизма

rs1799971 с ответом на налтрексон, тогда как другие не подтверждали ассоциаций [15–17]. Полученные нами данные дополняют имеющиеся сведения для пролонгированной формы налтрексона в амбулаторном контексте.

Клинические характеристики (структура ПВА по Алтшулеру, мотивационные установки, уровень реабилитационного потенциала) продемонстрировали ожидаемые связи с приверженностью и исходами терапии. В рассматриваемой выборке статистически значимой модерации генетических ассоциаций этими характеристиками не выявлено. Тем не менее полученные данные подтверждают необходимость учета клинко-психопатологического профиля пациентов при планировании терапии. Важно отметить, что переносимость пролонгированного налтрексона не зависела от генотипа, а частота и спектр нежелательных реакций были сопоставимы между группами.

Настоящее исследование имеет ряд методологических ограничений, которые необходимо учитывать при интерпретации выводов. Во-первых, дизайн исследования был открытым и не включал контрольной группы, получавшей плацебо или альтернативную терапию. Во-вторых, численность подгруппы носителей генотипа G/G была крайне ограниченной ($n = 2$), что обуславливает использование доминантной модели и снижает статистическую мощность для выявления редких эффектов. В-третьих, в исследование включался только один полиморфизм *OPRM1* (rs1799971), в то время как эффект налтрексона может зависеть от комплексного взаимодействия множественных генетических вариаций, включая другие участки гена *OPRM1*, а также полиморфизмы генов, кодирующих дофаминергические, глутаматергические и серотонинергические мишени. Четвертым ограничением является то, что тип патологического влечения, мотивационный профиль и другие клинко-психологические характеристики оценивали преимущественно на основе клинического интервью и валидированных, но субъективных шкал. Это может вносить элементы оценочной вариативности, особен-

но в части стратификации пациентов. Кроме того, учет сопутствующей терапии, которую получали пациенты, был агрегирован. Наконец, исследование проводили в условиях одного учреждения, что может ограничивать возможность обобщения результатов на другие популяции пациентов.

Таким образом, при амбулаторном назначении пролонгированного налтрексона пациентам с алкогольной зависимостью клиническая стратификация (в частности, оценка реабилитационного потенциала) представляется более информативной для прогнозирования завершенности курса терапии, чем носительство полиморфизма rs1799971 гена *OPRM1*.

Заключение

В данном исследовании не выявлено статистически значимых ассоциаций полиморфизма rs1799971 гена *OPRM1* с клиническими исходами применения пролонгированного налтрексона. Реабилитационный потенциал является независимым клиническим предиктором завершенности курса терапии. Необходимо исследования большей выборки с использованием многомаркерных фармакогенетических панелей.

Полученные результаты подчеркивают клиническую значимость стратификации по уровню реабилитационного потенциала для прогнозирования удержания на терапии, при отсутствии статистически подтвержденных ассоциаций с rs1799971 в доминантной модели. Силу исследования могли ограничить низкая частота минорного аллеля и размер выборки, поэтому для надежной оценки генетических эффектов требуются многоцентровые когорты большей мощности, стандартизированная оценка мотивации, учет совокупности клинических модераторов и применение многомаркерных подходов (включая полигенные шкалы риска). Переносимость пролонгированного налтрексона в нашей когорте не зависела от генотипа и оставалась удовлетворительной, что поддерживает его использование в рутинной практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Park S.H., Kim D.J. Global and regional impacts of alcohol use on public health: Emphasis on alcohol policies // Clin Mol Hepatol. – 2020. – Vol. 26, no. 4. – Pp. 652–661. – <https://doi.org/10.3350/cmh.2020.0160>
2. Volkow N.D., Blanco C. Substance use disorders: a comprehensive update of classification, epidemiology, neurobiology, clinical aspects, treatment and prevention // World Psychiatry. – 2023. – Vol. 22, no. 2. – Pp. 203–229. – <https://doi.org/10.1002/wps.21073>
3. Hansson A.C., Gründer G., Hirth N. et al. Dopamine and opioid systems adaptation in alcoholism revisited: Convergent evidence from positron emission tomography and postmortem studies // Neurosci Biobehav Rev. – 2019. – Vol. 106. – Pp. 141–164. – <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.09.010>
4. Thorsell A. The mu-opioid receptor and treatment response to naltrexone // Alcohol Alcohol. – 2013. – Vol. 48, no. 4. – Pp. 402–8. – <https://doi.org/10.1093/alcalc/agt030>
5. Bahji A., Bach P., Danilewitz M. et al. Pharmacotherapies for adults with alcohol use disorders: A systematic review and network meta-analysis // J Addict Med. – 2022. – Vol. 16, no. 6. – Pp. 630–638. – <https://doi.org/10.1097/ADM.0000000000000992>
6. McPheeters M., O'Connor E.A., Riley S. et al. Pharmacotherapy for alcohol use disorder: A systematic review and meta-analysis // JAMA. – 2023. – Vol. 330, no. 17. – Pp. 1653–1665. – <https://doi.org/10.1001/jama.2023.197617>
7. Johnson B.A. Naltrexone long-acting formulation in the treatment of alcohol dependence // Ther Clin Risk Manag. – 2007. – Vol. 3, no. 5. – Pp. 741–9.
8. Garbutt J.C., Kranzler H.R., O'Malley S.S. et al. Efficacy and tolerability of long-acting injectable naltrexone for alcohol dependence: a randomized controlled trial // JAMA. – 2005. – Vol. 293, no. 13. – Pp. 1617–25. – <https://doi.org/10.1001/jama.293.13.1617>

REFERENCES

1. Park S.H., Kim D.J. Global and regional impacts of alcohol use on public health: Emphasis on alcohol policies // Clin Mol Hepatol. – 2020. – Vol. 26, no. 4. – Pp. 652–661. – <https://doi.org/10.3350/cmh.2020.0160>
2. Volkow N.D., Blanco C. Substance use disorders: a comprehensive update of classification, epidemiology, neurobiology, clinical aspects, treatment and prevention // World Psychiatry. – 2023. – Vol. 22, no. 2. – Pp. 203–229. – <https://doi.org/10.1002/wps.21073>
3. Hansson A.C., Gründer G., Hirth N. et al. Dopamine and opioid systems adaptation in alcoholism revisited: Convergent evidence from positron emission tomography and postmortem studies // Neurosci Biobehav Rev. – 2019. – Vol. 106. – Pp. 141–164. – <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.09.010>
4. Thorsell A. The mu-opioid receptor and treatment response to naltrexone // Alcohol Alcohol. – 2013. – Vol. 48, no. 4. – Pp. 402–8. – <https://doi.org/10.1093/alcalc/agt030>
5. Bahji A., Bach P., Danilewitz M. et al. Pharmacotherapies for adults with alcohol use disorders: A systematic review and network meta-analysis // J Addict Med. – 2022. – Vol. 16, no. 6. – Pp. 630–638. – <https://doi.org/10.1097/ADM.0000000000000992>
6. McPheeters M., O'Connor E.A., Riley S. et al. Pharmacotherapy for alcohol use disorder: A systematic review and meta-analysis // JAMA. – 2023. – Vol. 330, no. 17. – Pp. 1653–1665. – <https://doi.org/10.1001/jama.2023.197617>
7. Johnson B.A. Naltrexone long-acting formulation in the treatment of alcohol dependence // Ther Clin Risk Manag. – 2007. – Vol. 3, no. 5. – Pp. 741–9.
8. Garbutt J.C., Kranzler H.R., O'Malley S.S. et al. Efficacy and tolerability of long-acting injectable naltrexone for alcohol dependence: a randomized controlled trial // JAMA. – 2005. – Vol. 293, no. 13. – Pp. 1617–25. – <https://doi.org/10.1001/jama.293.13.1617>

9. Kong X., Deng H., Gong S. et al. Lack of associations of the opioid receptor mu 1 (OPRM1) A118G polymorphism (rs1799971) with alcohol dependence: review and meta-analysis of retrospective controlled studies // BMC Med Genet. – 2017. – Vol. 18, no. 1. – Art. 20. – <https://doi.org/10.1186/s12881-017-0478-4>
10. Hartwell E.E., Feinn R., Morris P.E. et al. Systematic review and meta-analysis of the moderating effect of rs1799971 in OPRM1, the mu-opioid receptor gene, on response to naltrexone treatment of alcohol use disorder // Addiction. – 2020. – Vol. 115, no. 8. – Pp. 1426–1437. – <https://doi.org/10.1111/add.1497511>
11. Альтшулер В.Б. Патологическое влечение к алкоголю: вопросы клиники и терапии. – М.: Имидж, 1994. – 216 с.
12. Flannery B.A., Volpicelli J.R., Pettinati H.M. Psychometric properties of the Penn Alcohol Craving Scale // Alcohol Clin Exp Res. – 1999. – Vol. 23, no. 8. – Pp. 1289–95.
13. Lingjaerde O., Ahlfors U.G., Bech P. et al. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients // Acta Psychiatr Scand Suppl. – 1987. – Vol. 334. – Pp. 1–100. – <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1987.tb10566.x>
14. Дудко Т.Н. Уровни реабилитационного потенциала наркологических больных как основа дифференцированной системы их медико-социальной реабилитации // Вопросы наркологии. – 2000. – № 3. – С. 13–21.
15. Oslin D.W., Berrettini W., Kranzler H.R. et al. A functional polymorphism of the mu-opioid receptor gene is associated with naltrexone response in alcohol-dependent patients // Neuropsychopharmacology. – 2003. – Vol. 28, no. 8. – Pp. 1546–52. – <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300219>
16. Chamorro A.J., Marcos M., Mir n-Canelo J.A. et al. Association of μ -opioid receptor (OPRM1) gene polymorphism with response to naltrexone in alcohol dependence: A systematic review and meta-analysis // Addict Biol. – 2012. – Vol. 17, no. 3. – Pp. 505–12. – <https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2012.00442.x>
17. Anton R.F., Oroszi G., O'Malley S. et al. An evaluation of mu-opioid receptor (OPRM1) as a predictor of naltrexone response in the treatment of alcohol dependence: Results from the Combined Pharmacotherapies and Behavioral Interventions for Alcohol Dependence (COMBINE) study // Arch Gen Psychiatry. – 2008. – Vol. 65, no. 2. – Pp. 135–44. – <https://doi.org/10.1001/archpsyc.65.2.135>
9. Kong X., Deng H., Gong S. et al. Lack of associations of the opioid receptor mu 1 (OPRM1) A118G polymorphism (rs1799971) with alcohol dependence: review and meta-analysis of retrospective controlled studies // BMC Med Genet. – 2017. – Vol. 18, no. 1. – Art. 20. – <https://doi.org/10.1186/s12881-017-0478-4>
10. Hartwell E.E., Feinn R., Morris P.E. et al. Systematic review and meta-analysis of the moderating effect of rs1799971 in OPRM1, the mu-opioid receptor gene, on response to naltrexone treatment of alcohol use disorder // Addiction. – 2020. – Vol. 115, no. 8. – Pp. 1426–1437. – <https://doi.org/10.1111/add.1497511>
11. Al'tshuler V.B. Patologicheskoe vlechenie k alkogolju: voprosy kliniki i terapii. – M.: Imidzh, 1994. – 216 s.
12. Flannery B.A., Volpicelli J.R., Pettinati H.M. Psychometric properties of the Penn Alcohol Craving Scale // Alcohol Clin Exp Res. – 1999. – Vol. 23, no. 8. – Pp. 1289–95.
13. Lingjaerde O., Ahlfors U.G., Bech P. et al. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients // Acta Psychiatr Scand Suppl. – 1987. – Vol. 334. – Pp. 1–100. – <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1987.tb10566.x>
14. Dudko T.N. Urovni reabilitacionnogo potentsiala narkologicheskikh bol'nyh kak osnova differencirovannoj sistemy ih mediko-social'noj reabilitacii // Voprosy narkologii. – 2000. – № 3. – S. 13–21.
15. Oslin D.W., Berrettini W., Kranzler H.R. et al. A functional polymorphism of the mu-opioid receptor gene is associated with naltrexone response in alcohol-dependent patients // Neuropsychopharmacology. – 2003. – Vol. 28, no. 8. – Pp. 1546–52. – <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300219>
16. Chamorro A.J., Marcos M., Mir n-Canelo J.A. et al. Association of μ -opioid receptor (OPRM1) gene polymorphism with response to naltrexone in alcohol dependence: A systematic review and meta-analysis // Addict Biol. – 2012. – Vol. 17, no. 3. – Pp. 505–12. – <https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2012.00442.x>
17. Anton R.F., Oroszi G., O'Malley S. et al. An evaluation of mu-opioid receptor (OPRM1) as a predictor of naltrexone response in the treatment of alcohol dependence: Results from the Combined Pharmacotherapies and Behavioral Interventions for Alcohol Dependence (COMBINE) study // Arch Gen Psychiatry. – 2008. – Vol. 65, no. 2. – Pp. 135–44. – <https://doi.org/10.1001/archpsyc.65.2.135>

Бланк бесплатной подписки на журнал «Современная терапия психических расстройств»					
Ф.И.О.					
Место работы					
Специальность					
Почтовый адрес					
индекс		республика, край, область			
город		улица			
дом №		корп.		кв. №	
Адрес электронной почты					
Согласен на персональную обработку данных в соответствии с законом РФ №152-ФЗ «О защите персональных данных» от 27 июля 2006 г.					
Дата _____ Подпись _____					
Подтвержаю, что я являюсь медицинским работником ☐ Да ☐ Нет					
Заполненные бланки высылайте по адресу: 107076, Москва, ул. Потешная, д. 3, Московский НИИ психиатрии, проф. Мосолову С.Н. или по e-mail: www.psypharma@yandex.ru					