

Современные принципы поддерживающей фармакотерапии опиоидной зависимости

Цой-Подосенин М.В., к.м.н., врач-психиатр

Маунт Синай госпиталь, Нью-Йорк, США

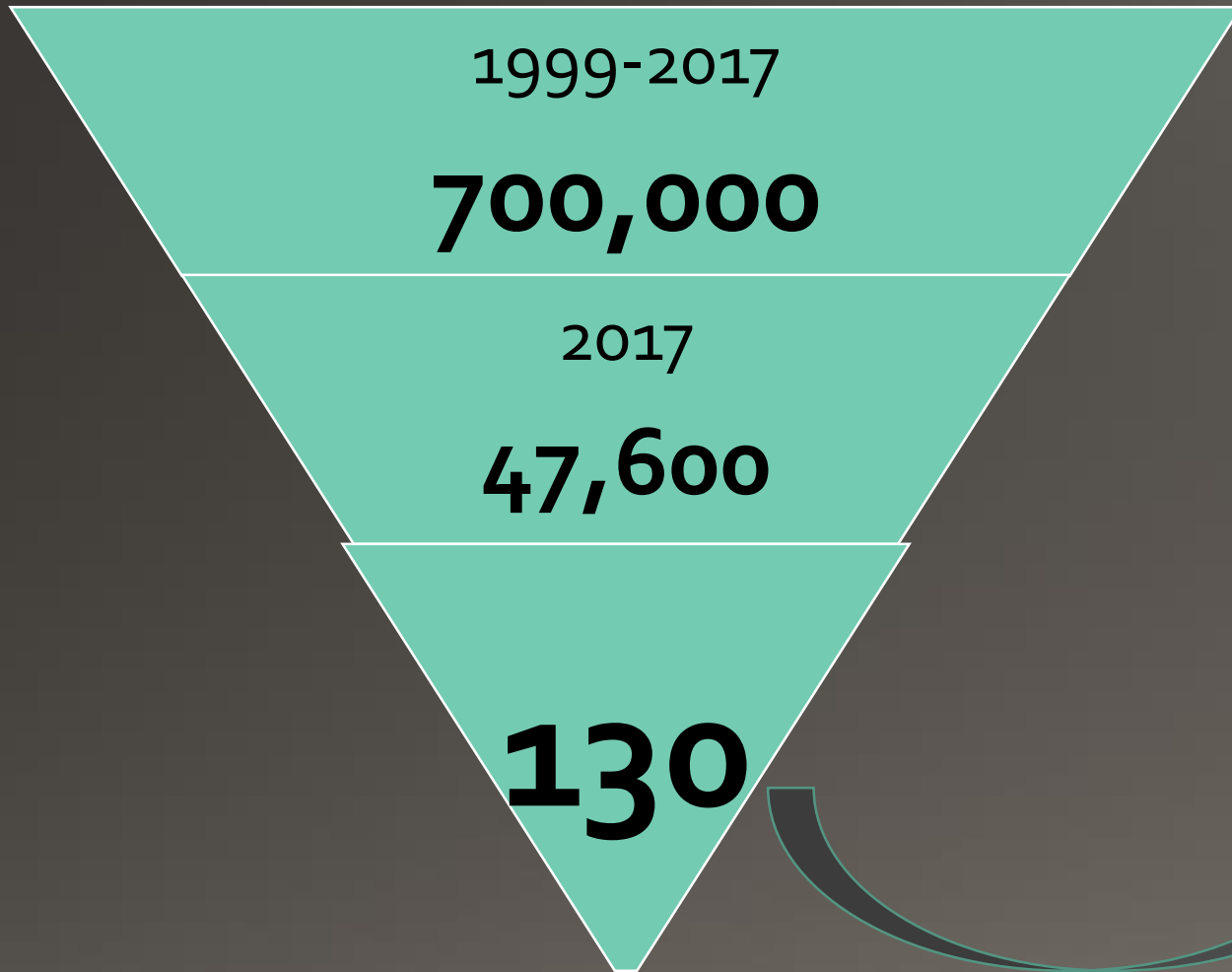


«Мир Аддикций – 2019»

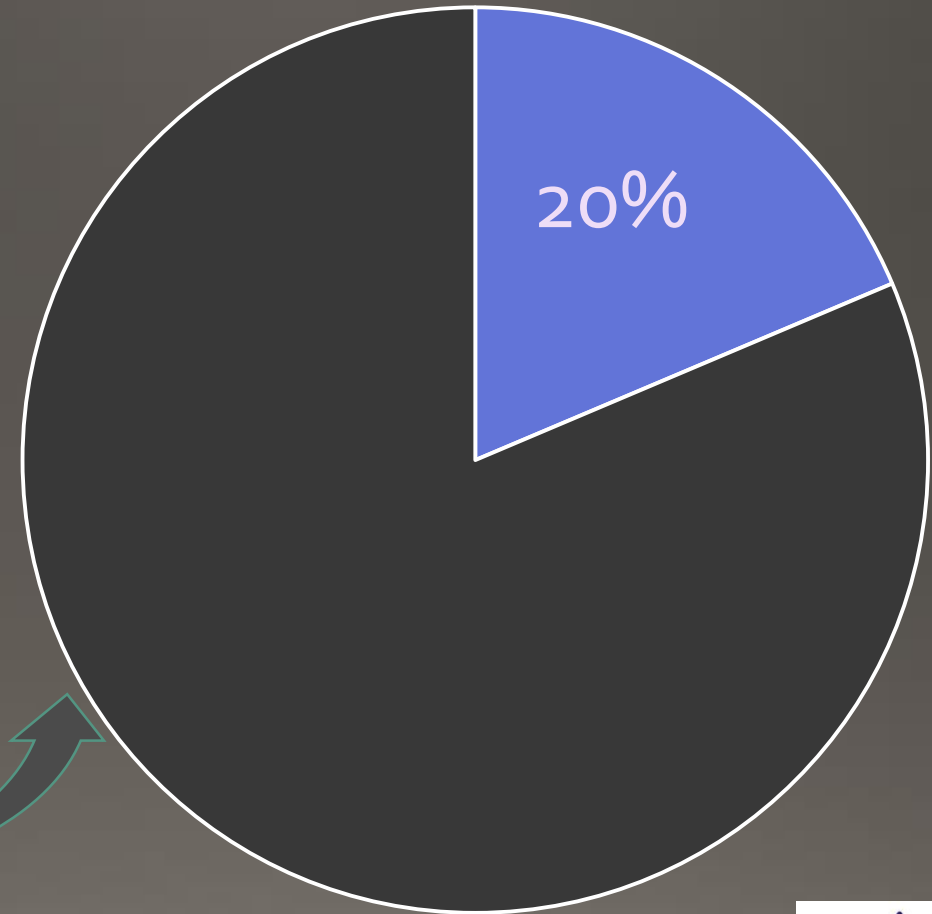


Конфликт интересов отсутствует

Эпидемиология опиоидной зависимости



2,400,000



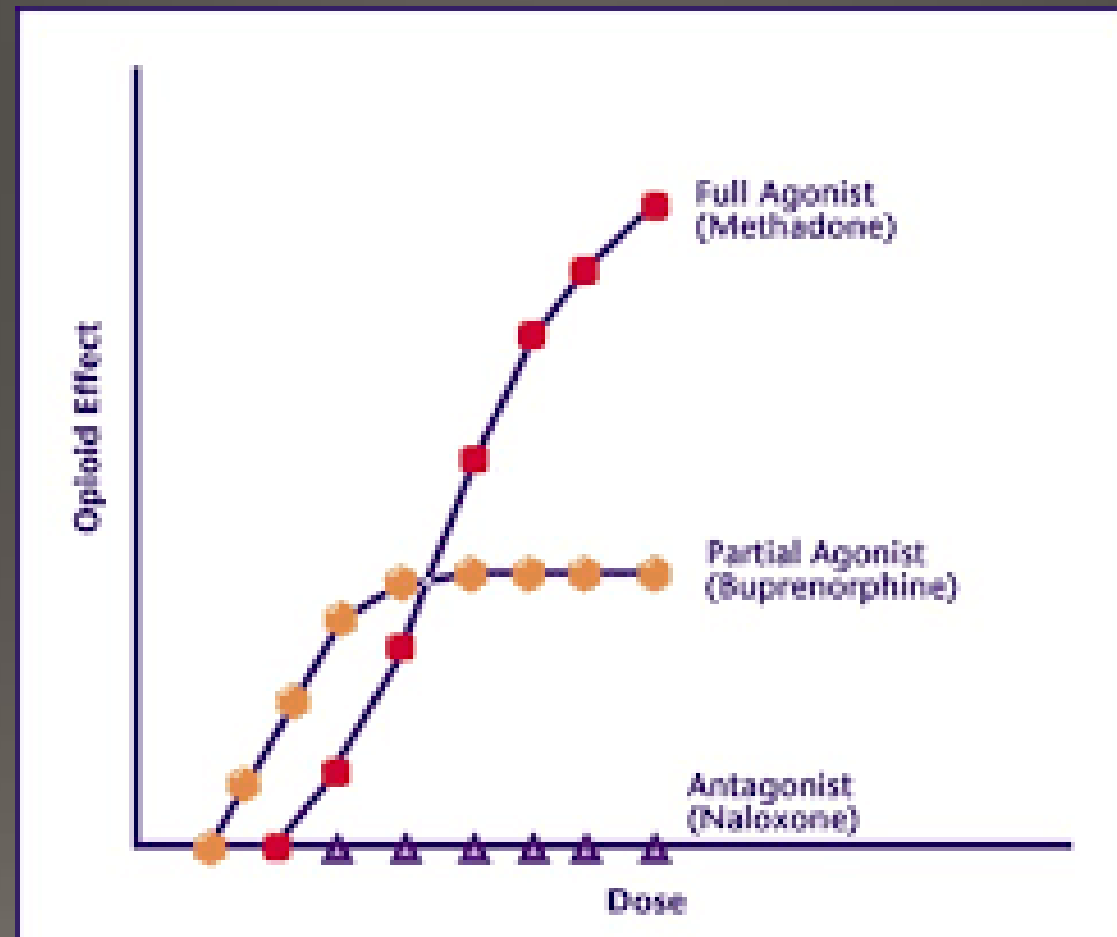
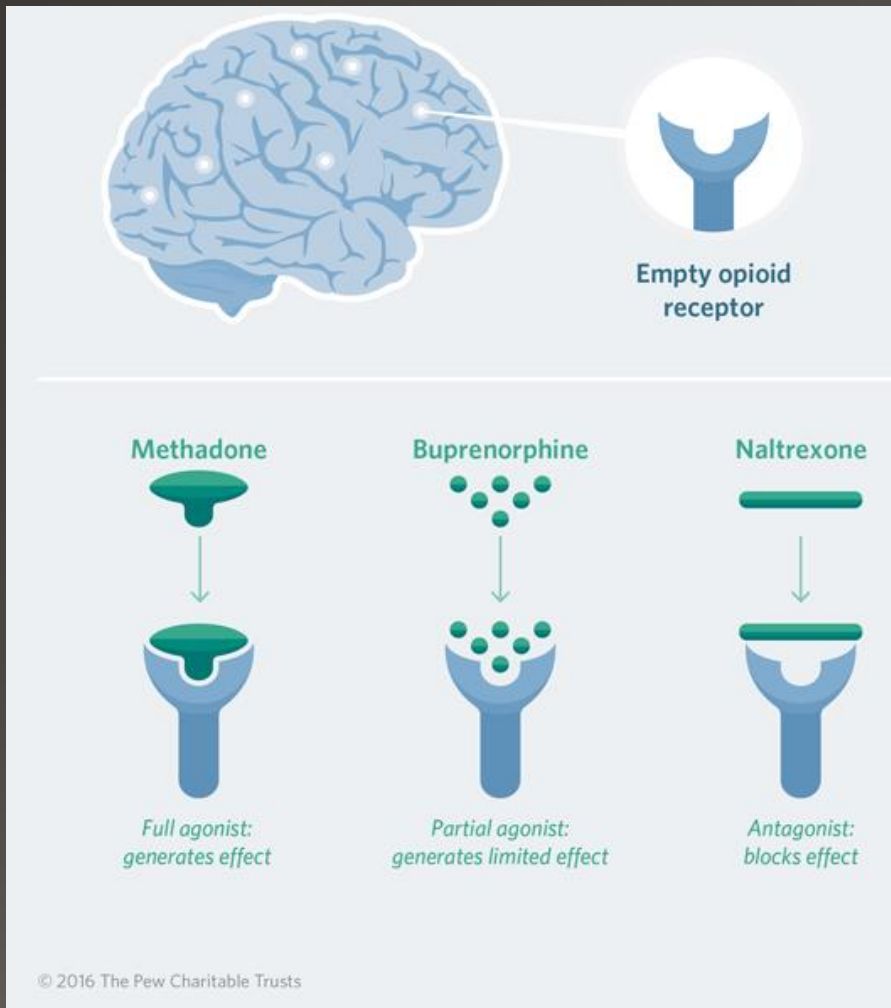
Принципы лечения опиоидной зависимости

- Полный отказ или снижение употребления
- Снижение смертности от передозировки
- Предупреждение распространения инфекционных заболеваний (ВИЧ, Гепатит В и С, туберкулез, ЗППП)
- Снижение криминального поведения
- Социальная адаптация

Процент ремиссий при разных подходах к лечению опиоидной зависимости

Поддерживающая терапия метадонем	50-80%
Поддерживающая терапия бупренорфином	40-70%
Поддерживающая терапия инъекционным налтрексоном	10-60%
Поддерживающая терапия пероральным налтрексоном	10-20%
Нефармакологические методы лечения	5-20%
Детоксикация	5-10%

Препараты для поддерживающей фармакотерапии опиоидной зависимости





- Метадон и бупренорфин включены в перечень основных лекарственных средств рекомендованных Всемирной Организацией Здравоохранения как наиболее эффективных и безопасных для лечения опиоидной зависимости (ОЗ)
- Использование метадона и бупренорфина позволило снизить риск передозировки наркотическими препаратами на 44-86% (Dupouy 2017, Schwartz 2013)

Факторы, влияющие на эффективность лечения

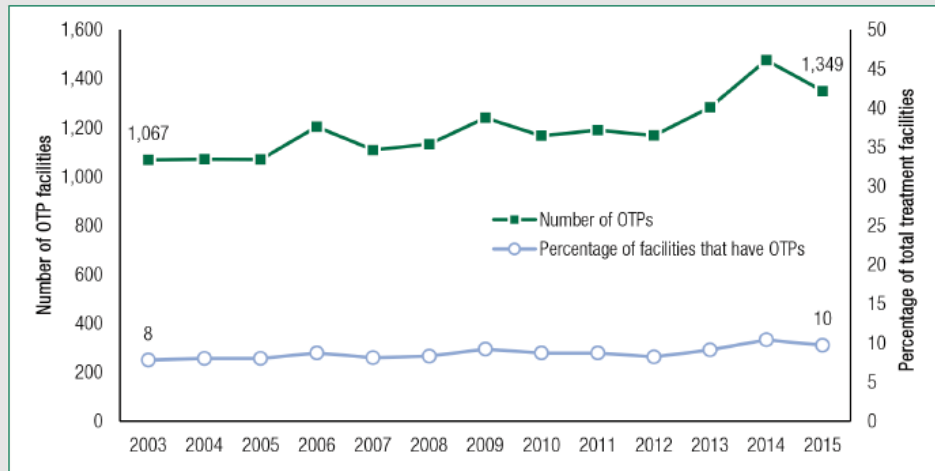
- Низкая приверженность к лечению:
 - Пропуск приема препарата
 - Суточные колебания концентрации, синдром отмены
 - Продолжение употребления наркотиков
- Риски, связанные с назначением агонистов опиоидных рецепторов:
 - Злоупотребление назначенными препаратами (прием в большем количестве, альтернативные способы введения – инъекционный, ингаляционный)
 - Нелегальная продажа препаратов третьим лицам
 - Риск непреднамеренной передозировки препаратами (нарушение требований к хранению, доступ третьих лиц)

Метадон



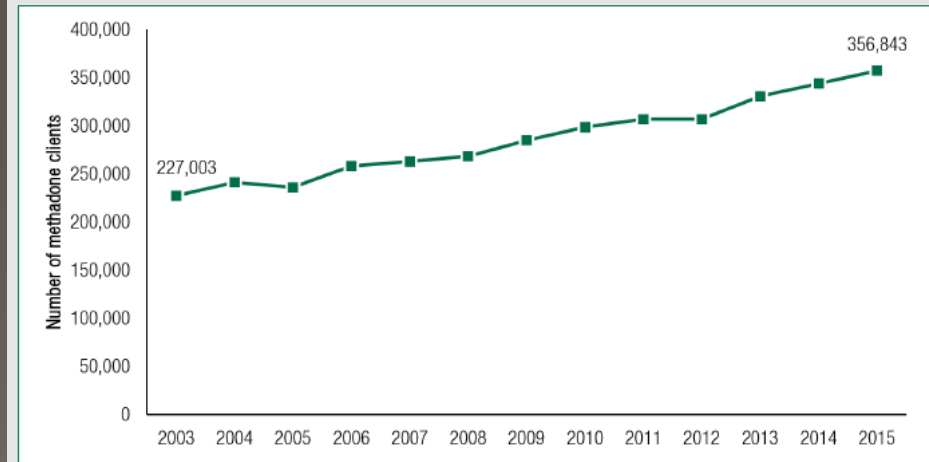
- Доступен с 1964 года в специализированных клиниках по лечению ОЗ (Opioid Treatment Programs) в сочетании с консультированием и социальной поддержкой

Figure 1. Number of Opioid Treatment Programs (OTPs) and Percentage of Total Substance Abuse Treatment Facilities that Provided Them: 2003 to 2015



Source: SAMHSA National Survey of Substance Abuse Treatment Facilities (N-SSATS), 2003 to 2015

Figure 2. Number of Opioid treatment Programs (OTP) Clients Receiving Methadone: 2003 to 2015



Source: SAMHSA National Survey of Substance Abuse Treatment Facilities (N-SSATS), 2003 to 2015

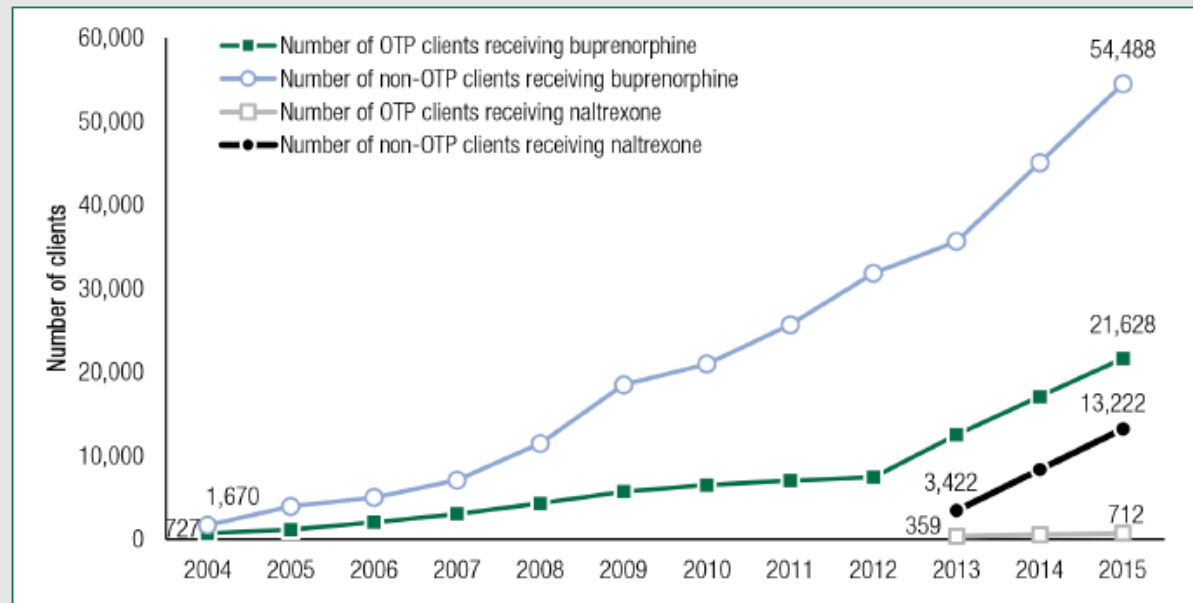
Метадон

- Индивидуальные различия в метаболизме
- Взаимодействие с другими лекарственными препаратами
- Изменения ЭКГ и риск нарушений сердечного ритма
- Синергизм с веществами, подавляющими активность ЦНС (алкоголь, бензодиазепины, барбитураты, опиаты)
- Риск остановки дыхания и передозировки
- Вызывает синдром отмены
- Риск злоупотребления и нелегального распространения

Бупренорфин

- Доступен с 2002 г. для использования в специализированных клиниках для лечения ОЗ и назначения специалистами, имеющими лицензию на использование бупренорфина

Figure 5. Number of Clients Receiving Buprenorphine or Extended Release Naltrexone at Opioid Treatment Programs (OTPs) and in Facilities without OTPs (non-OTPs): 2004 to 2015



Source: SAMHSA National Survey of Substance Abuse Treatment Services (N-SSATS), 2003 to 2015.

Фармакология бупренорфина

- Бупренорфин – полусинтетическое производное тебаина
- Сублингвальная абсорбция 50-55%
- Максимальная концентрация через 2 часа
- Хорошо проникает через ГЭБ
- Период полувыведения 24-42 часа
- Метаболизм путем N-дезалкилирования через CYP 450 3A4 с образованием норбупренорфина
- **Высокий аффинитет к μ -опиоидным рецепторам** (1.7 >героин, 5.4 >морфин, 120 >оксикодон)
- **Низкая внутренняя активность**

Бупренорфин

*Высокий
аффинитет
к μ -ОР*

- Блокирует действие других опиоидов

*Низкая
внутренняя
активность*

- Минимальный риск остановки дыхания и нарушений сердечного ритма
- Меньший синергизм с веществами, подавляющими активность ЦНС
- Менее выражен синдром отмены

- Минимальное взаимодействие с другими лекарственными препаратами
- Меньше риск злоупотребления и нелегального распространения (бупренорфин + налоксон, инъекционные формы)

Лекарственные формы бупренорфина



- Бупренорфин (*Subutex*[®]): сублингвальные таблетки 2 мг и 8 мг



- Бупренорфин + налоксон (*Suboxone*[®], *Vunavail*[®], *Zubsolv*[®], *Cassira*[®]): сублингвальные таблетки 2 мг/0.5 мг, 8 мг/2 мг, 16 мг/4 мг, сублингвальные пленки

- Пролонги бупренорфина:

- Подкожный имплант бупренорфина (*Probuphine*[®], Titan Pharmaceuticals, San Francisco, CA)
- Подкожный бупренорфин-депо (*Sublocade*[®], Indivior Inc., Richmond, VA)



Подкожный имплант бупренорфина (*Probuphine*®)



- Одобрен для лечения ОЗ в 2016 г
- Показан для пациентов, достигших стабилизации на с/л бупренорфине в дозе 8 мг и меньше
- 4x80 мг=320 мг
- Обеспечивает стабильную концентрацию в течение 6 месяцев
- Продолжительность лечения 12 месяцев
- Удержание в программе (6 месяцев):



с/л бупренорфин 65.7%
имплант 95.4%

- Ремиссия (6 месяцев):

с/л бупренорфин 67%
имплант 81%

**Effect of Buprenorphine Implants on Illicit Opioid Use
Among Abstinent Adults With Opioid Dependence Treated
With Sublingual Buprenorphine
A Randomized Clinical Trial**

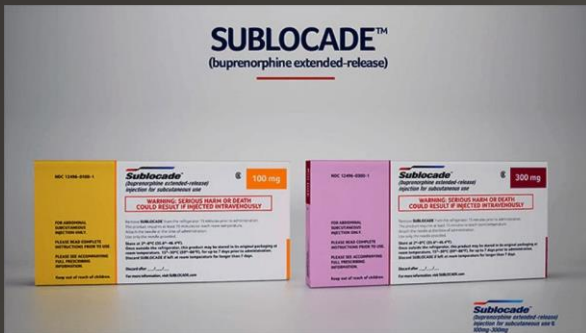
Richard N. Rosenthal, MD; Michelle R. Lofwall, MD; Sonnie Kim, PharmD; Michael Chen, PhD; Katherine L. Beebe, PhD; Frank J. Vocci, PhD; for the PRO-814 Study Group

JAMA. 2016;316(3):282-290. doi:10.1001/jama.2016.9382
Corrected on August 11, 2016.



Подкожный бупренорфин-депо (Sublocade®)

- Одобрен для лечения ОЗ в 2017 г.
- Подкожная инъекция в область передней брюшной стенки
- Обеспечивает стабильную концентрацию в течение 30 дней
- Дозы 100 мг и 300 мг
- 300 мг – 300 мг – 100 мг – 100 мг
- > количество дней без употребления опиатов по сравнению с плацебо
- Блокирует действие опиатов в течение 4 недель
- Повышает приверженность к лечению в 2 раза по сравнению с плацебо (FDA report)
- Контроль за ферментами печени
- При признаках передозировки в течение первых двух недель необходимо хирургическое удаление препарата



Налтрексон

Блокирует действие опиоидов

Минимальное взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Отсутствует риск остановки дыхания и нарушений сердечного ритма

Не вызывает синдром отмены

Нет синергизма с веществами, подавляющими активность ЦНС

Не требует лицензии на назначение препарата

Низкая приверженность к лечению

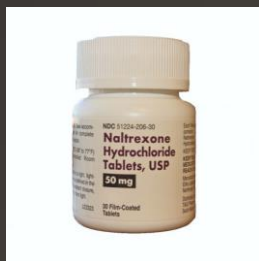
(Cochrane review Minozzi 2011: 13 исследований, 1158 участников, <30% закончили курс лечения)

Требует отказ от опиатов в течение 7-10 дней

Приверженность к лечению выше среди заключенных и людей с высокой мотивацией к лечению

Риск передозировки опиоидами при прекращении лечения (?)

Лекарственные формы налтрексона



- Пероральный налтрексон (Revia[®], Depade[®], Антаксон[®])
 - Таблетки 50 мг
 - Длительность действия 24-36 часов



- Инъекционный налтрексон (Вивитрол[®])
 - 380 мг налтрексона для в/м инъекции
 - Длительность действия 30 дней



- Таблетки для имплантации (Продетоксон[®])
 - Налтрексона гидрохлорид 1 г + Триамцинолона ацетанид 100 мг в шприце для хирургической имплантации
 - Длительность действия до 2 месяцев

Инъекционный налтрексон (Вивитрол®)

- Инициация лечения (induction success) (Extended-release injectable naltrexone for opioid use disorder: A systematic review. Jarvis 2018 – включено 34 исследования)
 - 62.6% среди участников, требующих детоксикации
 - 85% среди участников, не требующих детоксикации
- Приверженность к лечению (Jarvis 2018): завершили курс лечения
 - 46.7% участников по результатам клинических исследований
 - 10.5% пациентов по результатам ретроспективного анализа

Налтрексон или бупренорфин?

Comparative effectiveness of extended-release naltrexone versus buprenorphine-naloxone for opioid relapse prevention (X:BOT): a multicentre, open-label, randomised controlled trial

Joshua D Lee, MD, Edward V Nunes Jr, MD, Patricia Novo, MPH, Ken Bachrach, PhD, Genie L Bailey, MD, Snehal Bhatt, MD, Sarah Farkas, MA, Marc Fishman, MD, Phoebe Gauthier, MPH, Candace C Hodgkins, PhD, Jacquie King, MS, Robert Lindblad, MD, David Liu, MD, Abigail G Matthews, PhD, Jeanine May, PhD, K Michelle Peavy, PhD, Stephen Ross, MD, Dagmar Salazar, MS, Paul Schkolnik, PhD, Dikla Shmueli-Blumberg, PhD, Don Stablein, PhD, Geetha Subramaniam, MD, and John Rotrosen, MD

Lancet. 2018 January 27; 391(10118): 309–318. doi:10.1016/S0140-6736(17)32812-X.

- Мультицентровое открытое рандомизированное исследование сравнительной эффективности инъекционного налтрексона и бупренорфина-наллоксона для предупреждения рецидива ОЗ
 - Бупренорфин-наллоксон=287
 - Инъекционный налтрексон=283
 - Все участники прошли детоксикацию
 - Курс лечения 24 недели

Инициация лечения:

94% Бупренорфин-наллоксон

72% Инъекционный налтрексон

Рецидив ОЗ:

57% Бупренорфин-наллоксон

65% Инъекционный налтрексон (HR 1.36, 95% CI 1.10–1.68)

Рецидив ОЗ среди участников, прошедших инициацию лечения:

56% Бупренорфин-наллоксон

52% Инъекционный налтрексон (HR 0.92, 95% CI 0.71–1.18)

Факторы, влияющие на выбор лечения



- Полный отказ от наркотика или снижение вреда
- Наличие хронического болевого синдрома или предстоящего использования опиоид-содержащих веществ
- Беременность или планирование беременности
- Наличие сопутствующих медицинских и психиатрических заболеваний
- Высокий риск передозировки
- Риск злоупотребления и нелегального использования препаратов
- Сопутствующие химические зависимости
- **Доступность лечения**



