

Применение налтрексона для стабилизации ремиссии при опийной наркомании

Крупницкий Е.М

НИПНИ им. В.М. Бехтерева

СПбГМУ им. И.П. Павлова

NALTREXONE

Разные лекарственные
формы:

1. Пероральная
2. Имплантируемая
3. Инъекционная

Научные исследования эффективности различных лекарственных форм налтрексона:

1. Пероральной
2. Комбинации перорального налтрексона с антидепрессантами
3. Комбинации перорального налтрексона с альфа₂-адреномиметиками
4. Импланта (продетоксона)
5. Инъекционной формы (вивитрола)

***Двойное слепое рандомизированное
плацебо контролируемое исследование
эффективности применения
налтрексона для лечения опишной
наркомании***

**Е. Крупицкий, Э. Эвартау, М.Цой , В. Егорова, Д.
Масалов, А. Бураков, Т. Романова, Т. Диденко, Е.
Вербицкая, Е. Иванова, А. Беспалов, Н. Незнанов, А.
Гриненко, Ч. О'Брайен, Дж. Вуди,**

**СПб ГМУ им. И.П. Павлова
Университет штата Пенсильвания**

При поддержке гранта NIDA # 3 P60 DA05186-13S1



ELSEVIER

Journal of Substance Abuse Treatment 26 (2004) 285–294

Journal of
Substance
Abuse
Treatment

Regular article

Naltrexone for heroin dependence treatment in St. Petersburg, Russia

Evgeny M. Krupitsky, M.D., Ph.D.^a, Edwin E. Zvartau, M.D., Ph.D.^a,
Dimitry V. Masalov, M.D.^a, Marina V. Tsoi, M.D.^a, Andrey M. Burakov, M.D.^a,
Valentina Y. Egorova, M.D.^a, Tatyana Y. Didenko, M.D.^a, Tatyana N. Romanova, M.S.^a,
Eva B. Ivanova, M.D., Ph.D.^a, Anton Y. Beshpalov, M.D., Ph.D.^a, Elena V. Verbitskaya, Ph.D.^a,
Nikolai G. Neznanov, M.D., Ph.D.^a, Alexandr Y. Grinenko, M.D., Ph.D.^a,
Charles P. O'Brien, M.D.^b, George E. Woody, M.D.^{b,*}

^a*St. Petersburg Scientific Research Center of Addictions and Psychopharmacology,
affiliated with St. Petersburg State Pavlov Medical University, Russia*

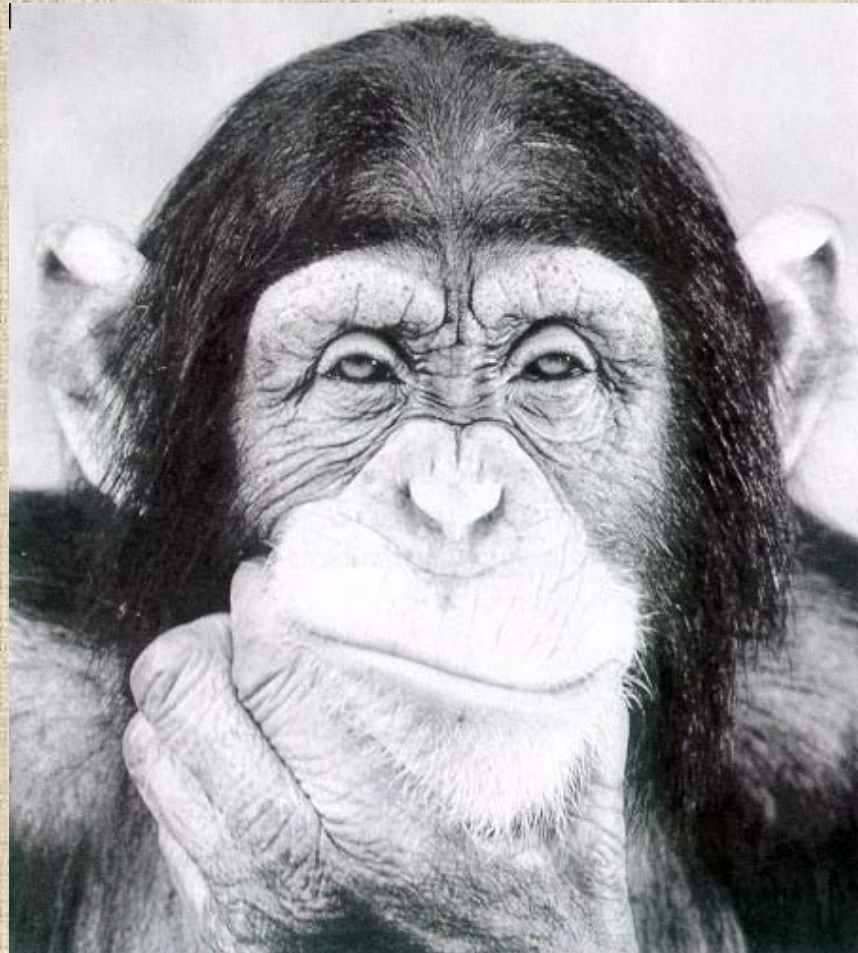
^b*University of Pennsylvania, Department of Psychiatry and Veterans Affairs Medical Center, Philadelphia, Pennsylvania, USA*

Received 13 July 2003; received in revised form 4 December 2003; accepted 5 February 2004

Пероральный налтрексон

- Налтрексон является эффективным методом лечения опиоидной наркомании ([Krupitsky et al, Journal Substance Abuse Treatment, 2004](#))
- Однако налтрексон не влиял на симптомы постабстинентного синдрома: депрессию, тревогу, влечение к героину

Как улучшить эффективность лечения опишной наркомании налтрексоном?



Данные предыдущих исследований

- СИОЗ (циталопрам) эффективно купировали постабстинентные расстройства у больных героиновой наркоманией, однако не стабилизировали ремиссию статистически достоверно ([Krupitsky et al, Addictive Disorders And Their Treatment, 2002](#))

ГИПОТЕЗА

- Антидепрессанты (СИОЗ) могут уменьшить проявления постабстинентных расстройств у больных опишной наркоманией, и, при их комбинации с налтрексоном, улучшить комплаенс с приёмом налтрексона, и, тем самым, его эффективность в отношении стабилизации ремиссии.

Научные исследования эффективности различных лекарственных форм налтрексона:

1. Пероральной
- 2. Комбинации перорального налтрексона с антидепрессантами**
3. Комбинации перорального налтрексона с альфа₂-адреномиметиками
4. Импланта (продетоксона),
5. Инъекционной формы (вивитрола)

***Двойное слепое рандомизированное
плацебо контролируемое исследование
эффективности применения
налтрексона и флуоксетина для
лечения опишной наркомании***

**Е. Крупицкий, Э. Эвартау, М.Цой , В. Егорова, Д. Масалов, А.
Бураков, Т. Романова, Т. Диденко, Е. Вербицкая, Е. Иванова, А.
Беспалов, Н. Незнанов, А. Гриненко, Ч. О'Брайен, Дж. Вуди,**

**СПб ГМУ им. И.П. Павлова
Университет штата Пенсильвания**

При поддержке гранта NIDA # 3 P60 DA05186-13S1



ELSEVIER

Journal of Substance Abuse Treatment xxx (2006) xxx–xxx

Journal of
Substance
Abuse
Treatment

Regular article

Naltrexone with or without fluoxetine for preventing relapse to heroin addiction in St. Petersburg, Russia

Evgeny M. Krupitsky, (M.D., Ph.D.)^a, Edwin E. Zvartau, (M.D., Ph.D.)^a,
Dimitry V. Masalov, (M.D.)^a, Marina V. Tsoy, (M.D.)^a, Andrey M. Burakov, (M.D.)^a,
Valentina Y. Egorova, (M.D.)^a, Tatyana Y. Didenko, (M.D.)^a, Tatyana N. Romanova, (M.S.)^a,
Eva B. Ivanova, (M.D., Ph.D.)^a, Anton Y. Beshpalov, (M.D., Ph.D.)^a, Elena V. Verbitskaya, (Ph.D.)^a,
Nikolai G. Neznanov, (M.D., Ph.D.)^a, Alexandr Y. Grinenko, (M.D., Ph.D.)^a,
Charles P. O'Brien, (M.D., Ph.D.)^b, George E. Woody, (M.D.)^{b,*}

^a*St. Petersburg Scientific-Research Center of Addictions and Psychopharmacology (affiliated with St. Petersburg State Pavlov Medical University and Bekhterev Research Psychoneurological Institute), St. Petersburg, Russia*

^b*Department of Psychiatry and Veterans Affairs Medical Center, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA*

Received 1 March 2006; received in revised form 12 May 2006; accepted 12 May 2006

Налтрексон + СИОЗ

- ❖ **Налтрексон более эффективен, чем плацебо и флуоксетин, в терапии опишной наркомании.**
- ❖ **Комплаенс с приёмом препарата в данном исследовании был намного выше, чем в аналогичных американских. Возможно, это обусловлено возрастом больных и успешным контролем комплаенса со стороны родственников.**

Налтрексон + СИОЗ(продолж.):

- ❖ Флуоксетин не оказывал статистически достоверного эффекта на стабилизацию ремиссии при опиоидной наркомании.
- ❖ К концу курса лечения комбинация налтрексона и флуоксетина имела тенденцию, близкую к статистически достоверной, быть более эффективной, чем один налтрексон, только у женщин.

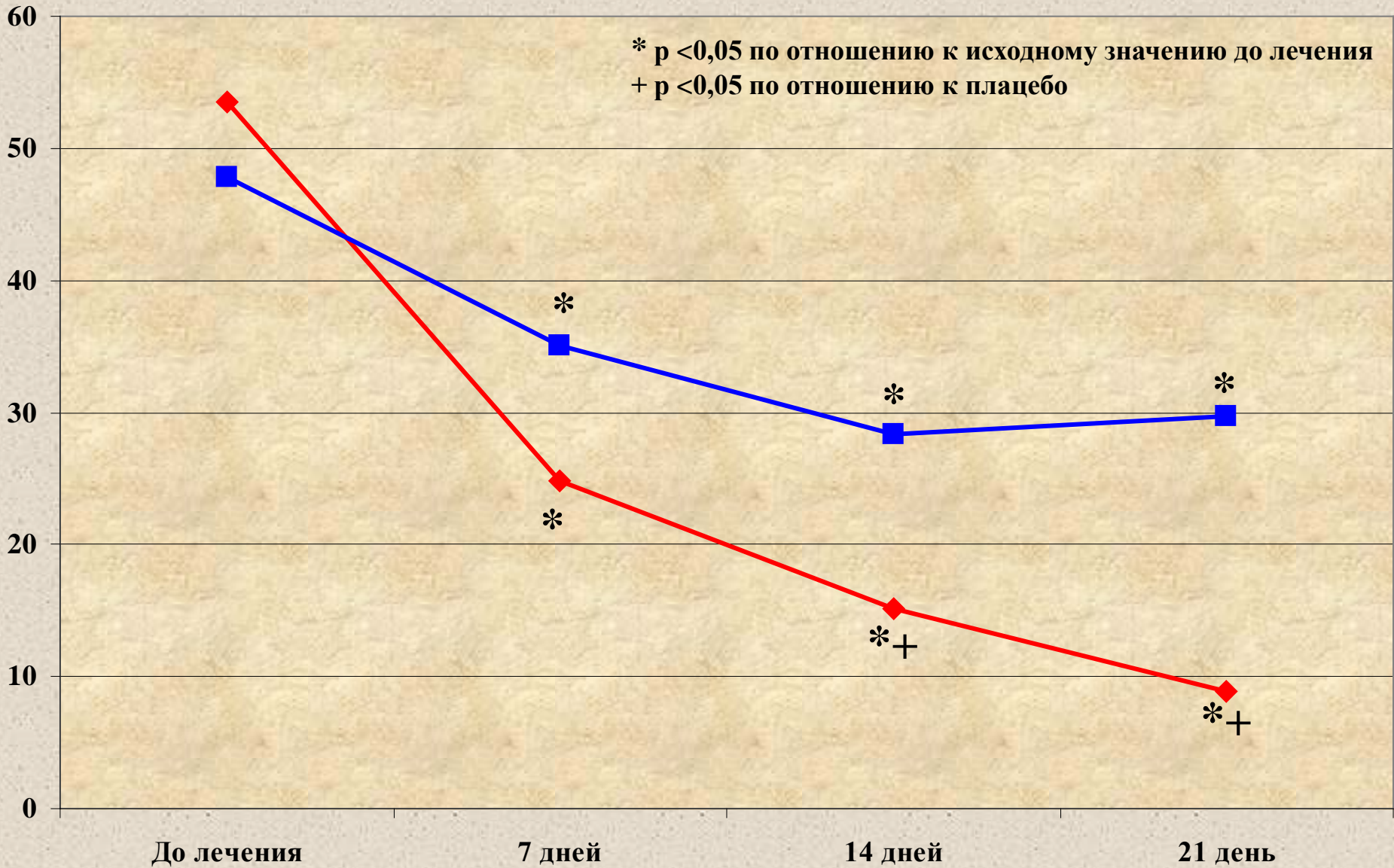
Тразодон

- Обладает сильным антидепрессивным эффектом через серотониновые рецепторы за счет ингибирования обратного захвата серотонина
- Блокирует побочные эффекты (бессонницу, ажитацию, сексуальную дисфункцию), обусловленные стимуляцией 5HT_{2a} рецепторов

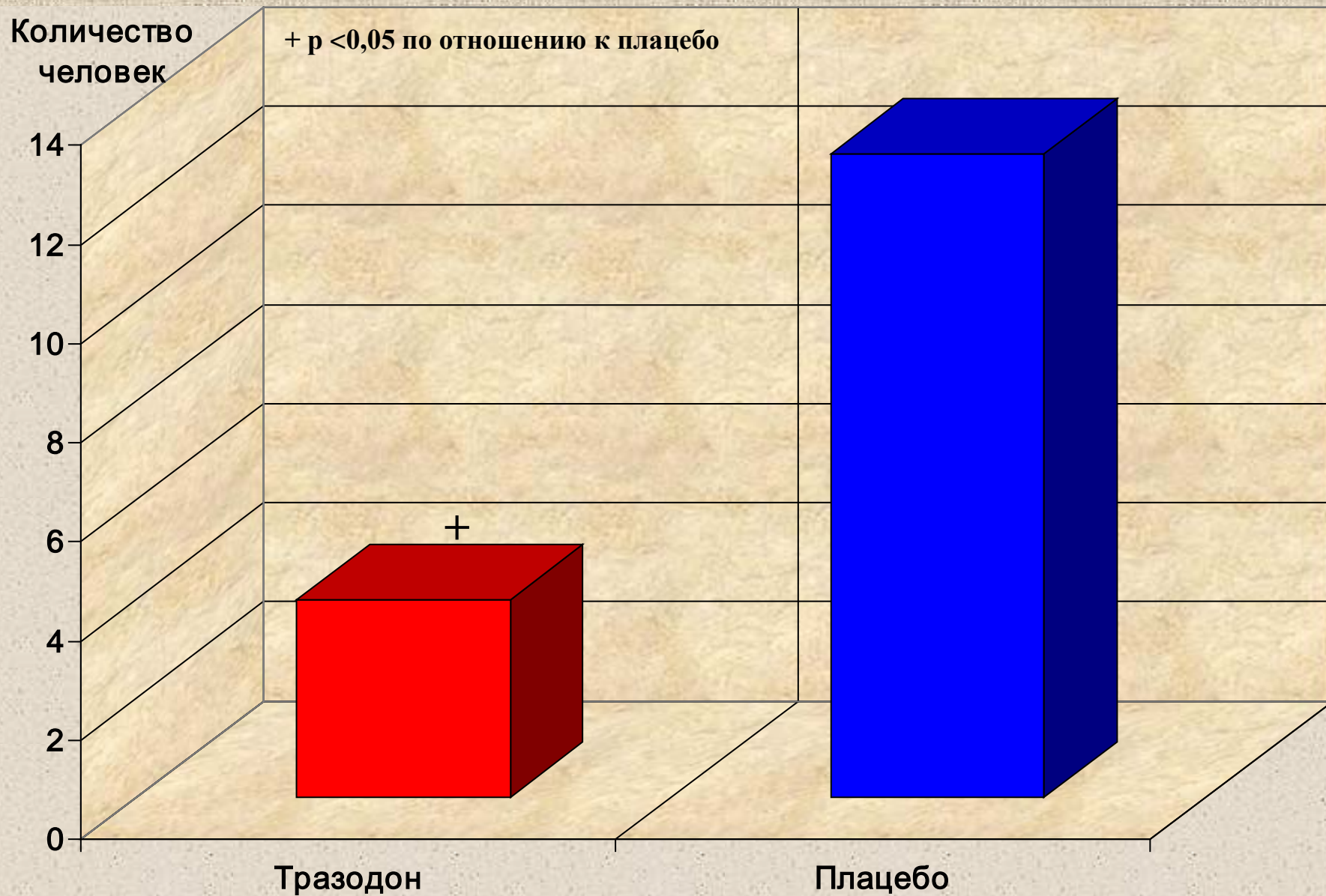
**Тразодон – антидепрессант
со снотворным и противотревожным
действием**

Динамика влечения к героину

Тразодон Плацебо



Нарушения сна к концу лечения



• ДРУГИЕ КОМБИНАЦИИ?

- Может быть, комбинации налтрексона с другими препаратами будут более эффективны?



Научные исследования эффективности различных лекарственных форм налтрексона:

1. Пероральной
2. Комбинации перорального налтрексона с антидепрессантами
- 3. Комбинации перорального налтрексона с альфа₂-адреномиметиками**
4. Импланта (продетоксона),
5. Инъекционной формы (вивитрола)

ГИПОТЕЗА

Гуанфацин может:

- Уменьшить проявления постабстинентных расстройств у больных опийной наркоманией, и, в комбинации с налтрексоном, улучшить комплаенс с приёмом налтрексона, а тем самым - повысить его эффективность в отношении стабилизации ремиссии
- За счет антистрессового действия профилактировать обусловленные стрессом рецидивы наркомании

Двойное слепое рандомизированное
плацебо контролируемое исследование
эффективности применения налтрексона и
гуанфацина для лечения опиоидной
наркомании

Крупницкий Е.М., Звартау Э.Э., Блохина
Е.А., Бушара Н.М., Вальгрен В.Ю., Цой-
Подосенин М.В., Масалов Д.В., Бураков
А.М., Романова Т.Н., Тюрина А.А.,
Палаткин В.Я., Вербицкая Е.В., Славина
Т.Ю.

T. Kosten

СПб ГМУ им. И.П. Павлова
ЛОНД
Baylor College of Medicine

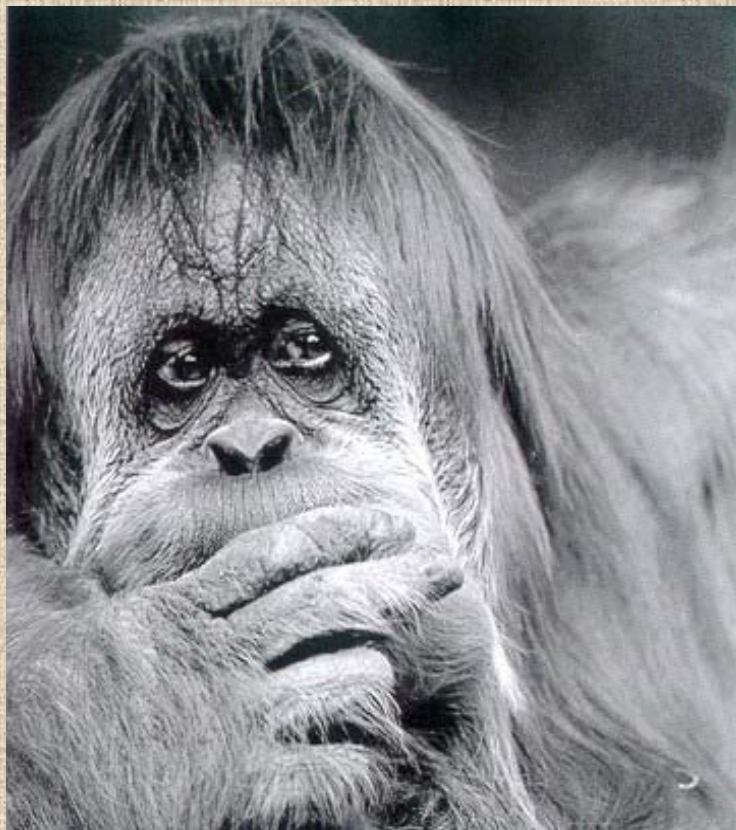
При поддержке гранта NIDA # NG-06/1

Налтрексон + Гуанфацин

- Комбинация налтрексон + гуанфацин достаточно хорошо переносится больными с зависимостью от опиатов
- Комбинация налтрексон + гуанфацин сравнима по эффективности с налтрексоном + плацебо
- Гуанфацин не оказывал статистически достоверного эффекта на стабилизацию ремиссии

**Основная проблема терапии налтрексоном
– плохой комплайенс...**

ГИПОТЕЗА: Возможно, пролонгированные
лекарственные формы налтрексона
помогут решить эту проблему ?



Научные исследования эффективности различных лекарственных форм налтрексона:

1. Пероральной
2. Комбинации перорального налтрексона с антидепрессантами
3. Комбинации перорального налтрексона с альфа₂-адреномиметиками
4. Импланта (продетоксона)
5. Инъекционной формы (вивитрола)

ДВОЙНОЕ СЛЕПОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ
ПЛАЦЕБО КОНТРОЛИРУЕМОЕ
ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ
ИМПЛАНТАТА НАЛТРЕКСОНА
(ПРОДЕТОКСОНА) ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОПИЙНОЙ
НАРКОМАНИИ

Крупницкий Е.М., Звартау Э.Э., Блохина Е.А., Бушара Н.М.,
Вальгрен В.Ю., Цой-Подосенин М.В., Масалов Д.В., Бураков А.М.,
Романова Т.Н., Тюрина А.А., Палаткин В.Я., Вербицкая Е.В.,
Славина Т.Ю.

G. Woody

СПб ГМУ им. И.П. Павлова
ЛОНД
Университет штата Пенсильвания

При поддержке гранта NIDA

Use of Naltrexone to Treat Opioid Addiction in a Country in Which Methadone and Buprenorphine Are Not Available

Evgeny Krupitsky · Edwin Zvartau · George Woody

Long-acting depot formulations of naltrexone for heroin dependence: a review

Evgeny M. Krupitsky^{a,b} and Elena A. Blokhina^a

^aLaboratory of Clinical Psychopharmacology of Addictions, Valdman Institute of Pharmacology, St Petersburg State Pavlov Medical University and
^bDepartment of Addictions, St Petersburg Bekhterev Research Psychoneurological Institute, St Petersburg, Russia

Correspondence to Evgeny M. Krupitsky, MD, PhD, DMedSci, Chief, Department of Addictions, St Petersburg Bekhterev Research Psychoneurological Institute, Bekhtereva Street 3, St Petersburg 192019, Russia
Tel: +7 812 296 9905; fax: +7 812 365 2217;
e-mail: kru@ek3506.spb.edu krueator@gmail.com

Current Opinion in Psychiatry 2010, 23:210–214

Purpose of review

The major problem with the oral formulation of naltrexone for heroin dependence is poor compliance (adherence). Long-acting sustained release formulations of naltrexone (implantable and injectable) might help to improve compliance and, thus, increase the efficacy of abstinence-oriented treatment of heroin dependence with naltrexone.

Recent findings

There have been several implantable and injectable formulations of naltrexone developed within the last decade. It was demonstrated that some of them are effective and relatively well tolerated medications for relapse prevention in heroin addicts. However, advantages and disadvantages of these new medications have never been systematically analyzed.

Summary

Long-acting sustained release formulations of naltrexone are well tolerated and more effective for relapse prevention in heroin addicts than the oral ones.

Keywords

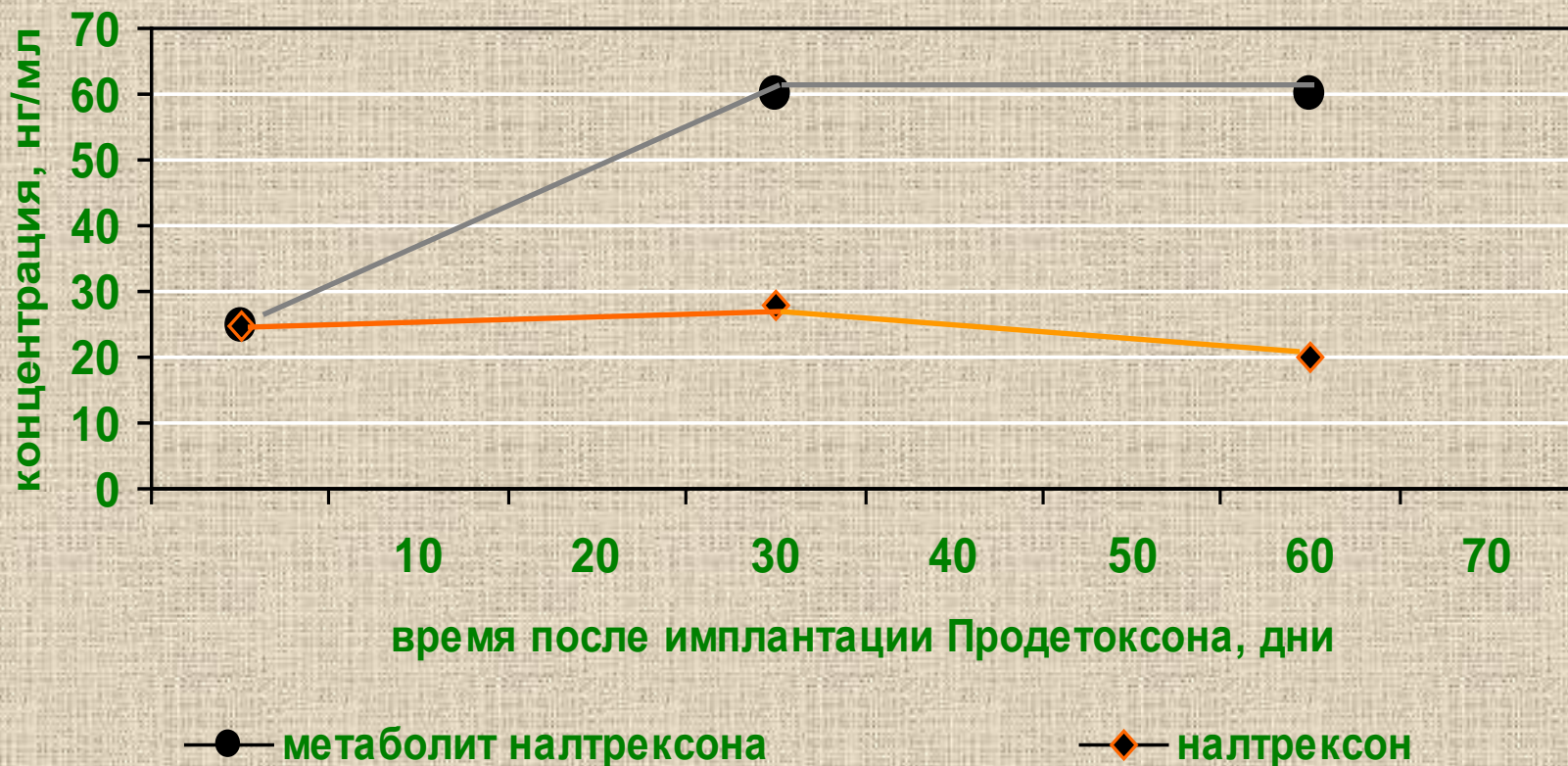
heroin dependence, long-acting sustained release formulations, naltrexone

Способ применения и дозы

ПРОДЕТОКСОН®
таблетки для имплантации,
налтрексон 1000 мг



ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ ПО ФАРМАКОКИНЕТИКЕ ПРОДЕТОКСОНА



**Отбор проб плазмы крови производился
через 1 неделю, 1 и 2 месяца после имплантации препарата**

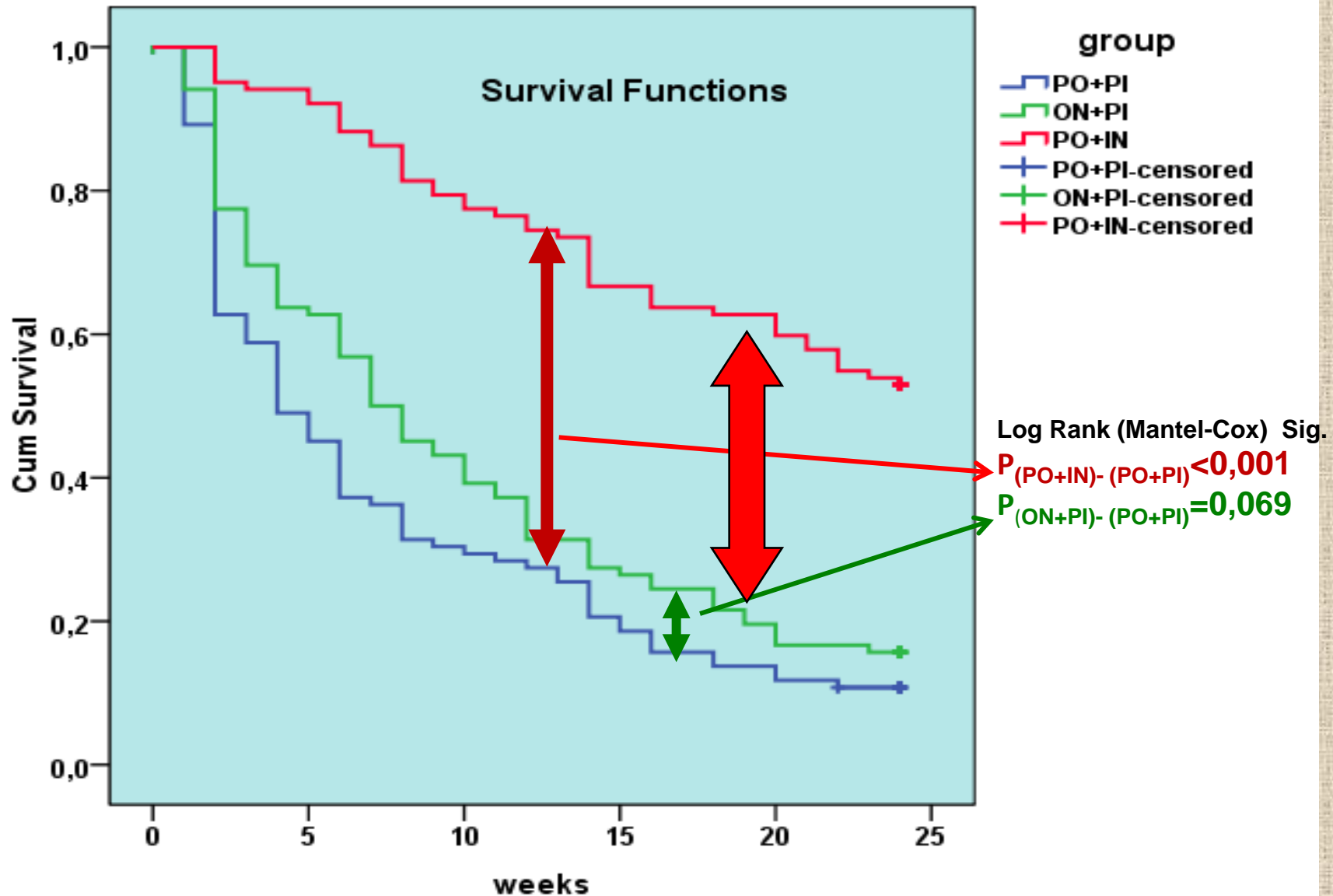
МЕТОДЫ: ОБЩИЙ ДИЗАЙН

- **306** мужчин и женщин с героиновой наркоманией после дезинтоксикации, подписания информированного согласия и пробы с налоксоном, были в случайном порядке распределены в (**РАНДОМИЗИРОВАННЫ**) одну из трех групп (**со стратификацией по гендерному признаку**).
- **Трехклеточный дизайн:**
 - **1. Налтрексон-имплантат (1000 мг, 3 раза с интервалом 2 месяца) (OP+NI) + Плацебо перорально. 102 пациента.**
 - **2. Пероральный налтрексон + Плацебо имплантат (3 раза с интервалом 2 месяца) (ON+PI). 102 пациента.**
 - **3. Плацебо перорально + Плацебо имплантат (OP+PI). 102 пациента.**
- Всем пациентам раз в две недели проводилась психотерапия в соответствии с руководством, разработанным в Пенсильванском университете.
- Контроль мочи на наркотики, комплайенса по рибофлавинову в моче, побочных эффектов и клинико-психологическое обследование проводилось раз в две недели.
- Продолжительность программы лечения – 6 мес.
- Дизайн исследования: **двойное слепое рандомизированное плацебо контролируемое клиническое исследование с двойной маскировкой.**
- Расчетный объем мощности выборки – 306 больных

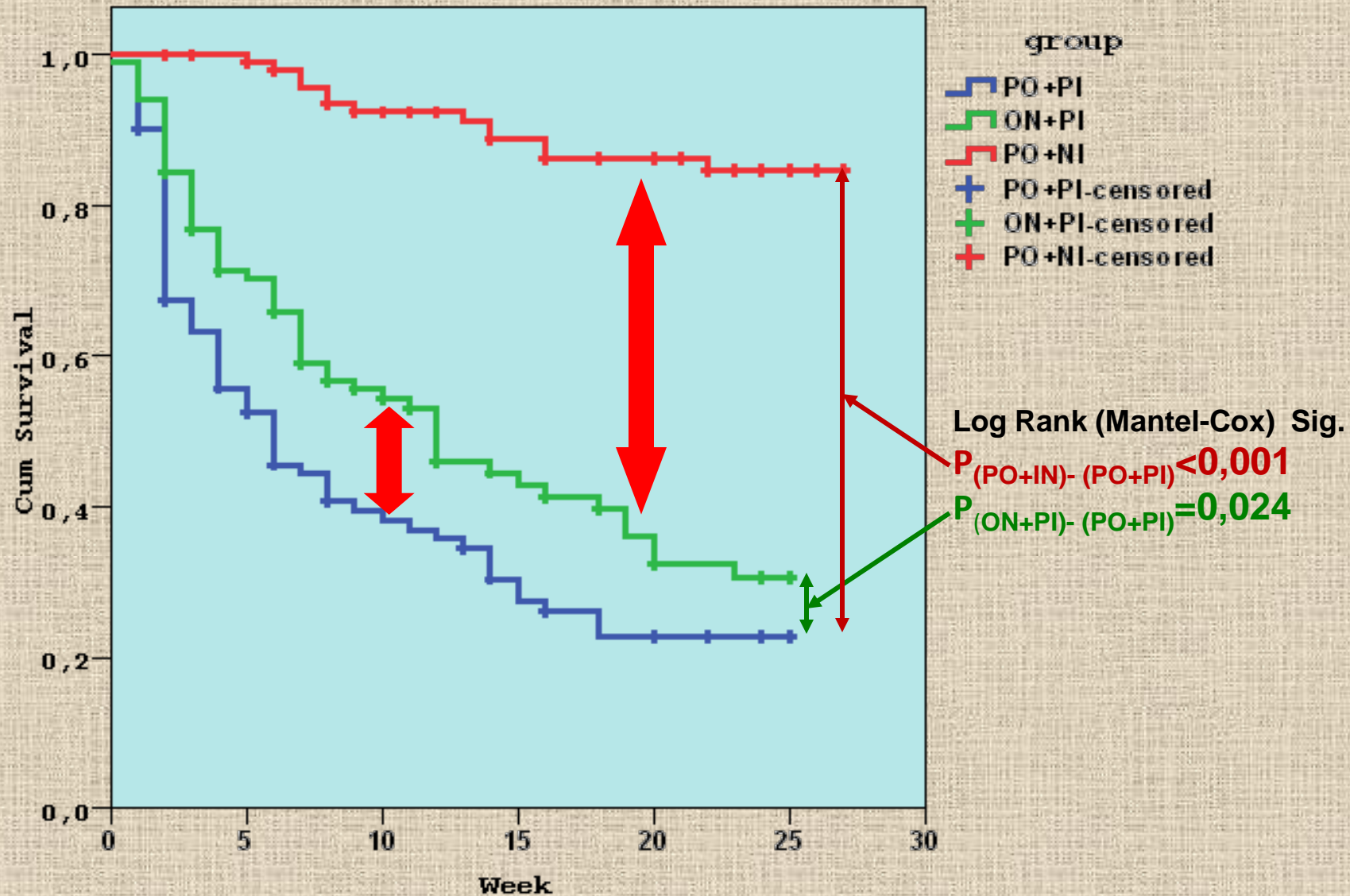
ГРУППЫ БОЛЬНЫХ

Показатели	Группы больных		
	OP+PI	ON+PI	OP+NI
Число больных	102	102	102
Пол (женщины)	27,5%	27,5%	27,5%
Возраст (M SEM)	28,0±0,40	27,9±0,40	28,7±0,45
Давность наркомании (M SEM)	7,8±0,38	7,9±0,41	8,3±0,39
Количество госпитализаций (M SEM)	3,8±0,31	4,3±0,37	4,9±0,41

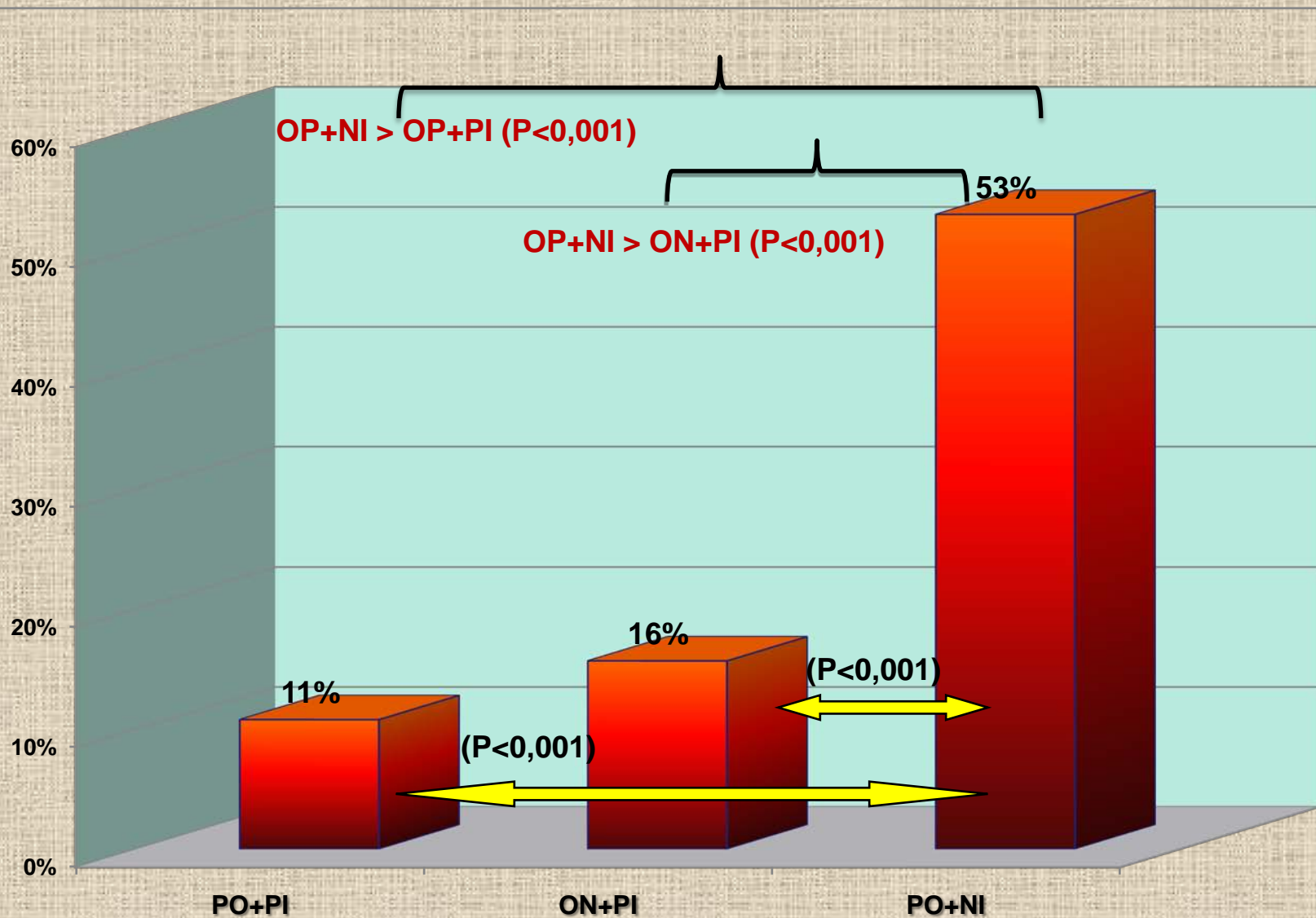
Kaplan-Meier Survival Functions: Drop out



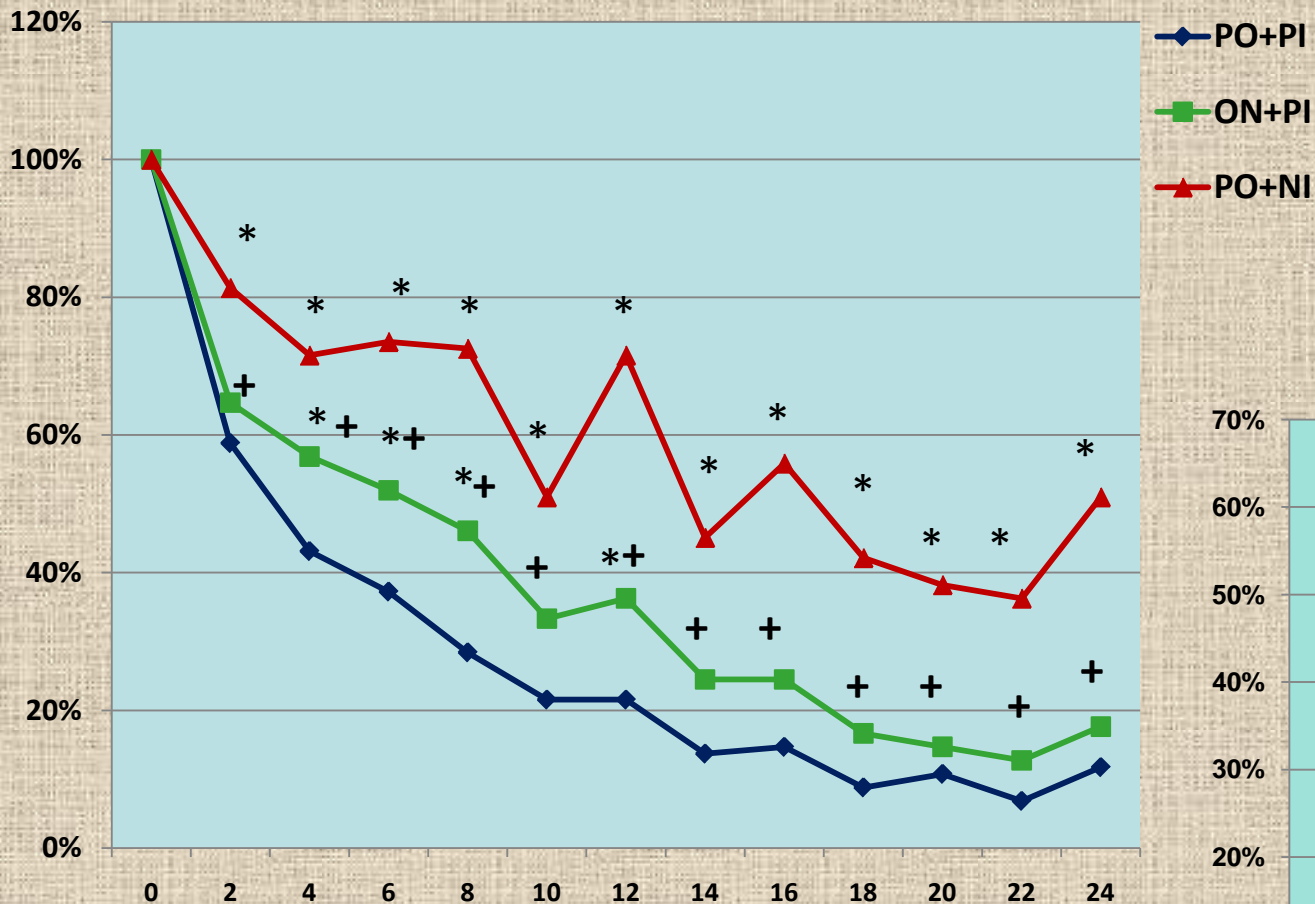
Kaplan-Meier Survival Functions: Relapse



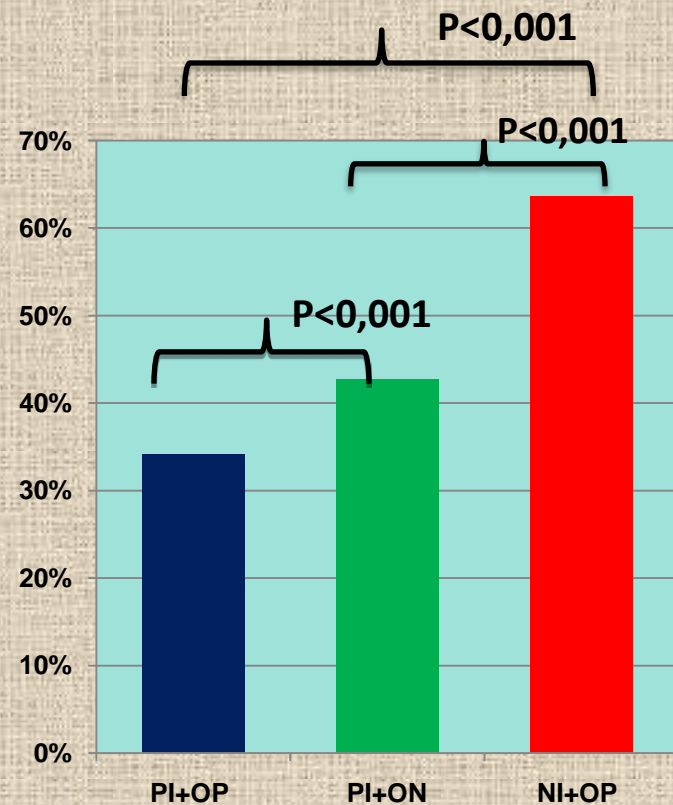
Завершение программы лечения (6 мес)



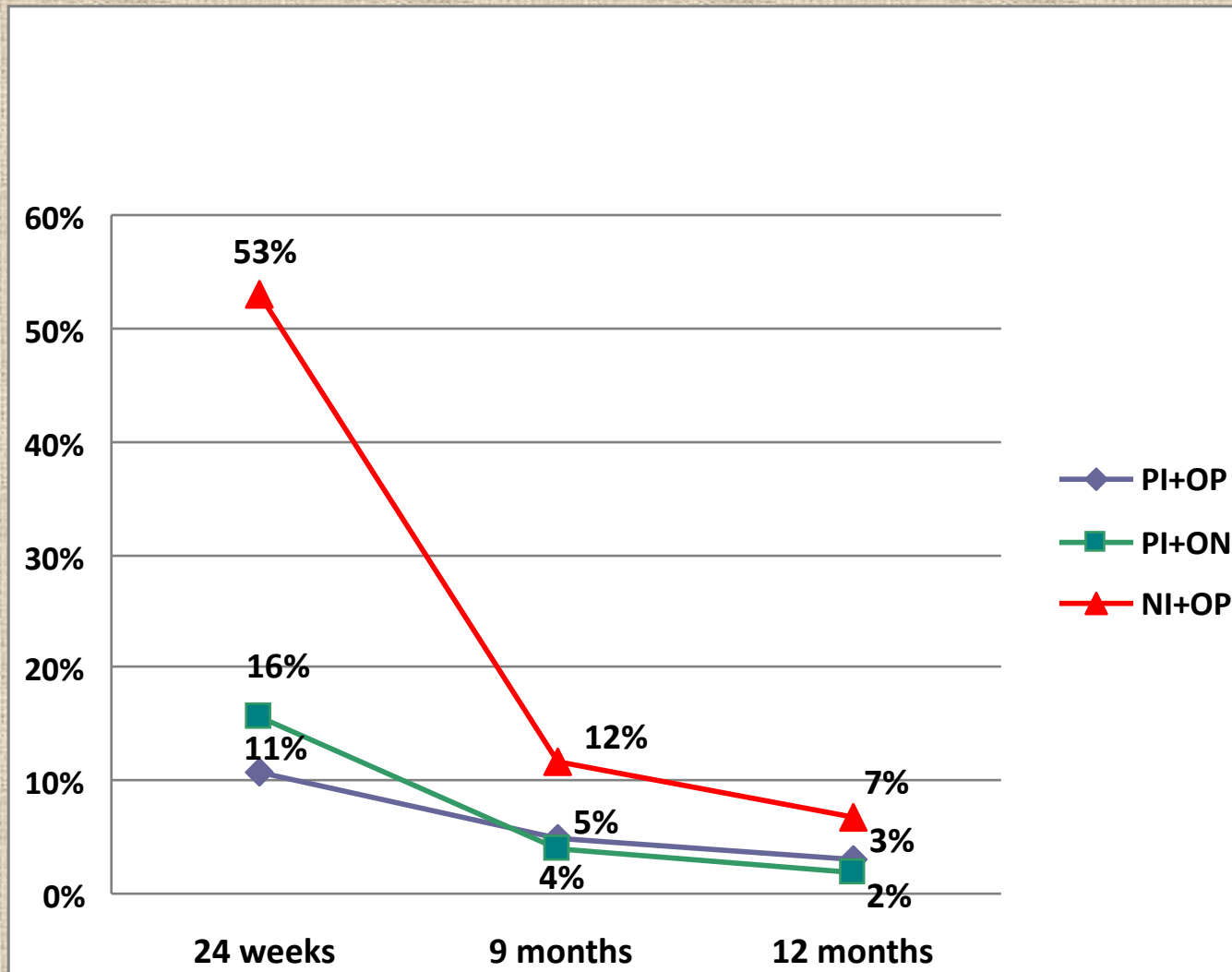
ГЕРОИН-НЕГАТИВНАЯ МОЧА



*- $P < 0,01$ Fisher's Exact Test to placebo
 + - $P < 0,01$ Fisher's Exact Test to Ntxn implant group



Remissions in 3 & 6 months after treatment *



End of Treatment 3 Month Follow Up 6 Month Follow Up

*Follow ups were collected for 44% of those who completed treatment

Генетический анализ

Thomas Kosten, MD

David Nielsen, PhD

Baylor College of Medicine

I). Гены, кодирующие разные подтипы мю-опиатного рецептора:

1) **OPRM11**, 2) **OPRM12**, 3) **OPRM13**

II). Ген, кодирующий капа-опиатный рецептор:

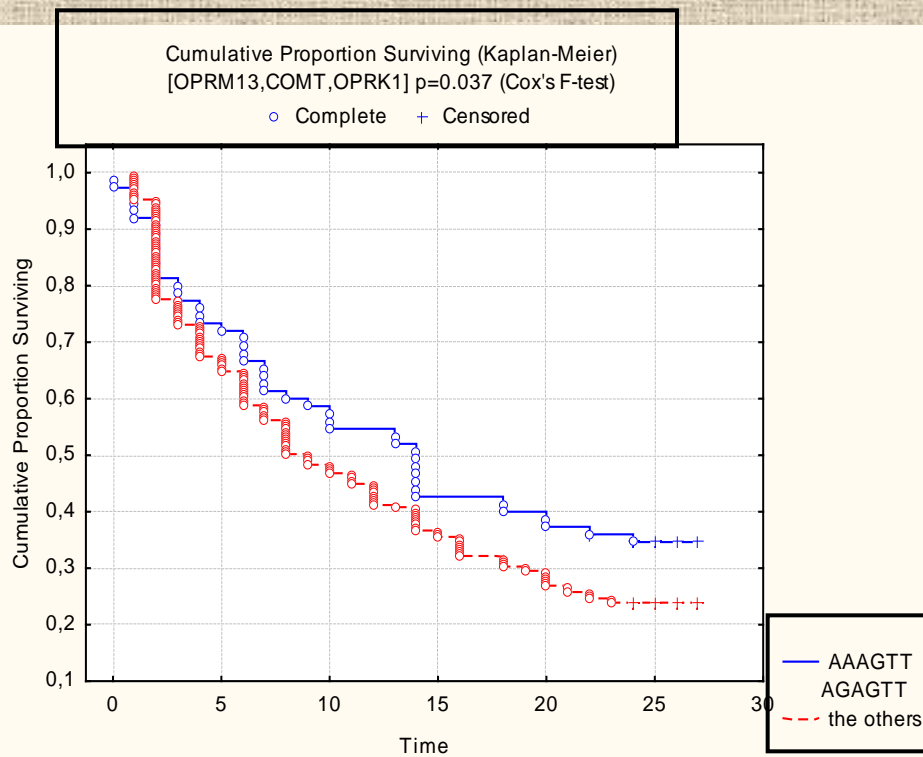
OPRK1

III). Ген, кодирующий фермент катаболизма моноаминов катехол-орто-метил-трансферазу:

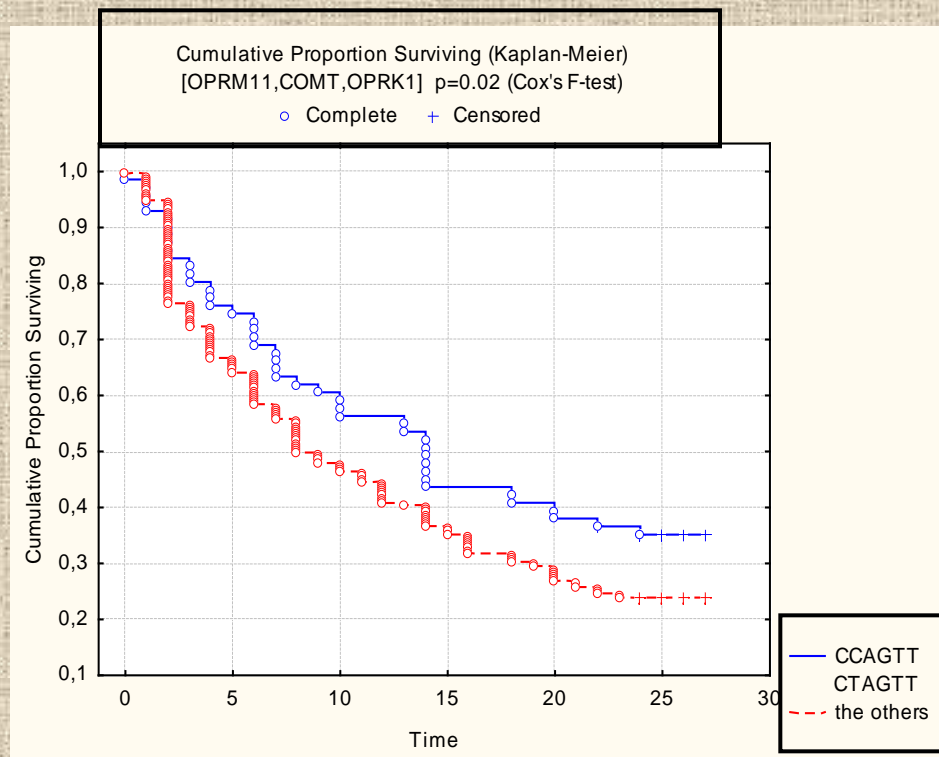
COMT

Влияние генотипов трех генов на завершение программы лечения: Кривые выживаемости

($p=0.03$)

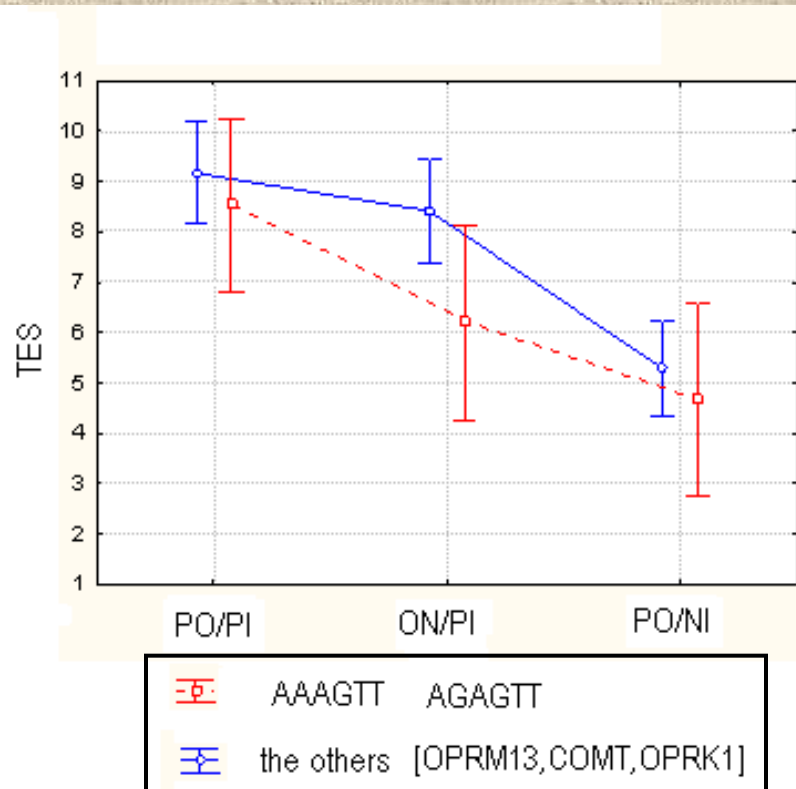


($p=0.02$)

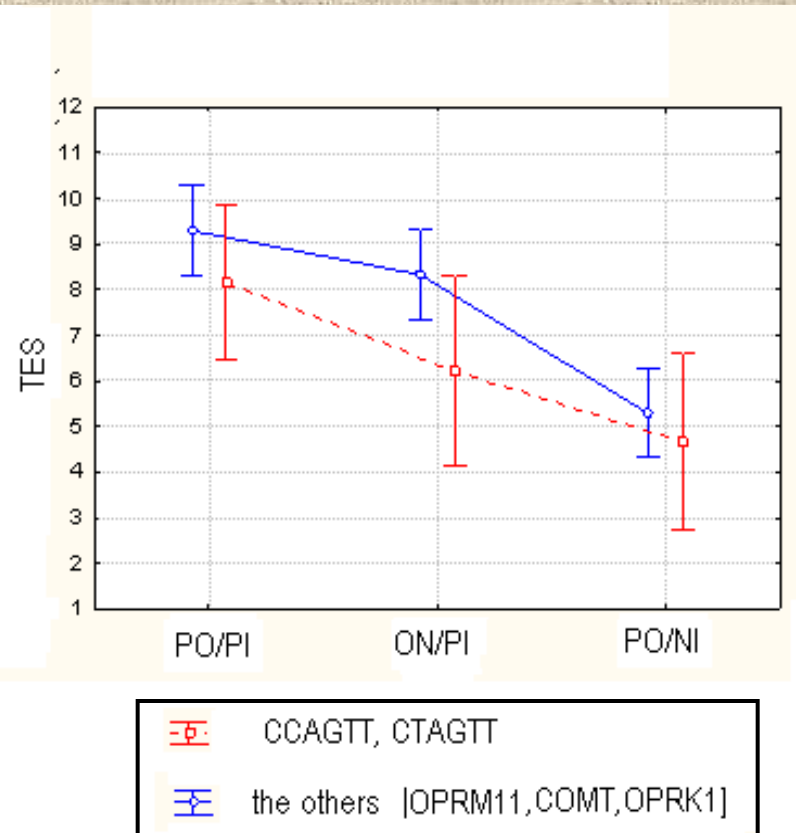


Влияние генотипов трех генов на завершение программы лечения: Балл эффективности терапии

$p=0.063$

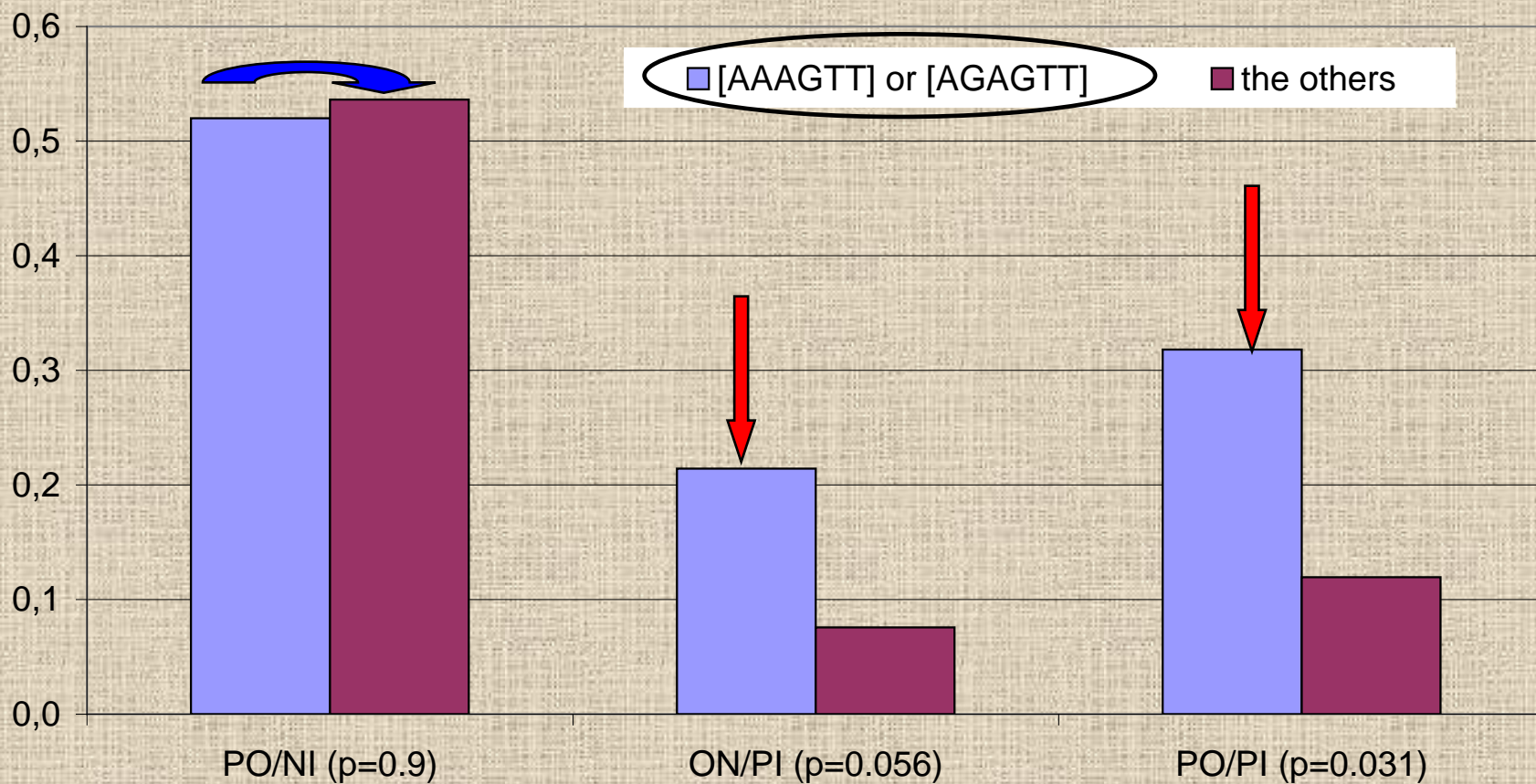


$p=0.043$

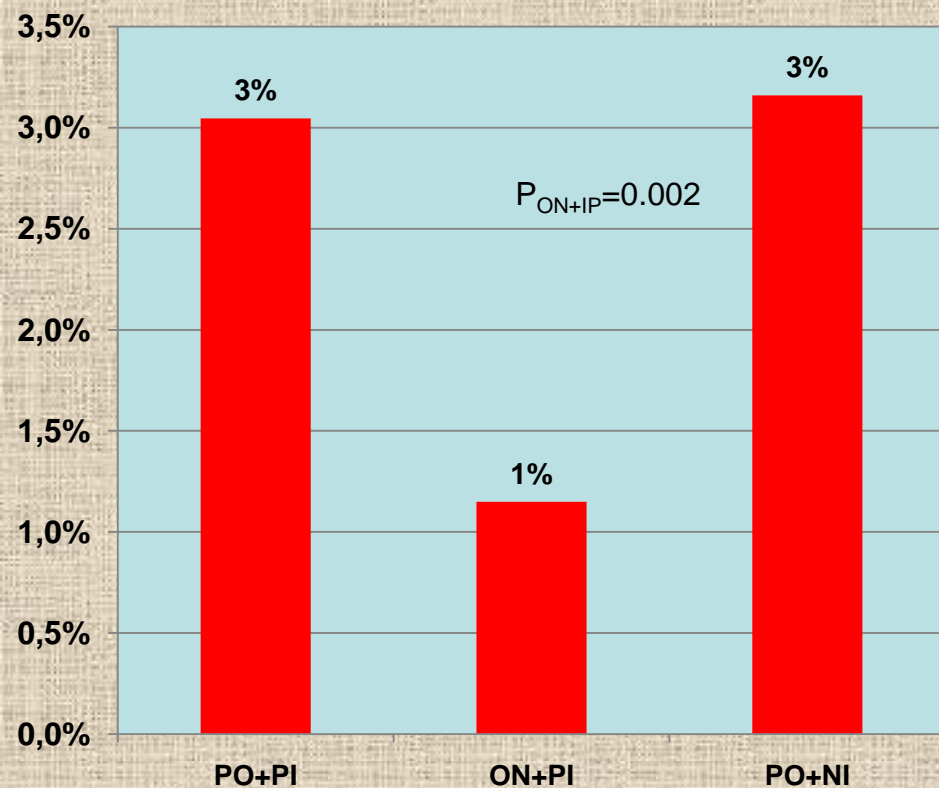


Влияние генотипов трех генов на завершение программы лечения: Коэффициенты неопределенности (I)

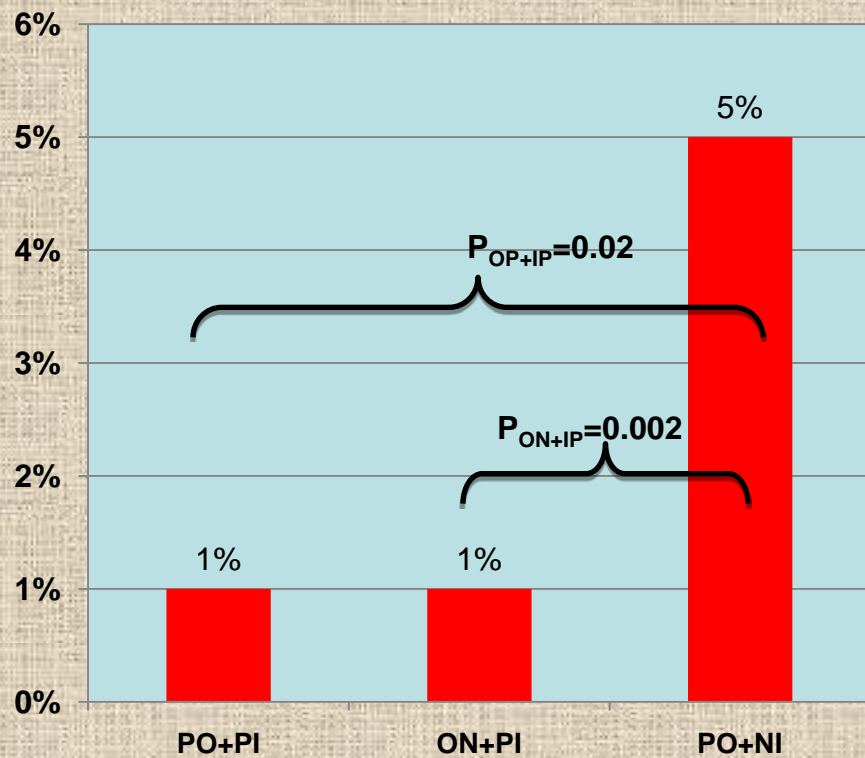
[OPRM13,COMT,OPRK1]



Побочные эффекты (не хирургические) (% визитов)



Побочные эффекты (хирургические) (% имплантаций)



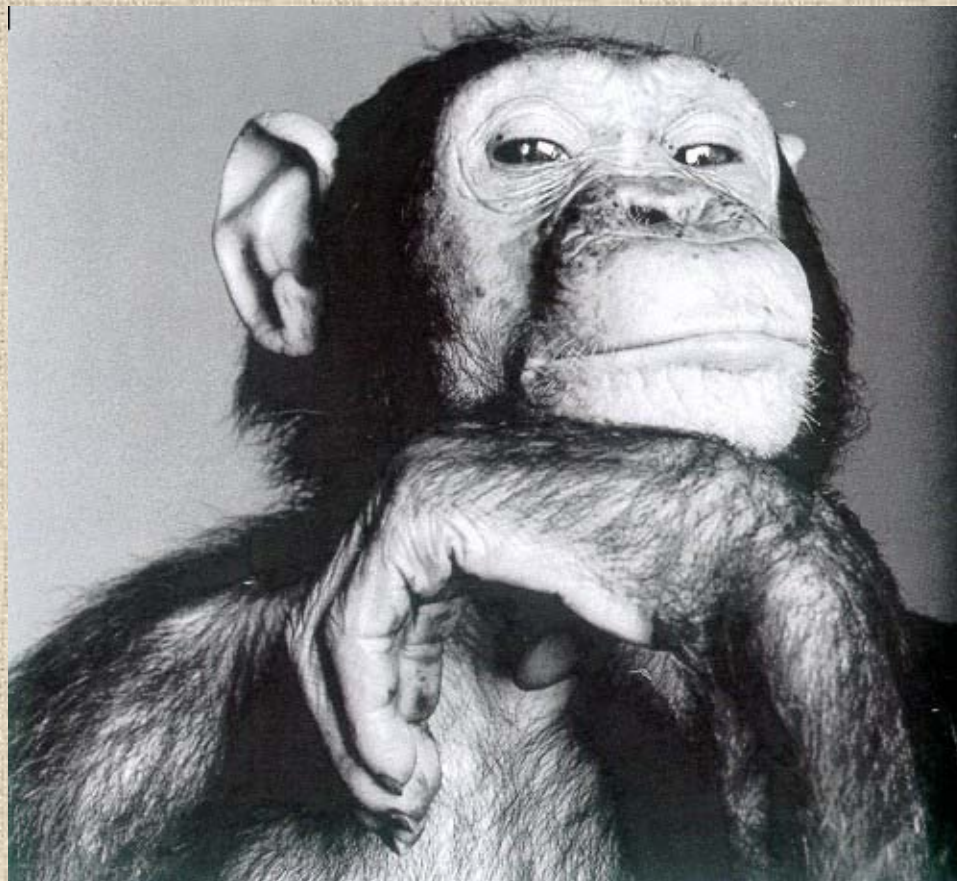
Заключение «Продетоксон»:

- ❖ Имплантат налтрексона (Продетоксон) более эффективен в терапии опишной наркомании, чем пероральная лекарственная форма налтрексона и плацебо-имплантат
- ❖ Имплантат налтрексона (Продетоксон) сравним с пероральным налтрексоном и плацебо-имплантатом по безопасности и переносимости, за исключением хирургических осложнений
- ❖ Генотипирование позволяет определить респондеров в отношении лечения опишной наркомании пероральным налтрексоном и/или психотерапией

ОГРАНИЧЕНИЯ ИМПЛАНТАТОВ НАЛТРЕКСОНА

1. Хирургическая процедура введения
2. Хирургические осложнения (в особенности опасны у ВИЧ+)
3. Косметические дефекты (в особенности беспокоят женщин)
4. Относительно несложно удалить (в первые недели после имплантации)
5. Не всегда обеспечивает достаточно длительную блокаду (у сравнительно небольшого числа больных)

**Есть ли у нас что-либо еще на горизонте, что
поможет лучше лечить зависимость от
опиатов?**



Научные исследования эффективности различных лекарственных форм налтрексона:

1. Пероральной
2. Комбинации перорального налтрексона с антидепрессантами
3. Комбинации перорального налтрексона с альфа₂-адреномиметиками
4. Импланта (продетоксона),
5. Инъекционной формы (вивитрола)

Долго действующая депо-форма налтрексона (**Вивитрол**)

Вивитрол (380mg налтрексона):

- Зарегистрирован в США в 2006 г. как средство для лечения алкоголизма
- Зарегистрирован в России в 2008 г. как средство для лечения алкоголизма

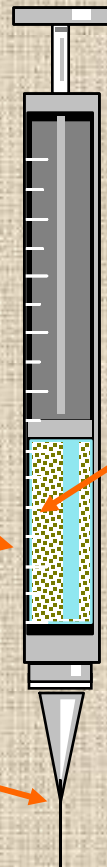
Вивитрол: Процедура использования



Суспензия микросфер

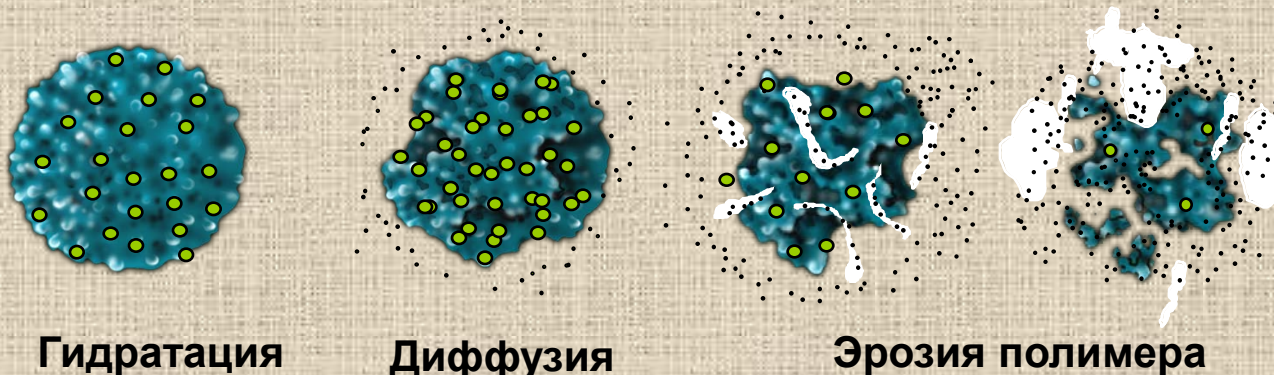
Игла

В/М



- Раз в месяц
- Полимер метаболизируется до $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$

Medisorb[®]: Механизм пролонгированного высвобождения налтрексона



Начальное высвобождение

Пролонгированное высвобождение

- Кристаллы лекарства
- Аморфное лекарство

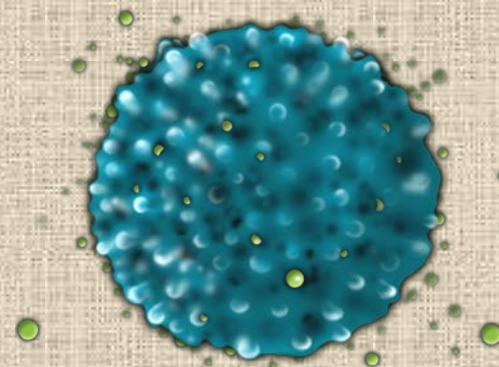
● Полимерная матрица

Начальное высвобождение:

Лекарство у поверхности растворяется и диффундирует

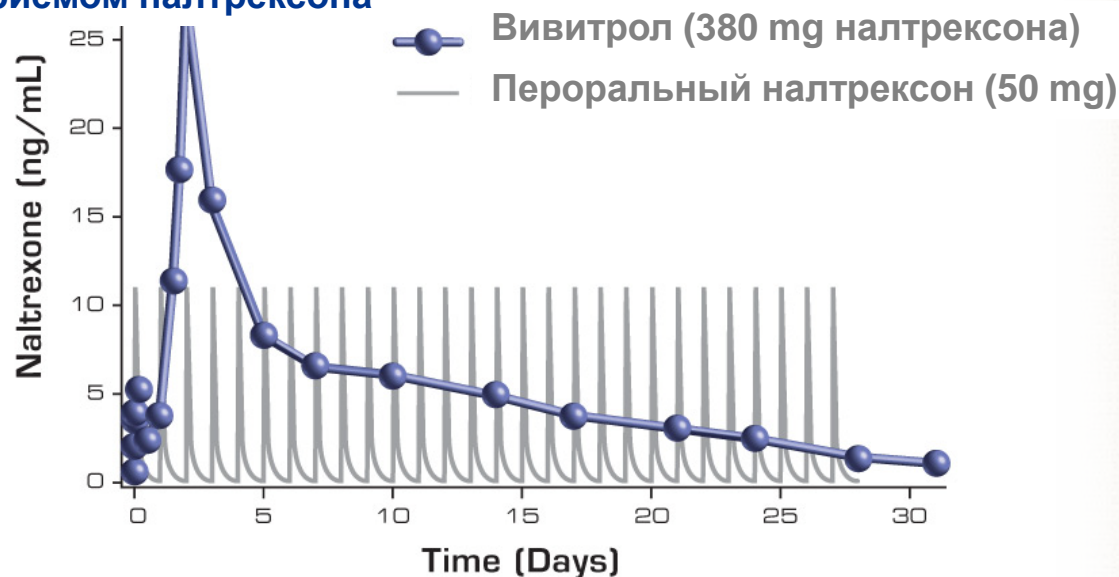
Пролонгированное высвобождение:

Полимер разрушается, возникают поры для диффузии лекарства и его высвобождения из микросфер



Фармакокинетика

Средняя постоянная концентрация налтрексона в крови в течение месяца после инъекции Вивитрола (380 мг налтрексона) в сравнении с ежедневным пероральным приемом налтрексона



- Устойчивое состояние до следующей инъекции
- Минимальная аккумуляция 6 β -налтрексола
- Ограниченный метаболизм в печени
- Суммарная месячная доза: 380 mg vs 1,500 mg



Вивитрол при опиийной наркомании



Injectable extended-release naltrexone for opioid dependence: a double-blind, placebo-controlled, multicentre randomised trial

Evgeny Krupitsky, Edward V Nunes, Walter Ling, Ari Illeperuma, David R Gastfriend, Bernard L Silverman

Summary

Lancet 2011; 377: 1506–13

Published Online

April 28, 2011

DOI:10.1016/S0140-6736(11)60358-9

See [Comment](#) page 1468

Bekhterev Research
Psychoneurological Institute,
St Petersburg State Pavlov
Medical University,
St Petersburg, Russia
(Prof E Krupitsky MD); New York
State Psychiatric Institute and
Department of Psychiatry,
Columbia University, New York,
NY, USA (Prof EV Nunes MD);
Department of Psychiatry and
Biobehavioral Sciences,
University of California
Los Angeles, Los Angeles, CA,
USA (Prof W Ling MD); and
Alkermes, Waltham, MA, USA
(A Illeperuma MA,
D R Gastfriend MD,
B L Silverman MD)

Correspondence to:
Prof Evgeny Krupitsky,
Department of Addictions,
St Petersburg Bekhterev
Psychoneurological Research
Institute, Bekhtereva Street 3,
St Petersburg 192019, Russia
kruenator@gmail.com

Background Opioid dependence is associated with low rates of treatment-seeking, poor adherence to treatment, frequent relapse, and major societal consequences. We aimed to assess the efficacy, safety, and patient-reported outcomes of an injectable, once monthly extended-release formulation of the opioid antagonist naltrexone (XR-NTX) for treatment of patients with opioid dependence after detoxification.

Methods We did a double-blind, placebo-controlled, randomised, 24-week trial of patients with opioid dependence disorder. Patients aged 18 years or over who had 30 days or less of inpatient detoxification and 7 days or more off all opioids were enrolled at 13 clinical sites in Russia. We randomly assigned patients (1:1) to either 380 mg XR-NTX or placebo by an interactive voice response system, stratified by site and gender in a centralised, permuted-block method. Participants also received 12 biweekly counselling sessions. Participants, investigators, staff, and the sponsor were masked to treatment allocation. The primary endpoint was the response profile for confirmed abstinence during weeks 5–24, assessed by urine drug tests and self report of non-use. Secondary endpoints were self-reported opioid-free days, opioid craving scores, number of days of retention, and relapse to physiological opioid dependence. Analyses were by intention to treat. This trial is registered at ClinicalTrials.gov, NCT00678418.

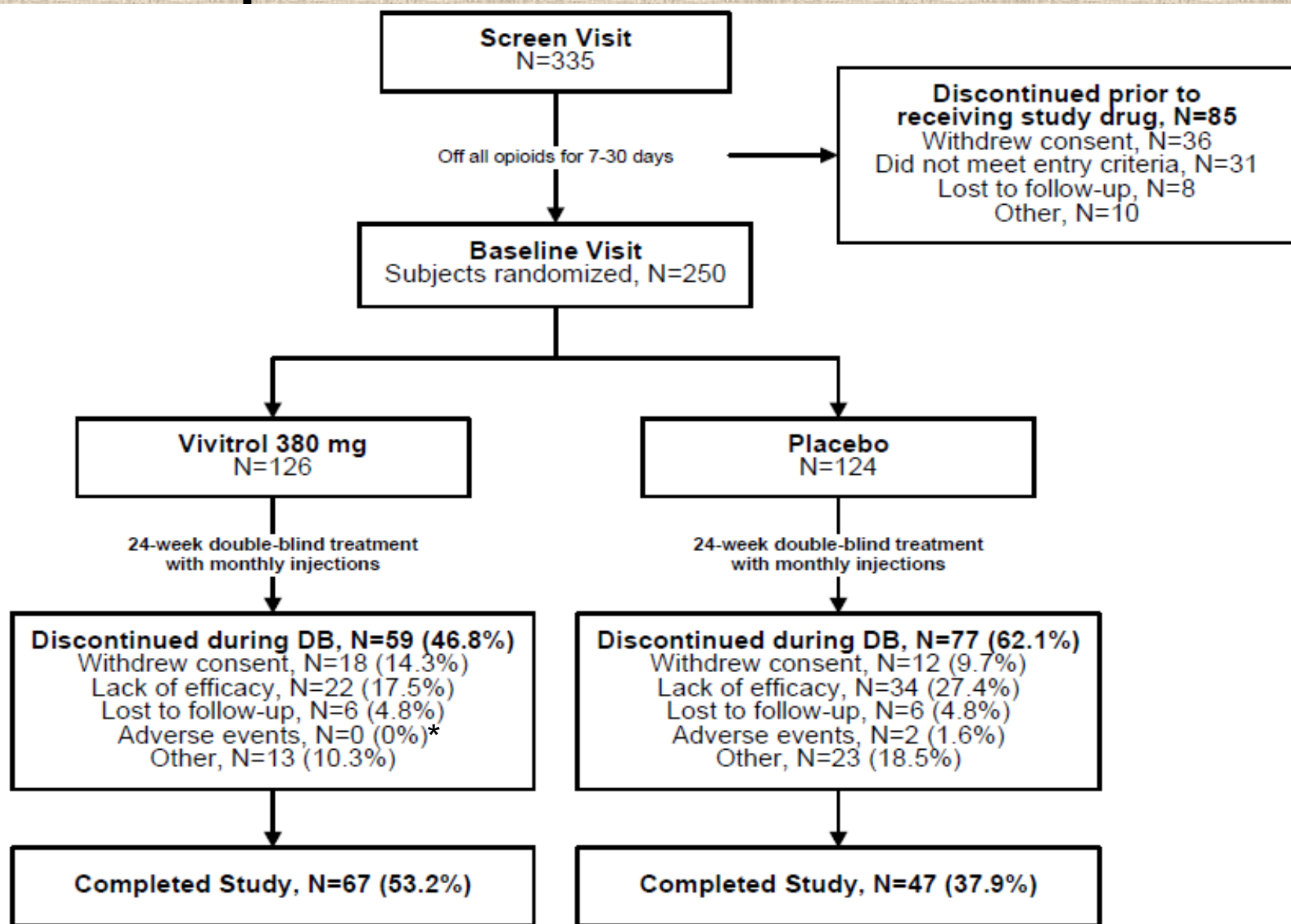
Findings Between July 3, 2008, and Oct 5, 2009, 250 patients were randomly assigned to XR-NTX (n=126) or placebo (n=124). The median proportion of weeks of confirmed abstinence was 90.0% (95% CI 69.9–92.4) in the XR-NTX group compared with 35.0% (11.4–63.8) in the placebo group (p=0.0002). Patients in the XR-NTX group self-reported a median of 99.2% (range 89.1–99.4) opioid-free days compared with 60.4% (46.2–94.0) for the placebo group (p=0.0004). The mean change in craving was –10.1 (95% CI –12.3 to –7.8) in the XR-NTX group compared with 0.7 (–3.1 to 4.4) in the placebo group (p<0.0001). Median retention was over 168 days in the XR-NTX group compared with 96 days (95% CI 63–165) in the placebo group (p=0.0042). Naloxone challenge confirmed relapse to physiological opioid dependence in 17 patients in the placebo group compared with one in the XR-NTX group (p<0.0001). XR-NTX was well tolerated. Two patients in each group discontinued owing to adverse events. No XR-NTX-treated patients died, overdosed, or discontinued owing to severe adverse events.

Interpretation XR-NTX represents a new treatment option that is distinct from opioid agonist maintenance treatment. XR-NTX in conjunction with psychosocial treatment might improve acceptance of opioid dependence pharmacotherapy and provide a useful treatment option for many patients.

Схема и методология исследования

- Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование III фазы, проводимое в параллельных группах испытуемых в 13 российских центрах
- Лечение: внутримышечные инъекции один раз в 4 недели
 - *Первое введение препарата в день выписки из стационара (или в течение недели после этого)*
- Рандомизация
 - Вивитрол 380 мг или плацебо (соотношение 1:1)
 - Стратификация по исследовательскому центру и по полу
- Через 24 недели (после 6 инъекций препарата раз в месяц – часть А) начинается часть Б (проводимая открытым методом)
- Часть Б: 13 раз вводится Вивитрол в дозе 380 мг

Patient Disposition and Reasons for Withdrawal



*Two discontinuations (1.6%) were subsequently ruled to be due to adverse events by the U.S. FDA

Вивитрол использовался в данном исследовании вместе с психосоциальным консультированием, направленным на воздержание от употребления опиатов и комплаенс с ежемесячными инъекциями, которое осуществлялось в соответствии со специальным руководством

Демографические показатели

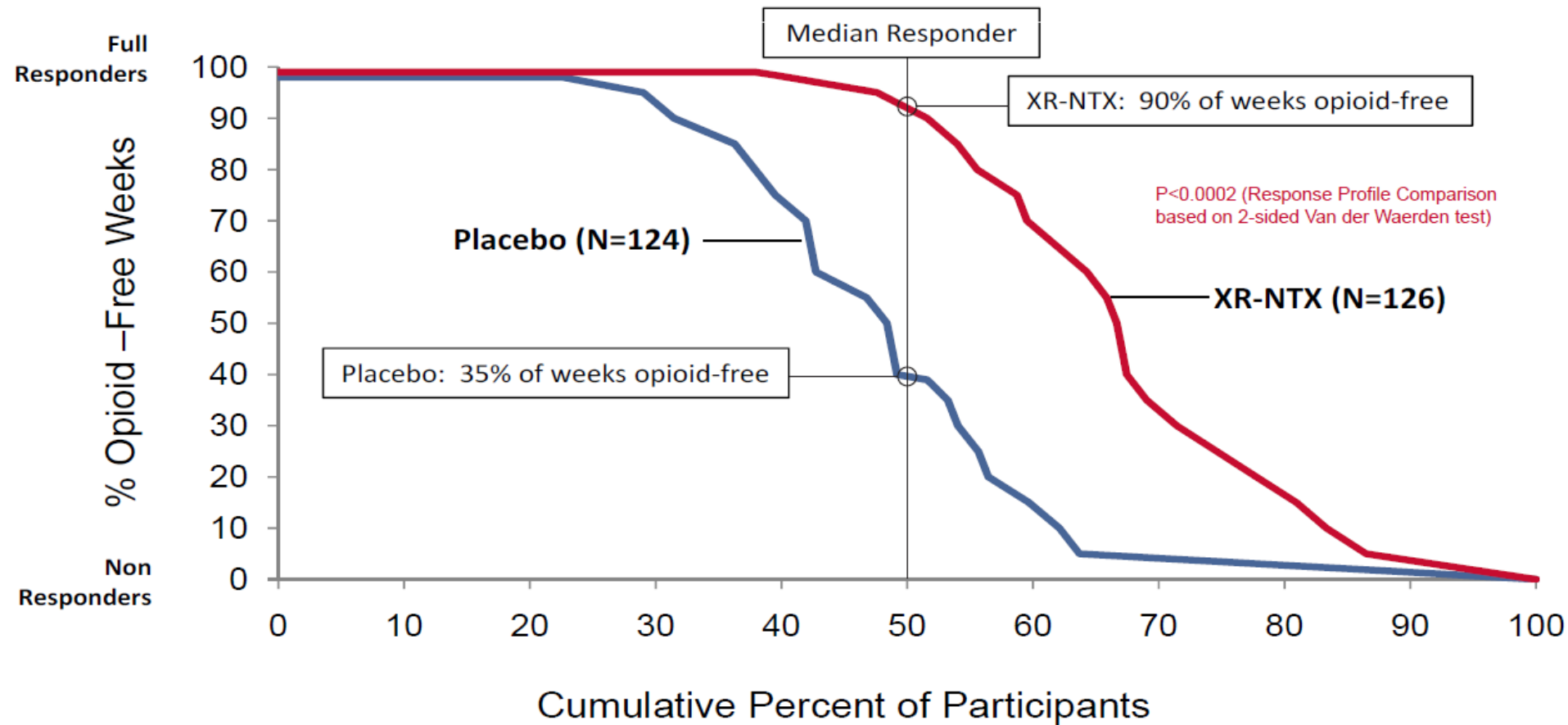
	Всего (N=250)	Плацебо (n=124)	Вивитрол (n=126)
Средний возраст, лет (стандартное отклонение)	30 (4)	30 (4)	30 (5)
Возрастные группы, кол-во (%)			
21–28 лет	105 (42%)	47 (38%)	58 (46%)
29–31 год	71 (28%)	40 (32%)	31 (25%)
32–52 года	74 (30%)	37 (30%)	37 (29%)
Пол, количество (%)			
Мужской	220 (88%)	107 (86%)	113 (90%)
Женский	30 (12%)	17 (14%)	13 (10%)
Раса, количество (%)			
Европеоидная	248 (99%)	124 (100%)	124 (98%)
Монголоидная	2 (1%)	0	2 (2%)

Демографические показатели: *исходные данные*

	Всего	Плацеб о	Вивитро л
Индекс Массы Тела, среднее (СО)	23 (3)	23 (3)	23 (3)
Стаж опиатной наркомании			
Среднее, лет (СО)	10 (4)	10 (4)	9 (4)
≥ 12 лет, количество (%)	70 (28%)	39 (32%)	31 (25%)
Дезинтоксикационная терапия			
Кол-во курсов стационарной терапии за предыдущий год, медиана (диапазон)	1 (0–10)	1 (0–7)	1 (0–10)
Кол-во дней стационарной терапии перед началом исследования, среднее (СО)	18 (8)	18 (7)	18 (9)
Результат оценки влечения к опиатам по визуальной аналоговой шкале, среднее (СО)	20 (24)	22 (24)	18 (23)

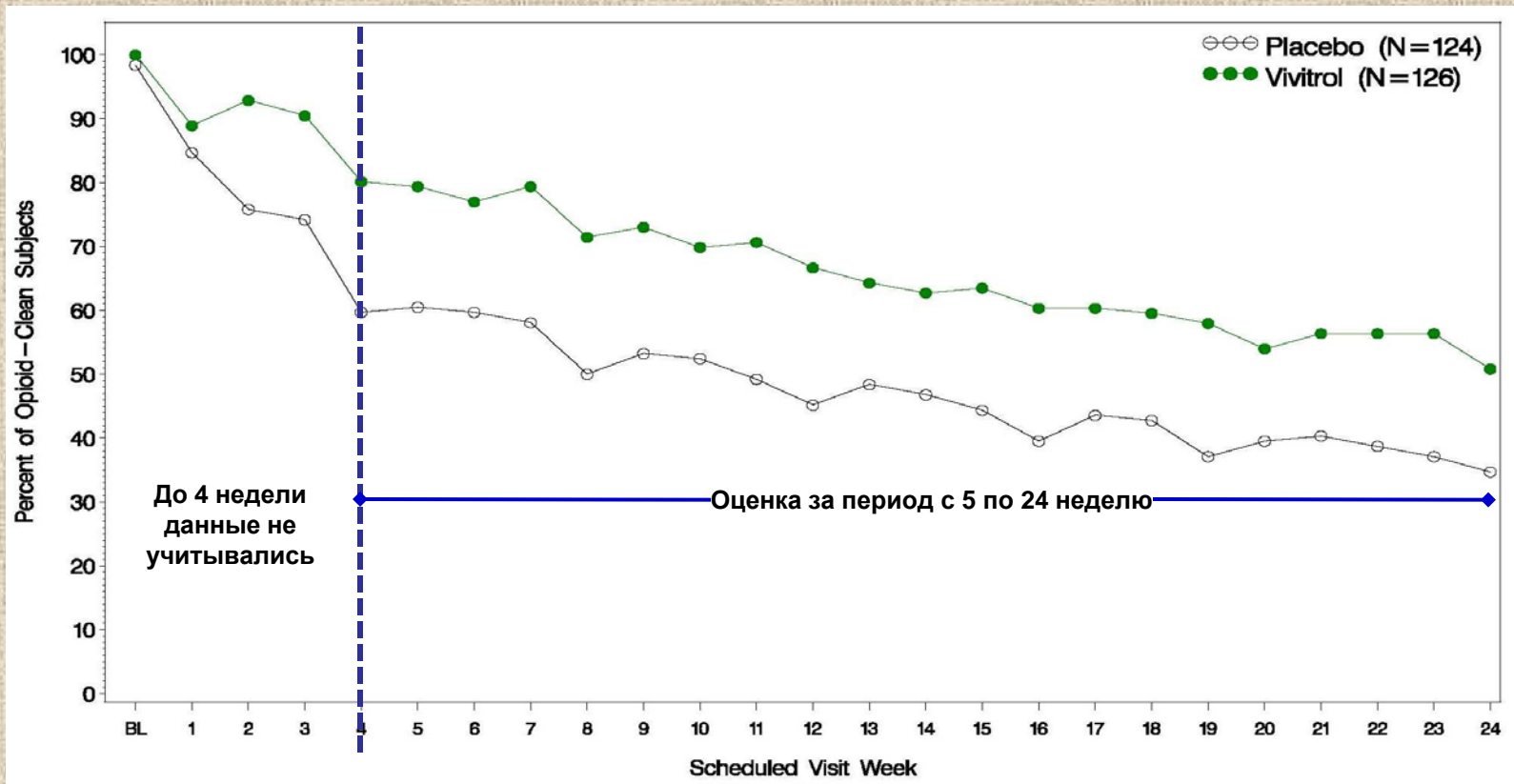
Response Profile

Cumulative % of Participants at Each Rate of Weekly Confirmed Abstinence: XR-NTX 380 mg vs. Placebo



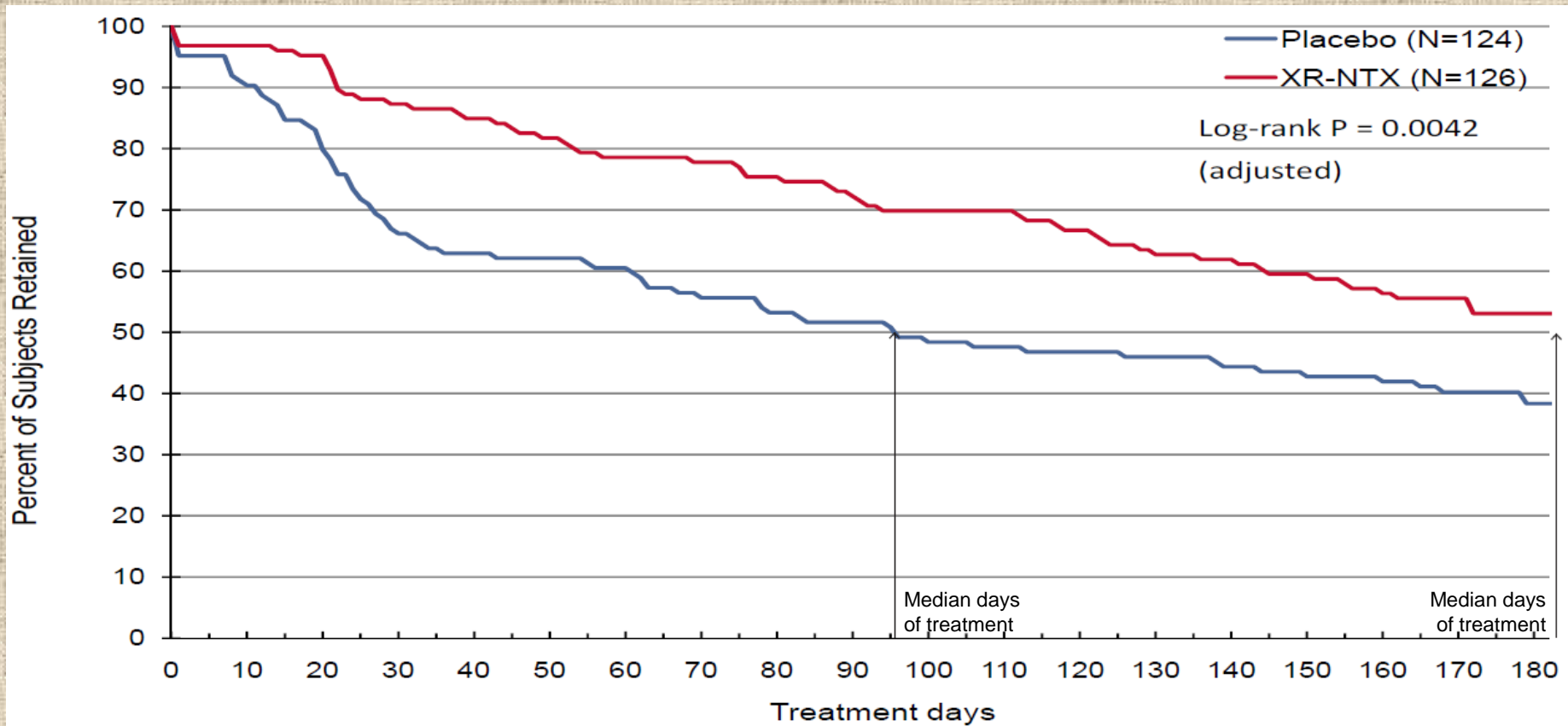
- Total abstinence (100% opioid-free weeks) during Weeks 5-24 was reported in 45 (35.7%) of subjects in the XR-NTX group versus 28 (22.6%) subjects in placebo group ($P=0.0224$).

Относительное количество пациентов, не употреблявших опиаты (по визитам)



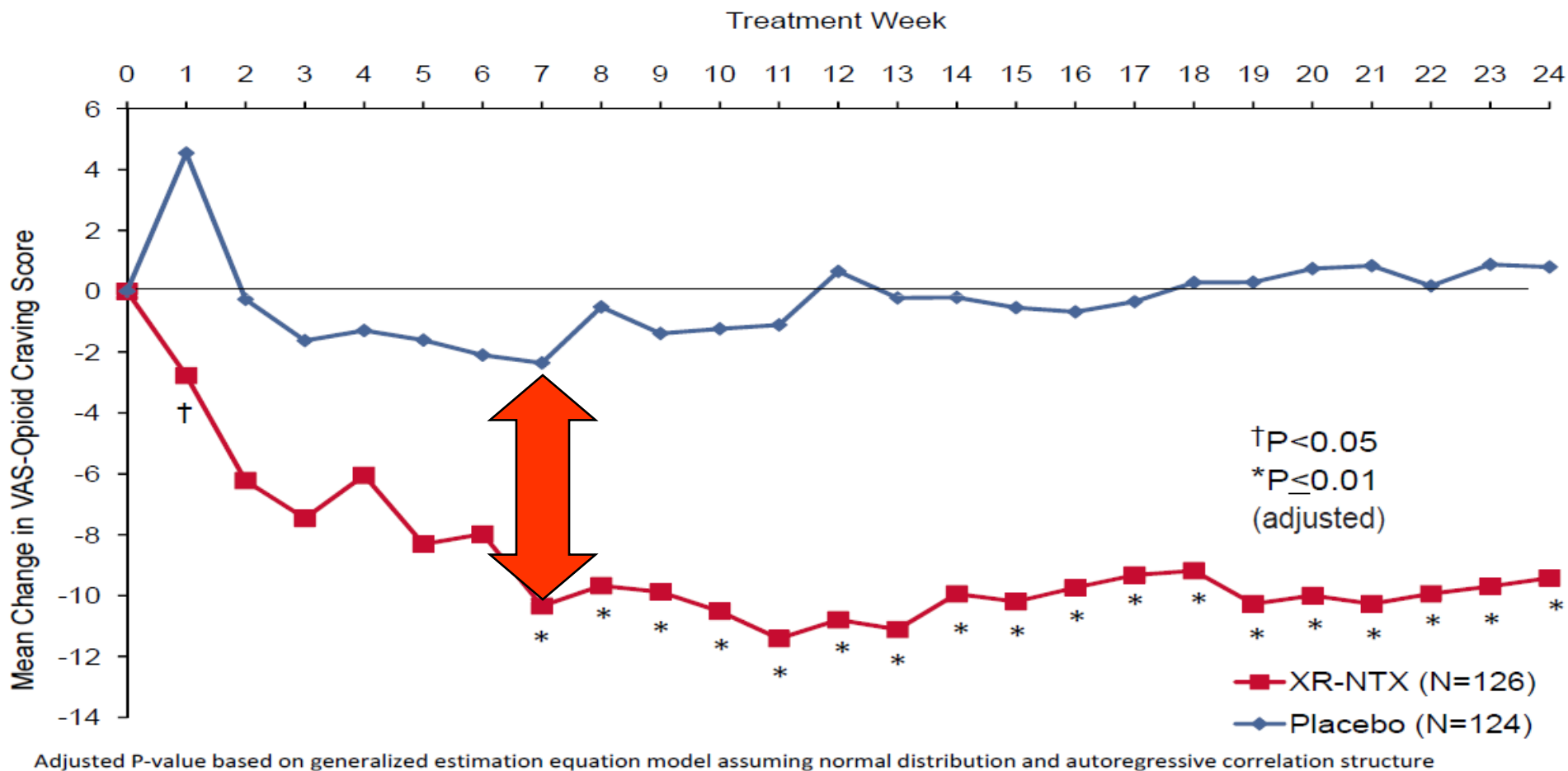
Примечание: данные получены по результатам анализов мочи на опиаты и налоксонового теста, и по данным из опросника об употреблении наркотиков. Если анализ мочи не проводился на какой-либо неделе, его результаты считались положительными.

Retention: Kaplan-Meier Analysis of Time-to-Discontinuation



- Median days on treatment was significantly longer for patients in the XR-NTX vs. placebo group: >168 days vs. 96 days in the placebo group (P=0.0042, log-rank test, adjusted for multiplicity)

Результаты оценки влечения к опиатам: изменение по сравнению с исходными данными



Вивитрол обусловил 50% снижение крэйвинга при отсутствии изменений в группе плацебо

Неблагоприятные эффекты (НЭ): *сводная информация*

Количество (%) пациентов	Плацебо	Вивитрол
≥1 неблагоприятный эффект	40 (32)	63 (50)
≥1 тяжелый НЭ	0	0
≥1 связанный с препаратом НЭ*	12 (10)	33 (26)
≥1 серьезный неблагоприятный эффект (СНЭ)	4 (3)	3 (2)
Исключение вследствие несерьезного НЭ	0	0
Исключение вследствие СНЭ	2 (2)	0

* **Связанное с препаратом** = возможно, вероятно или определено связанное с применением исследуемого препарата (плацебо или Вивитрола) по оценке исследователя без раскрытия кодов лечения

Опросники и шкалы, заполняемые в ходе исследования:

- Опросник для оценки степени социальной адаптации и сбора фармакоэкономических данных (SFHUQ)
- Индекс тяжести зависимости (ASI), включая разделы «Юридические аспекты» и «Психическое состояние» ✓
- Опросник для субъективной оценки состояния здоровья (SF-36v2) ✓
- Опросник оценки качества жизни (EQ-5D) ✓
- Шкала общего клинического впечатления (CGI) ✓
- Опросник для оценки степени риска ВИЧ-инфицирования (RAV) ✓

✓ Как минимум 1 статистически значимое отличие

ВЫВОДЫ

- Оценка эффективности
 - Вивитрол в значительной мере снижал частоту употребления опиатов испытуемыми. Более половины пациентов не употребляли опиаты спустя 24 недели
- Оценка безопасности
 - Вивитрол хорошо переносился испытуемыми
- Оценка качества жизни
 - Было продемонстрировано существенное повышение качества жизни по результатам оценки с использованием различных опросников

ОБЩИЕ ИТОГИ ИССЛЕДОВАНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ НАЛТРЕКСОНА ПРИ ОПИЙНОЙ НАРКОМАНИИ

Пероральный налтрексон:

- Эффективен при условии обеспечения комплайенса родственниками больных
- По мере «старения» популяции наркозависимых эффективность терапии уменьшается
- Комбинация налтрексона с антидепрессантами или гуанфацином незначительно повышает эффективность терапии

ОБЩИЕ ИТОГИ ИССЛЕДОВАНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ НАЛТРЕКСОНА ПРИ ОПИЙНОЙ НАРКОМАНИИ

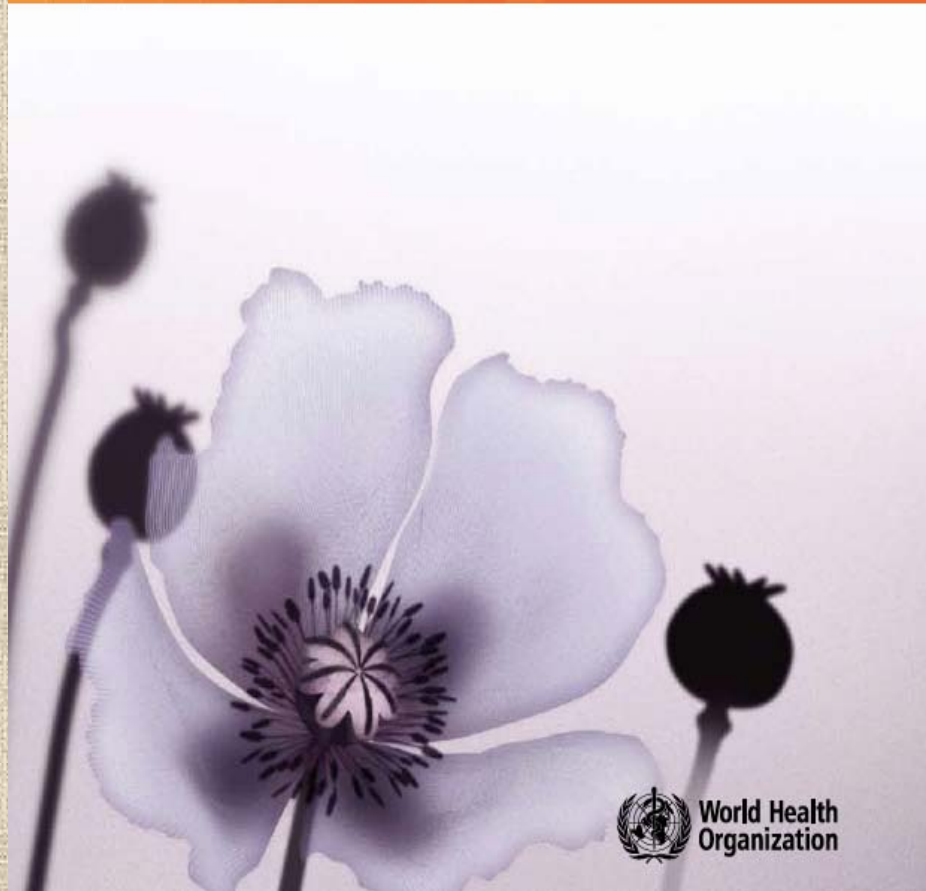
Пролонги налтрексона:

- Более эффективны, чем пероральный налтрексон (справедливо для импланта)
- Имплант (Продетоксон) обладает большей продолжительностью действия (2-3 месяца), однако его применение связано с хирургической процедурой и вытекающими из нее осложнениями и ограничениями
- Инъекционная форма (Вивитрол) более проста, удобна и хорошо переносится, однако срок ее действия короче (1 месяц)
- Целесообразно проводить генотипирование для определения прогноза терапии налтрексоном.

Пролонги налтрексона

- Vivitrol - FDA Approved in Oct. 2010
- Пересмотр международных стандартов терапии зависимости от опиатов

Guidelines for the Psychosocially
Assisted Pharmacological Treatment
of Opioid Dependence



Россия

- Стандарты лечения в России должны основываться на научных исследованиях и соответствовать формулярам лекарственных средств!!!

**МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ПРИКАЗ
28 апреля 1998 г.
№ 140**

**ОБ УТВЕРЖДЕНИИ СТАНДАРТОВ
(МОДЕЛЕЙ ПРОТОКОЛОВ)
ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
НАРКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ**

БЛАГОДАРНОСТЬ

Э. Звартау, Е. Блохина, Е. Вербицкая,
В. Егорова-Вальгрен, Д. Масалов, А.
Бураков, М. Цой-Подосенин, Н. Бушара, Т.

Романова,

К. Рыбакова, Т. Диденко, А. Тюрина,
В. Палаткин, Т. Славина, А. Гриненко

G. Woody, T. Kosten, D. Nielsen



СПб ГМУ им. И.П. Павлова
НИПНИ им. В.М. Бехтерева
ЛОНД

University of Pennsylvania
Baylor College of Medicine

При поддержке грантов NIDA

- **СПАСИБО ЗА
ВНИМАНИЕ!!!**