Имплантат налтрексона улучшает результаты антивирусной терапии у ВИЧ-инфицированных больных с синдромом зависимости от опиоидов эффективнее перорального налтрексона: двойное слепое рандомизированное исследование

Е.М. Крупицкий

Зам. директора по научной работе и Руководитель отдела наркологии НМИЦ Психиатрии и Неврологии им. В.М. Бехтерева Руководитель лаборатории клинической фармакологии аддикций ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

Профессор факультета психиатрии Пенсильванского университета









Двойная эпидемия

- 30-50% больных с синдромом зависимости от опиатов HIV+
- Около 80-90% НерС+
- Лечение этой категории больных должно включать терапию как аддиктивных расстройств, так и инфекционых заболеваний

<u>НАЛТРЕКСОН</u>

Лекарственные формы:

ПЕРОРАЛЬНАЯ

ИМПЛАНТИРУЕМАЯ

инъекционная



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., Edwin E. Zvartau, M.D., Ph.D., Dimitry V. Masalov, M.D., Marina V. Tsoi, M.D., Andrey M. Burakov, M.D.,

Valent Eva B. Iv



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.)

Dimitry V. Masalov, (M.D.)

Valentina Y. Egorova, (M.D.)

Tatyana

Eva B. Ivanova, (M.D., Ph.D.)

Nikolai G. Neznanov, (M.D.,

Charles P. O'Brien, (M.

"St. Petershay Scientific-Research Center of Addictions and Bekhterev Research Ps "Department of Psychiatry and Veterans Aff Received 1 March 2006; recei Ph D 1^a Edwin F Zvartau (M D Ph D 1^a



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Drug and Alcohol Dependence

journal homepage: www.elsevier.com/locate/drugalcdep



Naltrexone with or without guanfacine for preventing relapse to opiate addiction in St.-Petersburg, Russia

Evgeny Krupitsky^{a,b}, Edwin Zvartau^{a,b}, Elena Blokhina^{a,b}, Elena Verbitskaya^{a,b}, Marina Tsoy^{a,b}, Valentina Wahlgren^{a,b}, Andrey Burakov^{a,b}, Dimitry Masalov^{a,b}, Tatyana N. Romanova^{a,b}, Vladimir Palatkin^{a,b}, Arina Tyurina^{a,b}, Tatyana Yaroslavtseva^{a,b}, Rajita Sinha^c, Thomas R. Kosten^{d,*}

^a St.-Petersburg State Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russia

b St.-Petersburg Bekhterev Research Psychoneurological Institute, St. Petersburg, Russia

^c Yale University, Department of Psychiatry, CT, USA

d Baylor College of Medicine, TX, USA

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

Published Online April 28, 2011 DOI:10.1016/S0140-

See Comment page 1468

6736(11)60358-9

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
kruenaton@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.

Randomized Trial of Long-Acting Sustained-Release Naltrexone Implant vs Oral Naltrexone or Placebo for Preventing Relapse to Opioid Dependence

Evgeny Krupitsky, MD, PhD, DMedSci; Edwin Zvartau, MD, PhD, DMedSci; Elena Błokhina, MD, PhD; Elena Verbitskaya, PhD; Valentina Wahlgren, MD; Marina Tsoy-Podosenin, MD, PhD; Natalia Bushara, MD; Andrey Burakov, MD, PhD; Dmitry Masalov, MD; Tatyana Romanova, PsyD; Arina Tyurina, MD; Vladimir Palatkin, MD; Tatyana Slavina, MD, PhD; Anna Pecoraro, PsyD; George E. Woody, MD

Confext: Sustained-release naltrexone implants may improve outcomes of nonagonist treatment of opioid addiction.

Objective: To compare outcomes of naltrexone implants, oral naltrexone hydrochloride, and nonmedication treatment.

Design: Six-month double-blind, double-dummy, randomized trial.

Softing: Addiction treatment programs in St Petersburg, Russia.

Participants: Three hundred six opioid-addicted patients recently undergoing detoxification.

Interventions: Biweekly counseling and 1 of the following 3 treatments for 24 weeks: (1) 1000-mg naltrexone implant and oral placebo (NI+OP group; 102 patients); (2) placebo implant and 50-mg oral naltrexone hydrochloride (PI+ON group; 102 patients); or (3) placebo implant and oral placebo (PI+OP group; 102 patients).

Main Outcome Measure: Percentage of patients retained in treatment without relapse.

Results: By month 6, 54 of 102 patients in the NI+OP group (52.9%) remained in treatment without relapse compared with 16 of 102 patients in the PI+ON group (15.7%) (survival analysis, log-rank test, P < .001) and 11 of 102 patients in the PI+OP group (10.8%) (P < .001).

The PI+ON vs PI+OP comparison showed a nonsignificant trend favoring the PI+ON group (P=.07). Counting missing test results as positive, the proportion of urine screening tests yielding negative results for opiates was 63.6% (95% Cl, 60%-66%) for the NI+OP group; 42.7% (40%-45%) for the PI+ON group; and 34.1% (32%-37%) for the PI+OP group (P<.001, Fisher exact test, compared with the NI+OP group). Twelve wound infections occurred among 244 implantations (4.9%) in the NI+OP group, 2 among 181 (1.1%) in the PI+ON group, and 1 among 148 (0.7%) in the PI+OP group (P=.02). All events were in the first 2 weeks after implantation and resolved with antibiotic therapy. Four local-site reactions (redness and swelling) occurred in the second month after implantation in the NI+OP group (P=.12), and all resolved with antiallergy medication treatment. Other nonlocal-site adverse effects were reported in 8 of 886 visits (0.9%) in the NI+OP group, 4 of 522 visits (0.8%) in the PI+ON group, and 3 of 394 visits (0.8%) in the PI+ON group; all resolved and none were serious. No evidence of increased deaths from overdose after naltrexone treatment ended was found.

Conclusions: The implant is more effective than oral naltrexone or placebo. More patients in the NI+OP than in the other groups develop wound infections or local irritation, but none are serious and all resolve with treatment.

Trial Registration: clinicaltrials.gov Identifier: NCT00678418

Arch Gen Psychiatry. 2012;69(9):973-981

Заключение

(Почти 20 лет исследований, около 1400 больных принимали в них участие)

Пероральный налтрексон:

- Эффективен в случае контроля приверженности терапии (комплайенса)
- С увеличением возраста больных эффективность терапии снижается
- Комбинация налтрексона с СИОЗ или гуанфацином существенно не увеличивает эффективность терапии

Пролонги налтрексона:

Имплантат (Prodetoxone):

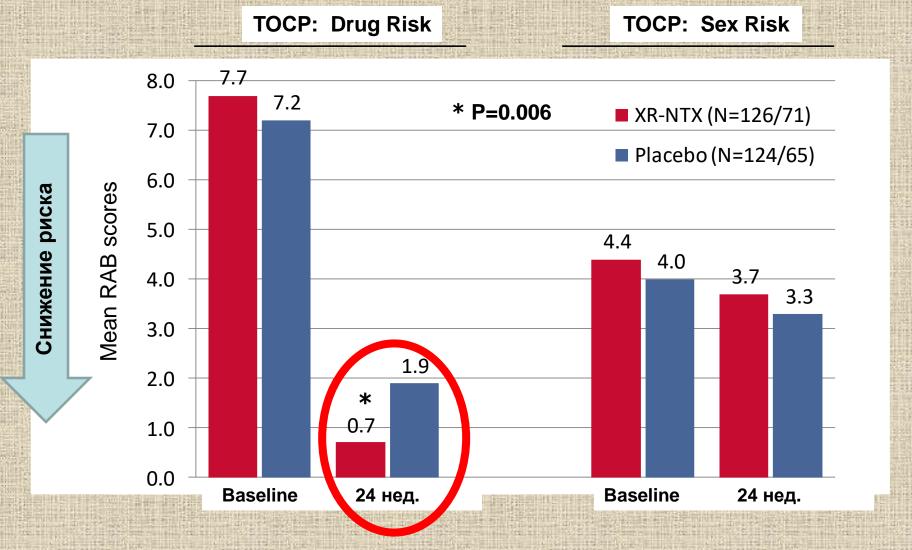
- Эффективнее перорального
- Действует 2-3 мес
- Хирургический путь введения

Инъекционный (Vivitrol):

- Простой путь введения
- Хорошая переносимость
- Продолжительность действия – 1 месяц

Все лекарственные формы налтрекосна снижают поведение, связанное с риском ВИЧ-инфицирования

Тест оценки степени риска ВИЧинфицирования (ТОСР):

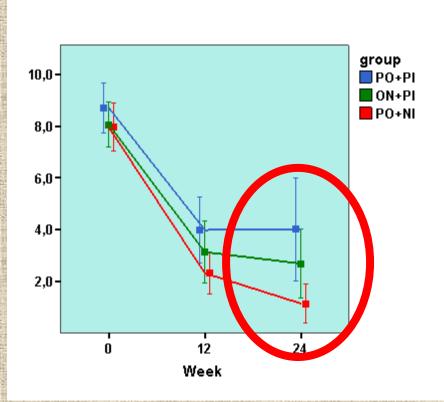


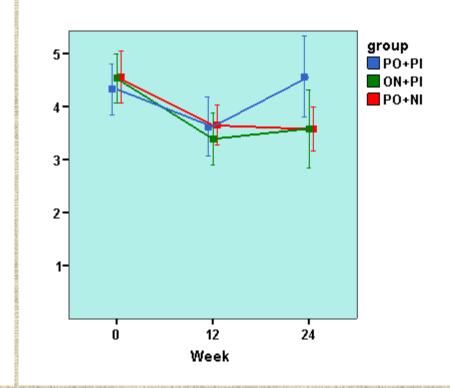
P-value based on Van der Waerden test for XR-NTX vs. Placebo

TOCP HIV

TOCP: Drug risk

TOCP: Sex risk





ГИПОТЕЗА

МОЖЕТ ЛИ ПРОЛОНГ НАЛТРЕКСОНА УЛУЧШИТЬ ПРИВЕРЖЕННОСТЬ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ И, ТЕМ САМЫМ, ПОВЫСИТЬ ЕЁ ЭФФЕКТИВНОСТЬ



НОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

"Adherence to HIV Therapy in Heroin Addicts: Oral vs. Extended Release Naltrexone"

NIDA R01 DA026336

First Pavlov State Medical University of St. Petersburg
University of Pennsylvania

ИМПЛАНТАТ НАЛТРЕКСОНА

Таблетки для имплантации, 1000 mg налтрексона

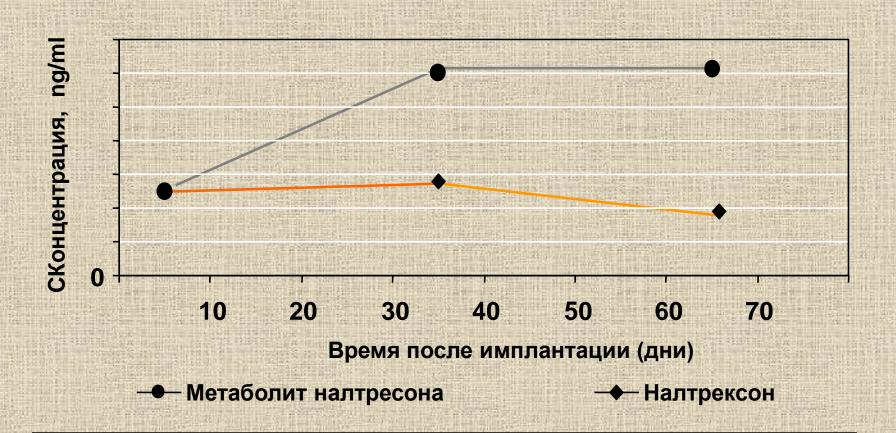






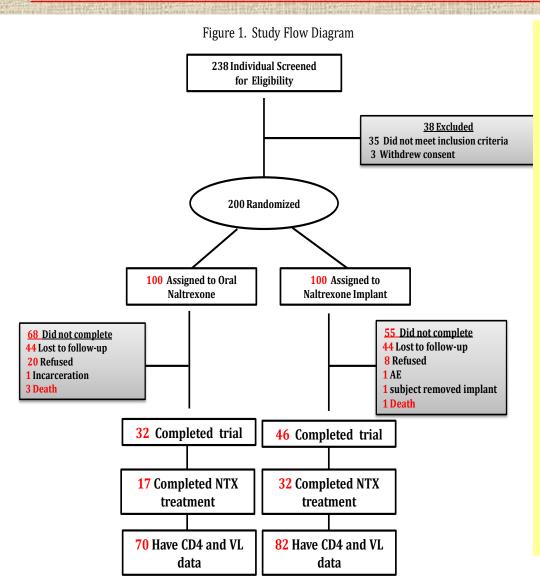


Фармакокинетика имплантата налтрексона (данные производителя)



Приведены данные концентрации налтрексона в крови

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ



<u>МЕТОДЫ</u>:

- 200 детоксицированных HIV+ больных с C3O, ранее не получавших APBT
- Рандомизация 1:1 в программу 12 мес. терапии ИН + ОН-плацебо и АРВТ, или ОН + НИ-плацебо и АРВТ
- Все больные раз в две недели получали сеанс наркологического консультирования

ПОКАЗАТЕЛИ ЭФФЕКТИВНОСТИ



• ВИЧ Вирусная нагрузка - VL (LLQ≤400 копий) на сроке 12 мес (завершение исследования)

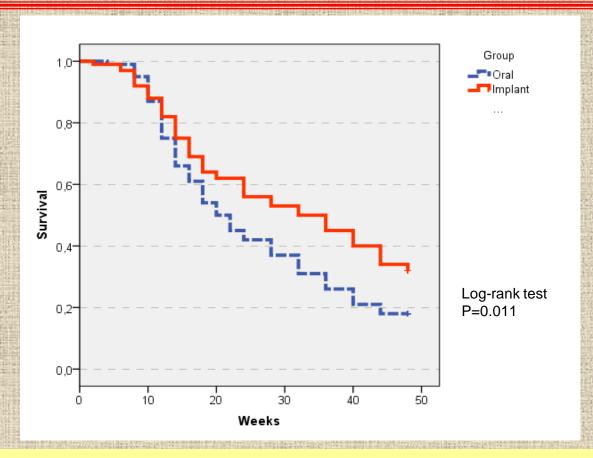


- Удержание в программе лечения СЗО
- Употребление опиоидов
- Удержание в программе APBT
- MEMS сар данные
- CD4
- Нежелательные являения

ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

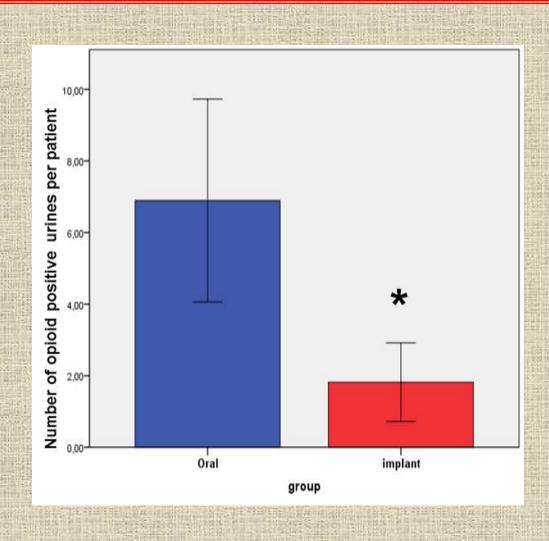
	ПЕРОРАЛЬНЫЙ	ИМПЛАНТАТ
N	100	100
Возраст, годы (M±SD, min-max)	32.3±4.5 (23-45)	33.2±4.6 (23-45)
Пол, женщины (n,%)	28 (28%)	29 (29%)
Гепатит В (n,%)	17(17%)	17(17%)
Гепатит С (n,%)	85 (85%)	88 (88%)
HIV, годы (M±SD)	8.5±3.6	8.5±3.7
СЗО, годы (M±SD)	12.9±4.2	13.0±4.5
Вирусоная нагрузка, VL (M±SD)	61852 ±148552	50442±158939
CD4, cells/mm3	220.4±106.2	248.5±189.0

Удержание в программе лечения СЗО Kaplan Meier Survival Functions

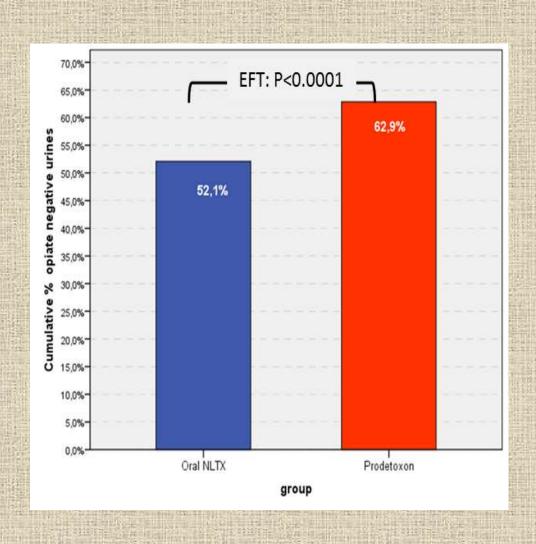


Число больных, завершивших лечение, значимо больше в группе ИН по сравнению с ОН (32% vs 17%, p<0.05)

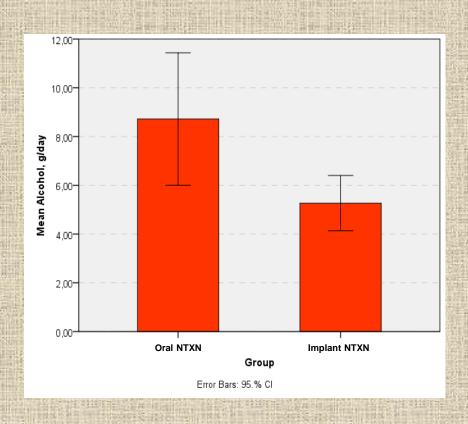
Среднее количество опиоидположительных визитов на одного больного

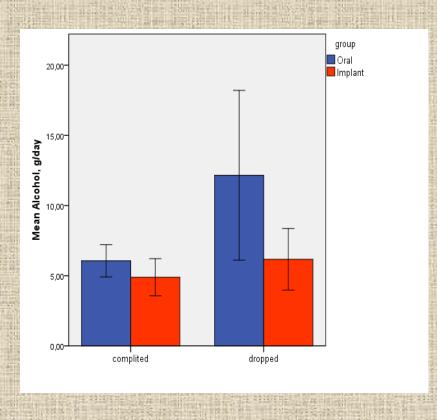


Кумулятивный % опиат-негативных анализов мочи



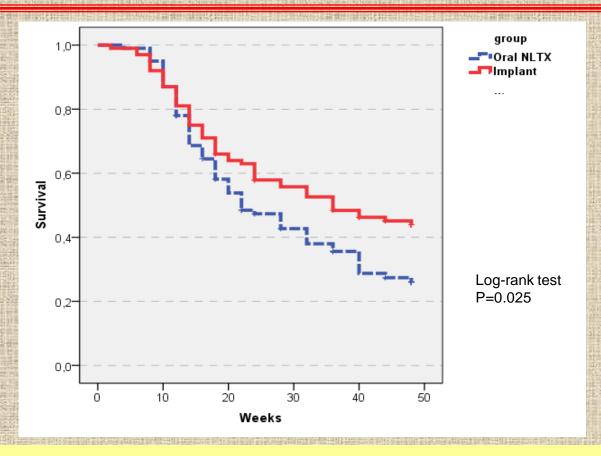
Потребление этанола (г/день)





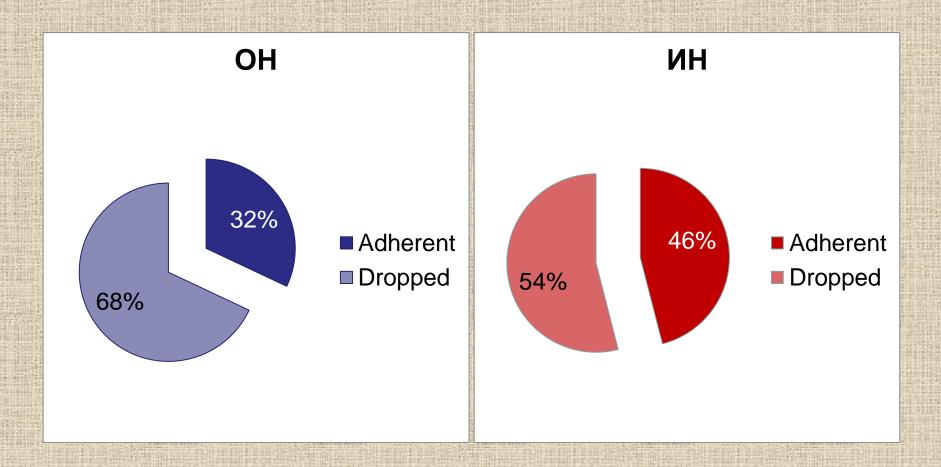
Значимые различия между группами ИН и ОН (F_{1,157}=4.00; P=0.047) и группами выбывших (dropped) vs. завершивших терапию (completed) (F_{1,157}=7.95; P=0.0054)

УДЕРЖАНИЕ В ПРОГРАММЕ APBT Kaplan Meier Survival Functions



Удержание в APBT было лучше в ИН-группе – по сравнению с ОН-группой (46% vs 32%, p<0.05)

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ АРВТ

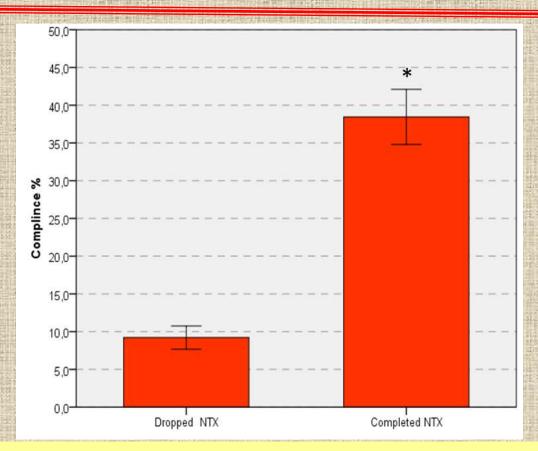


% БОЛЬНЫХ, ПРИВЕРЖЕННЫХ АРВТ, БЫЛ ВЫШЕ В ГРУППЕ ИМПЛАНТАТА НАЛТРЕСОНА ПО СРАВНЕНИЮ С ОН (46% vs 32%; p=0.045)

MEMS cups данные

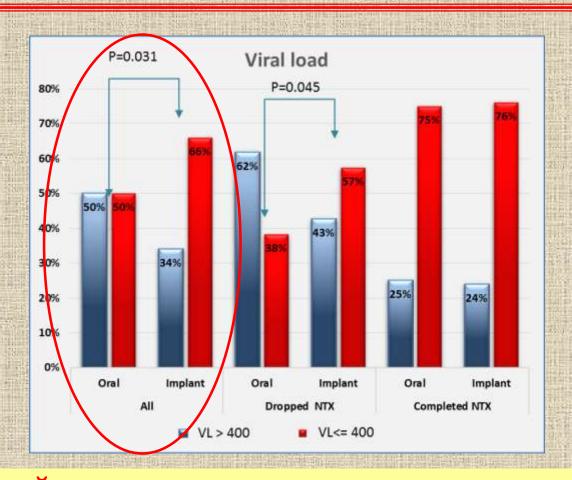
Процент принятых таблеток APBT

(по отношению к количеству таблеток, которые пациент должен был принять в течение года)



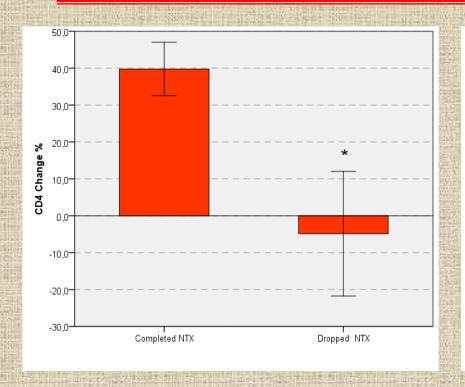
MEMS сир данные лучше у тех, кто удерживался в программе терапии налтрекосном (независимо от группы терапии) (Mean±SD): 9,22%±8,52% vs. 38,45%±16,20%; ANOVA (F1=268.46, P<0.001)

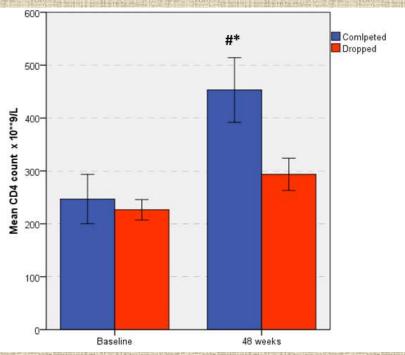
Вирусная Нагрузка (VL)



ПЕРВИНЫЙ ПОКАЗАТЕЛЬ: Большее подавление ВИЧ в группе ИН по сравнению с ОН [66% vs 50%; OR (95%CI)=1.94 (1.10-3.43)]

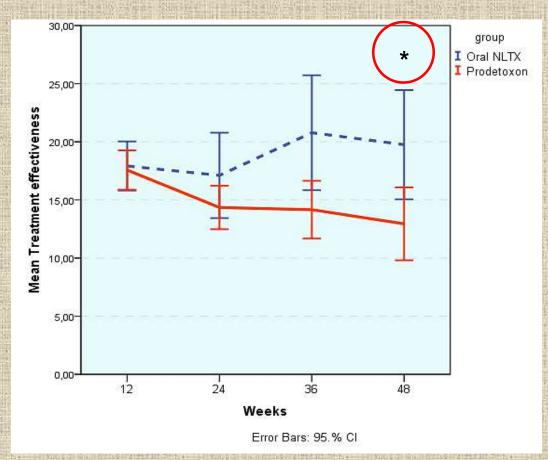
CD4





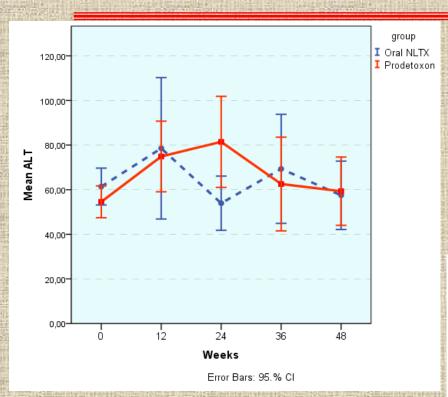
- Рост CD4 был выше у тех больных, которые удерживались в терапии налтрексоном (независимо от группы)
- CD4 cells/mm³ в конце исследования vs. начало для завершивших vs. выбывших (M±SD): 206.2±201.8 vs. 67.3±159.4, p<0.001.

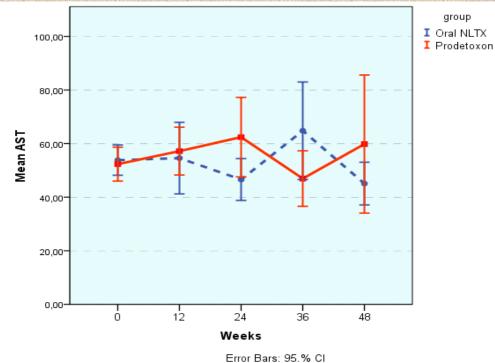
Шкала ОКВ (Эффективность терапии)



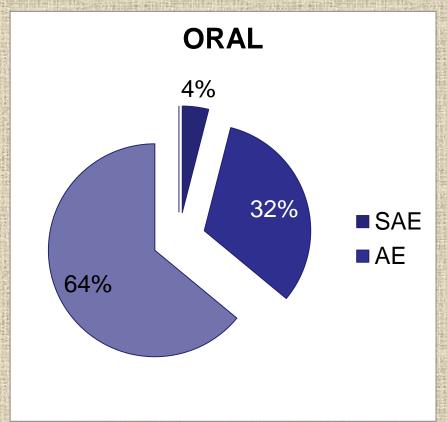
Статистически значимые различия: Показатели ИН лучше, чем ОН (Tukey-Kramer Adjustment: p<0.05).

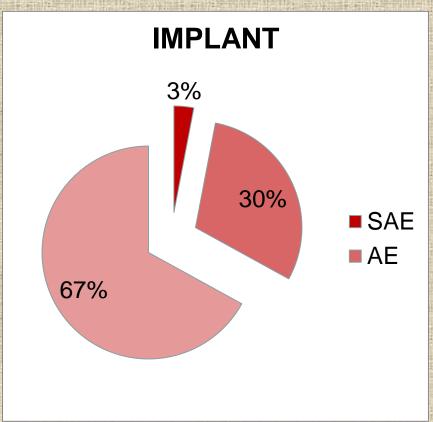
АЛТ и АСТ





НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ





<u>НЕТ ЗНАЧИМЫХ РАЗЛИЧИЙ МЕЖДУ ГРУППАМИ (p>0.5)</u>

ОГРАНИЧЕНИЯ ИМПЛАНТАТА НАЛТРЕКОНА

- 1. Хирургическая процедура введения
- 2. Опасность гнойной инфекции в месте имплантации (особенно у ВИЧ+)
- 3. Косметический дефект
- 4. Возможно удаление имплантата в первые несколько недель
- 5. У небольшого процента болных инкапсулируется и не действует

В СВЯЗИ С ОТСУТСТВИЕМ НА РЫНКЕ ИМПЛАНТАТА НАЛТРЕКСОНА

ЦЕЛЕСООБРАЗНО СОВМЕЩАТЬ АРВТ СИНЪЕКЦИОННЫМ HAJTPEKCOHOM !!!

УЖЕ ЧЕРЕЗ ПАРУ НЕДЕЛЬ ПОСИДЕЛОК
НА САМОИЗОЛЯЦИИ ЛЮБОЕ СЕЛФИ
АВТОМАТИЧЕСКИ БУДЕТ ПРЕВРАЩАТЬСЯ
В ПОРТРЕТ МОДЕСТА МУСОРГСКОГО.

