

# КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НАРКОЛОГИИ

doi: 10.47877/0234-0623\_2020\_07\_5

## ДВОЙНОЕ СЛЕПОЕ РАДОМИЗИРОВАННОЕ ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ НАЛТРЕКСОНА В ИМПЛАНТИРУЕМОЙ И ПЕРОРАЛЬНОЙ ФОРМАХ ДЛЯ СТАБИЛИЗАЦИИ РЕМИССИИ И УЛУЧШЕНИЯ ПРИВЕРЖЕННОСТИ АРВТ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ С ОПИОИДНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ<sup>1</sup>

Крупницкий Е.М.<sup>1,2</sup>, Блохина Е.А.<sup>1</sup>, Звартау Э.Э.<sup>1</sup>, Вербицкая Е.В.<sup>1</sup>, Лиознов Д.А.<sup>1,3</sup>, Ярославцева Т.С.<sup>1</sup>, Палаткин В.Я.<sup>1</sup>, Ветрова М.В.<sup>1</sup>, Бушара Н.М.<sup>1</sup>, Бураков А.М.<sup>4</sup>, Масалов Д.В.<sup>5</sup>, Мамонтова О.В.<sup>4</sup>, Васильева Ж.В.<sup>1</sup>, Ланглебен Д.<sup>6</sup>, Пул С.<sup>6</sup>, Гросс Р.<sup>6</sup>, Вуди Дж.<sup>6</sup>

*kruenator@gmail.com*

- <sup>1</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова г. Санкт-Петербург, Россия
- <sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева г. Санкт-Петербург, Россия
- <sup>3</sup> Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородиной г. Санкт-Петербург, Россия
- <sup>4</sup> Ленинградский областной наркологический диспансер им. А.Я. Гриненко Ленинградская область, Россия
- <sup>5</sup> Санкт-Петербургская городская наркологическая больница г. Санкт-Петербург, Россия
- <sup>6</sup> Университет Пенсильвании Медицинская школа Перельмана Филадельфия, США

Статья поступила 21.04.2020

*Для подавления репликации ВИЧ необходима высокая приверженность пациента антиретровирусной терапии (АРВТ). При этом показатели приверженности АРВТ у больных, страдаю-*

1 Исследование проведено при поддержке гранта NIDA: R01 DA026336; K05 DA17009; U10 DA013043.

Об авторах:

**Крупницкий Евгений Михайлович** – д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией клинической фармакологии аддиктивных состояний отдела психофармакологии Института фармакологии им. А.В. Вальдмана ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», заместитель директора по науке и руководитель отдела аддиктологии Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева.

щих зависимостью от опиоидов, остаются на низком уровне во многом из-за рецидивирующего течения наркологического заболевания. Целью исследования было сравнение эффективности имплантируемой и пероральной форм налтрексона для профилактики рецидива опиоидной зависимости и улучшения приверженности АРВТ.

**Методы.** 200 ВИЧ-инфицированных больных с синдромом зависимости от опиоидов, прошедших детоксикацию и впервые начавших прием АРВТ, были случайным образом распределены в 2 группы по 100 человек в каждой и в течение 48 недель получали терапию налтрексоном в одной из двух лекарственных форм: 1) имплантируемая форма (1000 мг налтрексона, подкожно, 4 имплантации с интервалом в 12 недель) в сочетании с плацебо перорально (ежедневно) (НИ) и 2) пероральная форма (50 мг налтрексона ежедневно) (НП) и плацебо-имплантат (4 имплантации с интервалом в 12 недель). Раз в две недели всем участникам предлагали пройти сеанс индивидуального наркологического консультирования. Показателями эффективности терапии были неопределяемый уровень вирусной нагрузки (ВН) ВИЧ (<400 копий/мл) через 24 и 48 недель лечения (первичный показатель), а также количество CD4-лимфоцитов, приверженность АРВТ и наркологическому лечению (вторичные показатели). **Результаты.** Пациенты обеих групп не различались по демографическим и клиническим показателям при включении в исследование. На визитах через 24 недели достоверных различий по количеству пациентов с уровнем ВН ВИЧ <400 копий/мл между группами НИ и НП выявлено не было (НИ 38% vs НП 35%;  $p = 0,77$ ). Однако к концу 48 недель лечения 66% пациентов группы НИ имели неопределяемый уровень ВН, в то время как в группе НП этот показатель составил 50% (RR: 1,32; 95% CI: 1,04–1,68;  $p = 0,045$ ). Процент больных, успешно завершивших наркологическое лечение, был достоверно выше в группе имплантата налтрексона по сравнению с группой перорального налтрексона (32% vs 17% соответственно; точный критерий Фишера  $p = 0,02$ ). На момент завершения исследования доля больных, приверженных АРВТ, также была больше в группе, получавшей пролонгированную форму налтрексона (46% vs 32%; OR = 1,8; 95% CI: 1,02–3,22;  $p = 0,0423$ ). Среднее количество CD4-лимфоцитов было выше у пациентов, продолжавших

**Блохина Елена Андреевна** – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаборатории клинической фармакологии аддитивных состояний отдела психофармакологии Института фармакологии им. А.В. Вальдмана, зам. директора Института фармакологии им. Вальдмана ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова».

**Звартау Эдвин Эдуардович** – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой фармакологии, директор Института фармакологии им. А.В. Вальдмана ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова».

**Вербицкая Елена Владимировна** – канд. биол. наук, зав. отделом фармакоэпидемиологии и биомедицинской статистики управления научных исследований, доцент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова».

**Лизонов Дмитрий Анатольевич** – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», и.о. директора ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева».

терапию налтрексоном, независимо от группы рандомизации, по сравнению с пациентами, досрочно прекратившими нарколоическое лечение (медиана (LQ–HQ)): 429 (265–560) клеток/мкл vs 165 (121–276) клеток/мкл (Mixed ANOVA  $F_{1,195} = 12,4$ ;  $p = 0,0005$ ). По частоте нежелательных явлений различий между группами выявлено не было (32% в группе НП vs 29% в группе НИ). За период исследования было зарегистрировано 7 серьезных нежелательных явлений: 3 в группе НИ и 4 в группе НП. Ни одно из них не было связано с приемом исследуемого препарата.

**Заключение.** Налтрексон в форме имплантата более эффективен для профилактики рецидива опиоидной зависимости по сравнению с налтрексоном в пероральной форме и позволяет улучшить приверженность и эффективность АРВТ у больных с синдромом зависимости от опиатов с ВИЧ-инфекцией.

**Ключевые слова:** синдром зависимости от опиоидов, пролонгированная форма налтрексона, ВИЧ-инфекция, приверженность терапии, антиретровирусная терапия, вирусная нагрузка ВИЧ.

## ВВЕДЕНИЕ

Эпидемиологическая ситуация, связанная с распространением ВИЧ в Российской Федерации (РФ), продолжает оставаться напряженной: ежедневно от ВИЧ-инфекции умирают до 80 человек [5]. РФ относится к числу стран с наибольшим количеством новых случаев ВИЧ-инфекции в мире и в 2017 г. входила в число 25 стран, имеющих наиболее высокую заболеваемость ВИЧ-инфекцией среди населения в возрасте 15–49 лет [2]. По данным статистики, в России в 2019 г. среди людей, употребляющих инъекционные наркотики, 33,6% были заражены ВИЧ [6]. За последние годы распространение ВИЧ наблюдается не только в группах риска, но и в общей популяции (в 2019 г. 62,7% впервые выявленных случаев заражения ВИЧ были связаны с гетеросексуальным половым контактом) [6] и только у 26% от общего количества ВИЧ-инфицированных удается достичь иммуносупрессии [31]. Несмотря на то, что в целом в РФ отмечается тенденция к уменьшению доли больных, инфицированных ВИЧ парентераль-

**Ярославцева Татьяна Сергеевна** – ученый секретарь Института фармакологии им. А.В. Вальдмана, мл. науч. сотр. лаборатории клинической фармакологии аддиктивных состояний отдела психофармакологии Института фармакологии им. А.В. Вальдмана ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова».

**Палаткин Владимир Яковлевич** – мл. науч. сотр. лаборатории клинической фармакологии аддиктивных состояний отдела психофармакологии Института фармакологии им. А.В. Вальдмана ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова».

**Ветрова Марина Владиславовна** – науч. сотр. лаборатории клинической фармакологии аддиктивных состояний отдела психофармакологии Института фармакологии им. А.В. Вальдмана ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова».

**Бушара Наталья Михайловна** – мл. науч. сотр. лаборатории клинической фармакологии аддиктивных состояний отдела психофармакологии Института фармакологии им. А.В. Вальдмана ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова».

ным путем (с 48,8 в 2016 г. до 33,6% в 2019) [2; 4; 6], потребители инъекционных наркотиков, в том числе находящиеся в ремиссии, на сегодняшний день составляют более трети от общего количества лиц, живущих с ВИЧ (ЛЖВ) (33,6%) [6]. Недостаточная эффективность лечения ВИЧ-инфекции у пациентов с синдромом зависимости от опиоидов (СЗО) во многом обусловлена низкой приверженностью больных антиретровирусной терапии (АРВТ), что является основной причиной прогрессирования заболевания [35].

Основным препаратом, одобренным в РФ для лечения опиоидной зависимости, является налтрексон. Это конкурентный антагонист мю-опиоидных рецепторов, который блокирует действие экзогенных опиоидов. К достоинствам налтрексона можно отнести возможность лечения не только опиоидной, но и алкогольной зависимости, хорошую переносимость, а также отсутствие аддиктивного потенциала и развития толерантности к его блокирующему действию даже при длительном применении. В контексте данного исследования особенно важно то, что в литературе нет данных о негативных последствиях совместного приема налтрексона и препаратов АРВТ [13].

Налтрексон стал доступен для применения в пероральной лекарственной форме с 1970-х годов: одна таблетка в дозе 50 мг обеспечивает блокаду опиоидных рецепторов на период от 24 до 36 часов. Использование налтрексона в пероральной форме имеет существенный недостаток – необходимость ежедневного приема препарата. Эффективность лечения СЗО пероральным налтрексоном ограничена низким комплаенсом. Исключения составляют случаи, когда прием препарата контролируют родственники больных, и/или сам пациент мотивирован на лечение и поддержание ремиссии. Высокая эффективность налтрексона в пероральной форме для стабилизации ремиссии СЗО была также показана среди пациентов, которые оказались в ситуациях, когда возобновление употребления

**Бураков Андрей Михайлович** – канд. мед. наук, зам. главного врача ГБУЗ «Ленинградский областной наркологический диспансер им. А.Я. Гриненко».

**Масалов Дмитрий Владимирович** – зам. главного врача по лечебной работе СПб ГБУЗ «Городская наркологическая больница».

**Мамонтова Ольга Викторовна** – врач психиатр-нарколог 4 отделения ГБУЗ «Ленинградский областной наркологический диспансер им. А.Я. Гриненко».

**Васильева Жанна Викторовна** – ст. лаборант лаборатории клинической фармакологии аддиктивных состояний отдела психофармакологии Института фармакологии им. А.В. Вальдмана ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова».

**Ланглебен Дэниэл** – профессор кафедры психиатрии, психиатр Медицинской школы Перельмана Университета Пенсильвании.

**Пул Сабрина** – психолог, тренинг-директор Университета Пенсильвании.

**Гросс Роберт** – почетный профессор медицины и эпидемиологии, инфекционист Медицинской школы Перельмана Университета Пенсильвании.

**Вуди Джордж** – почетный профессор кафедры психиатрии, психиатр Медицинской школы Перельмана Университета Пенсильвании.

наркотиков может привести к тюремному заключению или потере работы [12; 25]. Пролонгированные формы налтрексона (инъекционная и имплантируемая), которые обеспечивают блокаду опиоидных рецепторов на период от одного до трех месяцев, помогают решить проблему комплаенса и, соответственно, повысить эффективность лечения опиоидной зависимости [15; 20; 22]. Недавно проведенные исследования среди больных с ВИЧ и СЗО, находящихся в тюремном заключении, показали, что налтрексон в инъекционной форме позволяет не только достичь ремиссии зависимости, но и повысить приверженность АРВТ и тем самым улучшить исходы лечения ВИЧ-инфекции [36]. В РФ одобрены к использованию две пролонгированные лекарственные формы налтрексона: инъекционная – Вивитрол (содержит 380 мг налтрексона, препарат вводится внутримышечно 1 раз в месяц), и имплантируемая – Продетоксон (был разработан в РФ, одобрен к использованию в 2005 г., содержит 1000 мг налтрексона, вводится подкожно в область передней брюшной стенки, эффект блокады опиоидных рецепторов сохраняется до 2–3 месяцев).

Целью данного исследования была сравнительная оценка эффективности налтрексона в двух лекарственных формах – имплантируемой и пероральной – для стабилизации ремиссии у пациентов с опиоидной зависимостью и ВИЧ-инфекцией с целью улучшения результатов лечения ВИЧ-инфекции. Тестируемая гипотеза заключалась в том, что налтрексон-имплантат будет более эффективен, чем пероральный налтрексон, для улучшения приверженности АРВТ за счет стабилизации ремиссии у данной категории больных и тем самым повысит эффективность лечения ВИЧ-инфекции (определяемой по снижению вирусной нагрузки ВИЧ до неопределяемой и увеличению уровня CD4-лимфоцитов).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Общий дизайн исследования

Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с двойной маскировкой проводилось с июля 2011 г. по апрель 2015 г. Участниками исследования были ВИЧ-инфицированные мужчины и женщины в возрасте 18 лет и старше, завершившие курс детоксикации по поводу опиоидной зависимости, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании и в течение последнего года и более не получавшие АРВТ. Все испытуемые были случайным образом распределены в 2 группы по 100 человек в каждой для лечения продолжительностью 48 недель. Больные первой группы получали в течение 48 недель налтрексон-имплантат (НИ) (1000 мг) каждые 12 недель и плацебо перорально ежедневно. Больные второй группы получали налтрексон перорально (НП) (50 мг) ежедневно и имплантат-плацебо 1 раз в 12 недель. Пациенты посещали исследовательский центр каждые 2 недели первые 24 недели наблюдения, далее каждые 4 недели в течение последующих 24 недель до конца исследования (48 недель). На каждом визите пациентам проводились сессии индивидуального наркологического консультирования.

### Отбор участников

Критерии включения в исследование: возраст более 18 лет; диагноз «Синдром зависимости от опиоидов» по DSM-IV; завершённый курс детоксикационной терапии в стационаре для купирования синдрома отмены опиоидов; отсутствие признаков физической зависимости от опиоидов на момент включения; отрицательный тест на содержание опиоидов в моче и отрицательная налоксоновая проба; болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ); показатель вирусной нагрузки ВИЧ (ВН ВИЧ) > 1000 копий/мл; отсутствие алкоголя в выдыхаемом воздухе (для измерения уровня концентрации паров этанола в выдыхаемом воздухе был использован алкотестер Динго Е-010); способность понять и подписать форму информированного согласия; постоянное проживание в г. Санкт-Петербурге или Ленинградской области; наличие мобильного или домашнего телефона для связи; для женщин – отрицательный результат теста мочи на беременность и согласие на использование надежных методов контрацепции; способность дать правильные ответы на 8 из 10 вопросов опросника на понимание сути исследования. В первый год исследования критерием для назначения АРВТ был уровень CD4-лимфоцитов 350 клеток/мкл и ниже, в дальнейшем этот критерий был отменен, и в исследование были включены участники и с более высокими показателями CD4-лимфоцитов.

Критерии невключения в исследование: положительный налоксоновый тест; органическое психическое расстройство; шизофрения или аффективное расстройство; суицидальные мысли на момент включения в исследование; эпилепсия в стадии декомпенсации; выраженные когнитивные расстройства (отсутствие возможности прочитать и понять содержание информированного согласия); анемия тяжелой степени; уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), превышающие верхнюю границу нормы более чем в 5 раз; уровень креатинина, превышающий верхнюю границу нормы более чем в 1,5 раза; юридические проблемы, которые могут привести к тюремному заключению; участие в другом исследовании; прием налтрексона на момент включения в исследование. Скрининг для участия в исследовании прошли 238 больных, 35 из них не соответствовали критериям включения, 3 отказались от участия, 200 пациентов было включено в исследование, что позволяет оценить выборку как репрезентативную. Распределение участников по группам представлено на *рис. 1*.

Неопределяемой считалась ВН ВИЧ < 400 копий в мл, что соответствовало нижнему порогу чувствительности тестовой системы для определения количества копий ВИЧ в плазме крови.

В исследовании был использован налтрексон-имплантат (Продетоксон), содержащий 1000 мг налтрексона в матриксе из стеарата магния, и 10 мг триамциналона для профилактики местных воспалительных реакций ([https://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_30750.htm](https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_30750.htm)). Имплантат вводили подкожно в область передней

брюшной стенки через небольшой разрез размером 2–3 см, после чего накладывали 2–3 шва. Имплантацию проводили, чередуя правую и левую стороны передней брюшной стенки. Имплантат подвергался полной биодеградации через 2–3 месяца и не требовал удаления.

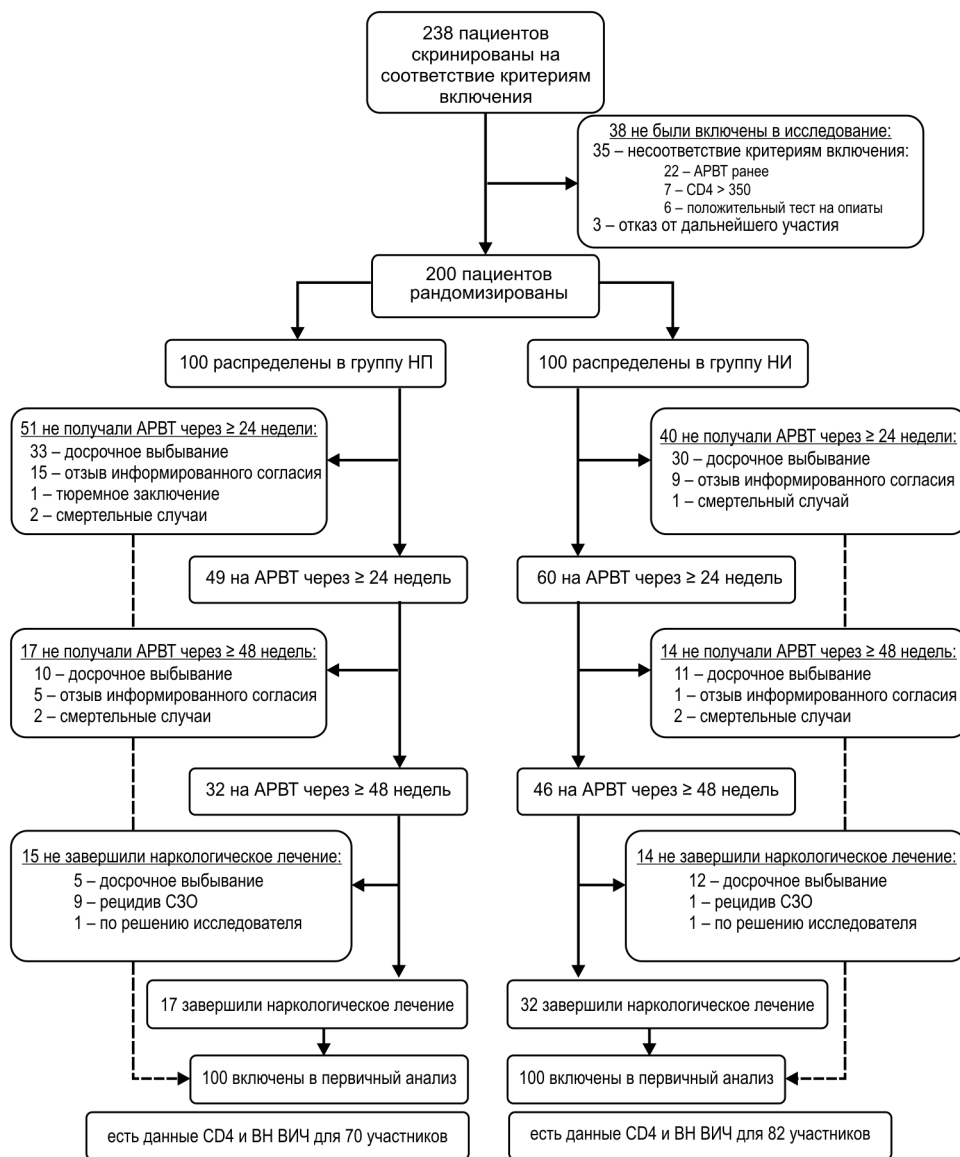


Рис. 1. Схема исследования.

APBT – антиретровирусная терапия; СЗО – синдром зависимости от опиоидов.

Краткое наркологическое консультирование, направленное на поддержание ремиссии, проводили в соответствии с руководством [3] каждые 2 недели в течение первых 24 недель исследования, а затем каждые 4 недели до 48 недель проекта.

В обязанности исследовательского персонала на каждом визите входило: тестирование мочи на содержание наркотиков; проведение медицинского осмотра и оценочного интервью для контроля эффективности лечения; регистрация нежелательных явлений (НЯ); считывание данных электронной мониторинговой системы, оценивающей приверженность приема антиретровирусных (АРВ) препаратов по записи в микрочип крышки даты и времени открывания контейнера, куда был загружен один из препаратов назначенной схемы APBT (Medication Event Monitoring System (MEMS), технология компании Aardex, Zug, Switzerland); проведение расширенных оценочных интервью и психометрических оценок на визитах катамнестического наблюдения через каждые 12 недель (визиты, совмещенные с процедурой имплантации). На каждом визите больному выдавали четырехнедельный запас капсул налтрексона (за исключением случаев рецидива СЗО).

Протокол исследования и форма информированного согласия были одобрены локальным этическим комитетом (ЛЭК) Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова (ПСПбГМУ) и Пенсильванского университета (США) в 2009 г.

### **Рандомизация и процедура ослепления**

В зависимости от места жительства участники наблюдались в одном из двух исследовательских центров: ПСПбГМУ – для больных, проживающих в г. Санкт-Петербурге, и ГБУЗ «Ленинградский областной наркологический диспансер им. А.Я. Гриненко» (ЛОУНД) – для пациентов Ленинградской области.

Отделом биомедицинской статистики ПСПбГМУ была разработана схема блочной рандомизации с соотношением 1:1. Процесс рандомизации проводился со стратификацией по полу, показателю ВН ВИЧ и CD4-лимфоцитов. Стратификация по полу соответствовала распределению в популяции, в каждой группе соотношение количества мужчин и женщин было 4:1. Стратификация по ВН ВИЧ проводилась с приближением к равному соотношению пациентов с ВН ВИЧ  $>/< 100\ 000$  копий/мл и CD4-лимфоцитов  $>/< 50$  клеток/мкл в сыворотке крови. Налтрексон-имплантат (Продетоксон) и идентично выглядящий плацебо-имплантат были предоставлены компанией производителем «Фиделити Капитал», РФ.

Капсулы налтрексона и плацебо для перорального приема были изготовлены фармацевтической компанией специально для исследования и выглядели идентично. Каждая капсула содержала 50 мг рибофлавина в качестве флуорисцентного маркера для контроля приема препарата. Плацебо капсулы содержали лактозу и 50 мг рибофлавина. Ни пациенты, ни исследователи не имели доступа к информации о распределении в группы лечения. Демаскировка могла быть про-



ведена только в экстренных случаях, но за весь период исследования необходимость раскрытия группы рандомизации ни разу не возникла.

### Процедуры исследования

Отбор потенциальных участников проводили сотрудники Санкт-Петербургского ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина», Санкт-Петербургского ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» (городской центр СПИД) и ГКУЗ Ленинградской области «Центр СПИД» (областной центр СПИД), СПб ГБУЗ «Городская наркологическая больница» (ГНБ) и ГБУЗ «Ленинградский областной наркологический диспансер им. А.Я. Гриненко» (ЛОНД) в зависимости от места жительства пациентов. Медицинский персонал ГНБ, ЛОНД и центров СПИД информировал заинтересованных больных об исследовании, заполнял прескрининговую форму и направлял ее в один из центров исследования в зависимости от места регистрации больного.

В городском или областном центрах СПИД всем заинтересованным пациентам проводили тестирование на определение ВН ВИЧ и количества CD4-лимфоцитов, после чего они были направлены в один из исследовательских центров для проведения процедуры скрининга.

Все пациенты, соответствующие критериям включения, ознакомились и подписали форму информированного согласия. До ее подписания каждый участник ответил на 10 вопросов на понимание сути исследования. Необходимо было дать как минимум 8 правильных ответов из 10. Для оценки наличия признаков физической зависимости от опиоидов был проведен осмотр; опрос пациента об употреблении наркотиков; токсикологический анализ мочи на содержание опиоидов; и налоксоновая проба (0,8 мг налоксона вводили внутримышечно или внутривенно медленно). Если в течение 20 минут наблюдения после введения налоксона у больного появлялись симптомы синдрома отмены опиоидов (критерий невключения), налоксоновый тест считался положительным и участник не был рандомизирован. После рандомизации пациенту проводили процедуру имплантации. Кроме того, пациенту на визите рандомизации выдавали четырехнедельный запас капсул налтрексона или идентично выглядящего плацебо, куда входил двухнедельный запас препарата на случай потери или несвоевременной явки на визит. Через 7 дней после имплантации пациента дополнительно приглашали в исследовательский центр для оценки состояния раны и снятия швов. На последующих визитах проводили оценочные интервью, пополнение запаса капсул налтрексона/плацебо и имплантацию согласно графику визитов.

Пациенты получали запас перорального препарата на визитах через каждые 2 недели в течение первых 24 недель и далее каждые 4 недели в течение последующих 24 недель. Кроме выдачи препарата, на этих визитах проводилась комплексная оценка состояния участников (в том числе – с помощью квантифицированных оценочных шкал, опросников и структурированных клинических интервью)

и краткое наркологическое консультирование, направленное на поддержание ремиссии. Повторные имплантации проводили каждые 12 недель. За период участия в проекте было предусмотрено четыре имплантации. Контроль употребления наркотиков пациентами (включая и тест на наличие опиоидов) проводили в моче с помощью тест-систем на каждом визите. В случае положительного теста на опиоиды в моче для подтверждения рецидива СЗО исследователи проводили налоксоновый тест. Участникам с верифицированным рецидивом было прекращено наркологическое лечение, но они не исключались из исследования и продолжали посещать исследовательский центр в соответствии с протоколом.

Для проведения индивидуального наркологического консультирования было использовано руководство по консультированию [3] для пациентов с наркотической зависимостью. Сеансы консультирования были направлены на поддержание трезвости и улучшение приверженности терапии. В ходе консультирования уделялось особое внимание разработке стратегии совладания с влечением к употреблению опиоидов, а также избеганию рискованных ситуаций, связанных с употреблением наркотиков и передачей ВИЧ.

Препараты АРВТ были назначены и выданы пациентам в центре СПИД в соответствии с клиническими рекомендациями одновременно с началом лечения налтрексоном. Определение ВН ВИЧ и количества CD4-лимфоцитов проводили при включении больного в исследование и повторно на визитах через 24 и 48 недель. Результаты оценки ВН ВИЧ и количества CD4-лимфоцитов через 24 и 48 недель были получены у 70 участников из группы НП и 82 человек из группы НИ.

При проведении оценочных интервью были использованы следующие психометрические шкалы: Индекс тяжести зависимости [26], Тест оценки степени риска ВИЧ-инфицирования (ТОСР) [27], Краткая шкала психиатрической оценки [28], Шкала депрессии Бека [9], Шкала импульсивности Барретта [29], Шкала ретроспективной оценки употребления алкоголя и наркотиков [33], Визуальная аналоговая шкала влечения к опиоидам (ВАШ) [21], Шкала общей оценки функционирования [16] и Шкала общего клинического впечатления [17]. Оценка состояния больных с использованием всех вышеперечисленных шкал проводилась на визите первичной оценки и на всех последующих визитах с имплантацией препарата. Удержание в исследовании оценивали по количеству посещений исследовательского центра. Ремиссия оценивалась на каждом визите на основании данных самоотчета пациента, результатов токсикологического анализа мочи на содержание наркотиков и данных налоксоновой пробы (при необходимости). Приверженность АРВТ оценивалась с помощью электронной системы мониторинга приверженности (MEMS) следующим способом: крышка контейнера содержала микрочип, записывающий информацию о дате и времени открывания контейнера, в котором находился один из назначенных АРВ препаратов (технология компании Aardex, Zug, Switzerland). Контейнер с электронной крышкой выдавался каждому участнику на визите рандомизации, и в него загружался один

из АРВ препаратов с предпочтительным режимом дозирования 2 раза в сутки. С помощью программного обеспечения компании Aardex на каждом визите производилось считывание данных о дате и времени открывания контейнера пациентом. Оценка приверженности приему налтрексона осуществлялась путем подсчета количества оставшихся капсул на каждом визите, визуального определения наличия рибофлавинового маркера в моче по свечению в ультрафиолетовом свете, а также по самоотчету пациента о количестве непринятых капсул.

Пациентам в исследовании были назначены следующие схемы АРВТ: два нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы + ингибитор протеазы ( $n = 101$ ); два нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы + нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы ( $n = 61$ ); нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы + ингибитор протеазы ( $n = 16$ ); два нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы + ингибитор интегразы ( $n = 10$ ), другие схемы ( $n = 12$ ). Все варианты схем лечения были в равной степени распределены между группами НИ и НП. Учет приема АРВТ с помощью электронной системы мониторинга приверженности вели по следующим препаратам: зидовудин/ламивудин ( $n = 94$ ); ламивудин ( $n = 52$ ); абакавир/ламивудин ( $n = 10$ ); и 8 других вариантов лечения ( $n = 44$ ), которые также равномерно были распределены между группами. Для каждого участника осуществлялся мониторинг приема только одного из назначенных АРВ препаратов. Все больные получали АРВТ бесплатно в рамках государственной программы медицинской помощи ЛЖВ.

### Показатели эффективности

В качестве первичного показателя эффективности была выбран процент пациентов с ВН ВИЧ <400 копий в мл на визитах через 24 и 48 недель терапии (т.е. с неопределяемым уровнем ВН ВИЧ). Вторичными показателями эффективности были: приверженность АРВТ; продолжительность удержания в программе лечения налтрексоном без рецидива СЗО; разница в количестве CD4-лимфоцитов на визите первичной оценки и через 48 недель; поведение, связанное с риском инфицирования ВИЧ; количество положительных тестов на опиоиды в моче; количество дней удержания в программе лечения (оценивалось по количеству совершенных визитов в исследовательский центр); наличие психиатрических симптомов; употребление других видов психоактивных веществ (ПАВ); средний балл по шкале общего клинического впечатления.

### Статистический анализ данных

Статистический анализ был проведен с использованием программного обеспечения SAS 9.4. Расчет размера выборки проводили исходя из гипотезы, что количество пациентов с ВН ВИЧ <400 копий на мл через 24 и 48 недель лечения будет больше в группе НИ по сравнению с НП [11]. Расчеты показали, что при распределении пациентов в группы 1:1, при 10% выбывании пациентов и предполагаемой разнице между препаратами не менее 22%, будет достаточно набрать

200 пациентов (по 100 в каждой группе) для обеспечения мощности выше 85% с критическим уровнем значимости 0,05. Первичный и вторичный анализ проводился согласно принципу ИТТ (intention to treat).

Данные о приеме АРВТ и визитах в центры СПИД были получены из амбулаторных карт городского и областного центров СПИД; данные о количестве визитов в исследовательские центры, где участники получали наркологическую помощь, были получены из медицинских карт пациентов. Результаты пропущенных обследований ВН ВИЧ были расценены как >400 копий/мл, пропущенные тесты мочи на опиоиды расценивались как положительные. При анализе первичного показателя эффективности терапии был использован точный критерий Фишера и рассчитано отношение шансов (OR) с доверительным интервалом 95%. Анализ выживаемости Каплана-Мейера с Лог-ранк критерием значимости применялся для оценки длительности удержания в программах терапии ВИЧ-инфекции и наркологического лечения. Для анализа динамики таких показателей, как количество CD4-лимфоцитов, ВН ВИЧ, употребление алкоголя по шкале ретроспективной оценки (Timeline Followback (TLFB)) и приверженности АРВТ использовали дисперсионный анализ. Критерий Тьюки-Крамера использовали для поправки на множественность сравнений. Количество завершенных визитов в исследовательский центр, которые включали лечение ВИЧ-инфекции и наркологическое лечение, частоты НЯ и частоты употребления наркотиков, были проанализированы с использованием критериев хи-квадрат или точного критерия Фишера. За двухсторонний критический уровень значимости принимали  $p < 0,05$ . Распределение пациентов между группами лечения по каждой группе НЯ анализировали с помощью точного критерия Фишера.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Формирование и характеристика групп

За период с июля 2011 г. по апрель 2014 г. было обследовано 238 больных, из которых 200 были рандомизированы в две группы: 1) налтрексон-имплантат (НИ) + плацебо перорально ( $n = 100$ ) и 2) налтрексон перорально (НП) + имплантат-плацебо ( $n = 100$ ). У двух потенциальных участников налоксоновая проба была положительной, пациенты были направлены на лечение к наркологу по месту жительства; 35 участников не ответили на необходимое количество вопросов опросника на понимание содержания исследования с первой попытки, но сделали это со второй. Статистически значимых различий между группами по демографическим и клиническим показателям выявлено не было (табл. 1).

### Первичный показатель эффективности

Через 24 недели проекта достоверных различий между группами по количеству пациентов с уровнем ВН ВИЧ <400 копий/мл выявлено не было (НИ 38 (38%) vs НП 35 (35%),  $p = 0,77$ ). Однако к концу 48 недели исследования количество па-

циентов с неопределяемой ВН ВИЧ (<400 копий/мл) было статистически значимо больше в группе НИ по сравнению с группой НП (66 (66%) vs 50 (50%); RR: 1,32; 95% CI: 1,04–1,68;  $p = 0,045$ ).

Таблица 1. Демографические и исходные клинические характеристики участников исследования по группам терапии

	НП n = 100	НИ n = 100
Возраст, годы	32,3 (4,5)	33,2 (4,6)
Женщины, n (%)	28 (28%)	29 (29%)
Образование, годы	11,4 (2)	11,1 (2,1)
Работа (да), n (%)	37 (37%)	39 (39%)
Положительный результат анализа на гепатит В (поверхностный антиген), n (%)	17 (17%)	17 (17%)
Положительный результат анализа на гепатит С, n (%)	85 (85%)	88 (88%)
Длительность ВИЧ инфекции, годы	8,5 (3,6)	8,5 (3,7)
Длительность опиоидной зависимости, годы	12,9 (4,2)	13,0 (4,5)
Употребление алкоголя, г/день	11,6 (24,9)	10,0 (33,2)
Log ВИЧ ВН, копий/мл	4,1 (1,1)	4,2 (1,2)
СД4+ лимфоциты, клеток/мкл	220,4 (106,3)	248,5 (189,0)
АЛТ, ед/л	56,4 (33,9)	57,2 (34,6)
АСТ, ед/л	52,1 (24,1)	56,0 (36,2)

Примечания: 1. Приведены средние значения данных (SD) или количество (%). 2. Статистически значимых различий между группами по демографическим и клиническим характеристикам не выявлено.

## Вторичные показатели эффективности

### 1. Приверженность АРВТ

Число больных, продолжающих прием АРВТ через 48 недель проекта, было значимо выше в группе НИ: НИ 46 (46%) vs НП 32 (32%);  $p = 0,0423$ ; OR = 1,8; 95% CI: 1,02–3,22 (рис. 2). Средняя продолжительность приема назначенных АРВ препаратов была также больше в группе имплантата по сравнению с группой перорального налтрексона (медиана (LQ–HQ)): НИ – 40 недель (16–48) vs НП – 21 неделя (14–42); Лог-ранк:  $p = 0,046$ . Оценка приверженности АРВТ с помощью системы MEMS показала, что группы не отличались между собой по проценту «правильных» открываний крышки контейнера с АРВТ (количество фактически сделанных открываний / количество открываний, которое должно было быть сделано за время участия в проекте) ( $M \pm SD$ ):  $70,2 \pm 29,0\%$  для НП vs  $66,6 \pm 28,5\%$  для НИ (ANOVA F1,198 = 0,79;  $p = 0,3767$ ).

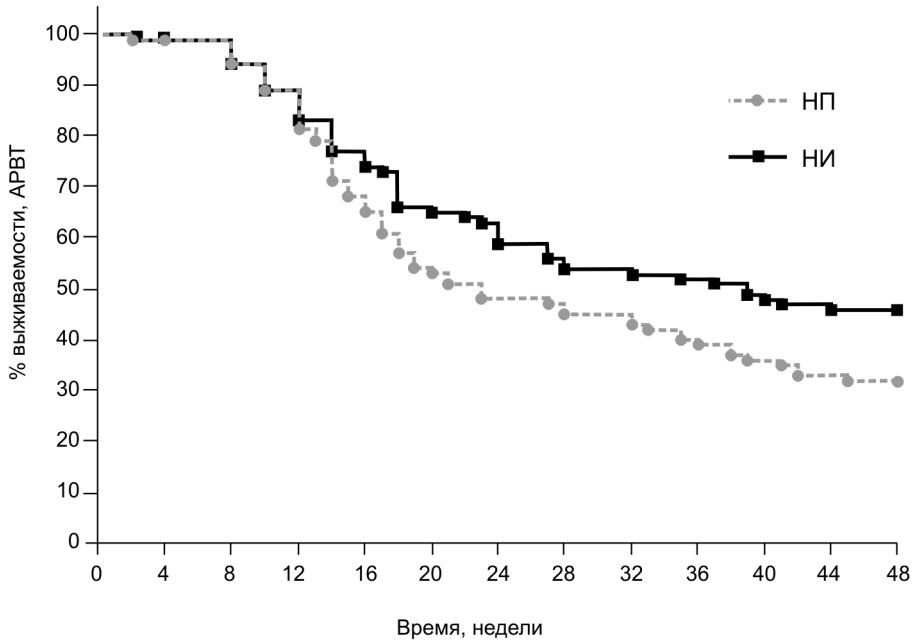


Рис. 2. Влияние терапии налтрексоном в пероральной (НП) и имплантируемой (НИ) лекарственных формах на удержание в лечении ВИЧ-инфекции (АРВТ). Кривые выживаемости Каплана-Мейера. Между группами НИ и НП имеются статистически значимые различия (Лог-ранк тест:  $p = 0,025$ ).

## 2. Показатели эффективности терапии СЗО и употребление других ПАВ

Средняя продолжительность ремиссии СЗО была выше в группе НИ (медиана (LQ–HQ)) 32 (16–48) недели по сравнению с 20 неделями (14–40) в группе НП (Лог-ранк тест:  $p = 0,011$ ) (рис. 3). Кроме того, на момент окончания исследования доля больных, получающих лечение налтрексоном, была также больше в группе НИ по сравнению с группой, получающей НП (НИ 32% vs НП 17%; точный критерий Фишера  $p = 0,02$ ).

Общее количество совершенных визитов было выше в группе НИ (1211 (60,6%) vs 1067 (53,4%); OR = 1,64; 95% CI: 1,48–1,88; точный критерий Фишера  $p < 0,0001$ ), также как и общее количество отрицательных результатов теста мочи на опиоиды (НИ 1063 (59,1%) vs НП 859 (47,7%); OR = 1,58; 95% CI: 1,39–1,80; точный критерий Фишера  $p < 0,0001$ ).

По данным, полученным с помощью метода ретроспективного анализа (TLFB), среднее количество употребляемого алкоголя в день было меньше в группе НИ по сравнению с НП (медиана (LQ–HQ)): 6,25 (2,64–18,30) г/день vs 9,90 (3,72–20,00) г/день;  $p = 0,047$ . Шкала ретроспективного анализа употребления

и токсикологические тесты на содержание ПАВ в моче показали, что пациенты в группе НИ употребляли наркотики реже, чем в группе НП (15,5% vs 24,2%;  $p = 0,01$ ). В частности, больные, получавшие терапию налтрексоном-депо, статистически значимо реже употребляли марихуану (НИ 8,6% vs НП 15,3%;  $p = 0,0001$ ) и амфетамины (НИ 8,1% vs НП 12,4%;  $p = 0,001$ ). Употребление седативных препаратов в обеих группах было редким.

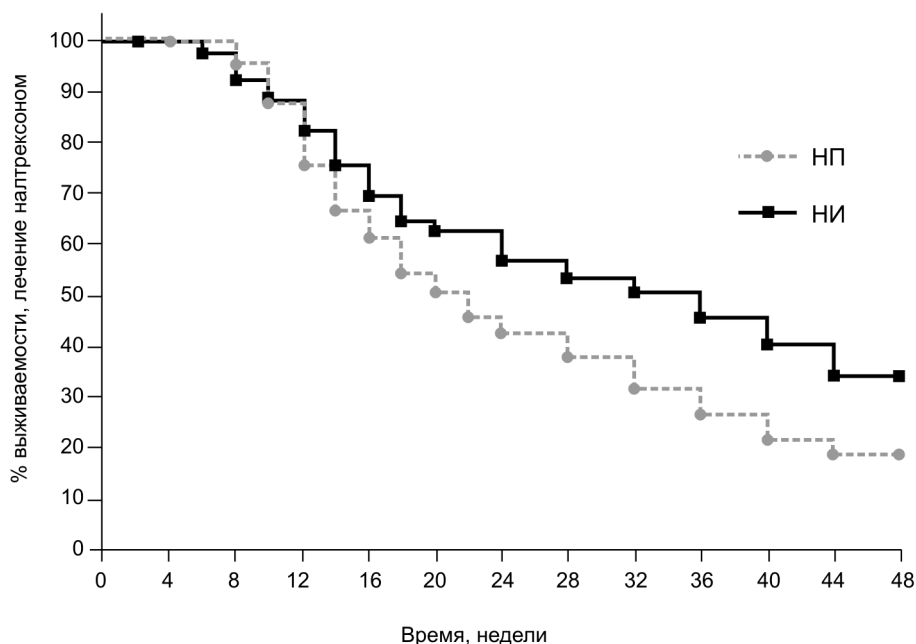


Рис. 3. Эффективность терапии СЗО налтрексоном в пероральной (НП) и имплантируемой (НИ) лекарственных формах: удержание в лечении налтрексоном. Кривые выживаемости Каплана-Мейера. Между группами НИ и НП имеются статистически значимые различия (Лог-Ранк тест:  $p = 0,011$ ).

### 3. Влияние удержания в терапии СЗО на ВН ВИЧ, уровень CD4-лимфоцитов и приверженность АРВТ

Через 48 недель исследования показатель ВН ВИЧ  $<400$  копий/мл чаще встречался у пациентов, приверженных наркологическому лечению, по сравнению с теми, кто досрочно прервал терапию налтрексоном: у 40 (81,6%) из 49 закончивших и у 72 (47,7%) из 151 прервавших наркологическое лечение (OR = 4,04; 95% CI: 2,16–7,58;  $p < 0,0001$ ). Была выявлена корреляция между временем, прошедшим до рецидива СЗО, и временем до прекращения приема АРВТ (Spearman  $R_o = 0,891$ ;  $p < 0,0001$ ).

Количество CD4-лимфоцитов было выше у тех пациентов, которые удерживались в программе наркологического лечения без рецидива, по сравнению с теми, кто выбыл из него (медиана (LQ–HQ)): 429 (265–560) клеток/мкл vs 165 (121–276) клеток/мкл (Mixed ANOVA  $F_{1,195} = 12,4$ ;  $p = 0,0005$ ). Рост числа CD4-лимфоцитов в период от момента включения в исследование до его окончания (визита через 48 недель) был также выше в группе завершивших наркологическое лечение по сравнению с группой прервавших терапию налтрексоном ( $M \pm SD$ ):  $206,2 \pm 201,8$  vs  $67,3 \pm 159,4$ ;  $p < 0,001$ .

При сравнении больных, приверженных наркологическому лечению, с досрочно его прекратившими, была выявлена статистически значимая разница по проценту «правильных» открываний MEMS крышки ( $M \pm SD$ ):  $73,3 \pm 22\%$  vs  $65,1 \pm 32,1\%$  (ANOVA  $F_{1,198} = 4,37$ ;  $p = 0,038$ ).

#### 4. Динамика показателей поведения, связанного с риском ВИЧ-инфицирования

В ходе исследования снижение показателя степени риска ВИЧ-инфицирования инъекционным путем по шкале ТОСР среди пациентов группы НИ было более существенным по сравнению с группой НП ( $M \pm SD$ ): с  $8,2 \pm 5,75$  до  $1,2 \pm 2,67$  баллов vs с  $9,7 \pm 5,91$  до  $3,1 \pm 4,82$  со статистически значимым эффектом времени и группы (Mixed ANOVA эффект времени  $F_{4,357} = 12,4$ ;  $p < 0,0001$ ; эффект группы  $F_{1,357} = 9,5$ ;  $p = 0,0023$ ). При оценке поведения, связанного с риском передачи ВИЧ половым путем, достоверной разницы между группами по шкале ТОСР выявлено не было ( $F_{1,357} = 0,73$ ;  $p = 0,3934$ ), однако было обнаружено, что средний балл по ТОСР статистически значимо снижался у всех пациентов, которые закончили исследование, к концу 48 недели участия в проекта ( $M \pm SD$ ): с  $4,8 \pm 2,76$  до  $3,4 \pm 2,36$  ( $F_{4,357} = 12,4$ ;  $p < 0,0001$ ).

#### 5. Динамика психометрических показателей

В ходе исследования психиатрические симптомы постепенно уменьшались без статистически значимой межгрупповой разницы: общий балл краткой шкалы психиатрической оценки ( $M \pm SE$ ) в группе НИ снизился с  $22,26 \pm 0,58$  до  $19,86 \pm 0,97$ , а в группе НП с  $21,55 \pm 0,4$  до  $19,55 \pm 0,89$  (Mixed ANOVA эффект времени:  $F_{4,164} = 4,43$ ;  $p = 0,0017$ ); балл по шкале депрессии Бека ( $M \pm SE$ ) в группе НИ уменьшился с  $18,82 \pm 0,94$  до  $4,77 \pm 1,13$ , в группе НП – с  $17,84 \pm 0,89$  до  $8,54 \pm 1,84$  (Mixed ANOVA эффект времени  $F_{4,164} = 41,07$ ;  $p < 0,0001$ ). По шкале общей оценки функционирования исходно не было выявлено достоверной разницы между группами, но к концу исследования балл по шкале значимо повышался в обеих группах ( $M \pm SE$ ): с  $64,45 \pm 0,56$  до  $77,49 \pm 1,77$  в группе НИ, и с  $64,52 \pm 0,95$  до  $73,59 \pm 2,16$  в группе НП (Mixed ANOVA эффект времени  $F_{4,164} = 24,48$ ;  $p < 0,0001$ ). По данным оценки шкалы общего клинического впечатления было обнаружено, что улучшение от исходного значения наблюдалось в группе НИ – с  $16,9 \pm 6,34$  до  $12,94 \pm 8,99$ , а в группе НП динамика была противоположной – с  $17,4 \pm 6,87$



до  $19,75 \pm 12,1$  ( $p = 0,0029$ ). В ходе исследования в группе НИ средний балл по визуальной аналоговой шкале влечения к опиоидам ( $M \pm SE$ ) статистически значимо снижался с  $2,7 \pm 0,29$  при включении в исследование до  $0,76 \pm 0,37$  через 48 недель лечения (Mixed ANOVA  $F_{18,1863} = 8,70$ ;  $p < 0,0001$ ). В группе НП данный показатель уменьшился с  $2,6 \pm 0,28$  до  $2,22 \pm 0,53$  ( $p = 0,44$ ). Межгрупповые различия динамики влечения к опиоидам были статистически значимы (Mixed ANOVA  $F_{18,1863} = 2,12$ ;  $p = 0,0039$ ). При этом статистически значимая разница относительно исходного значения по визуальной аналоговой шкале влечения к опиоидам в группе НИ отмечалась на большинстве визитов, в то время как в группе НП она имела место только на 6, 10, 14 и 16 неделях терапии (рис. 4). Полученные данные свидетельствуют о том, что налтрексон в форме имплантата оказывает более выраженное антикрэйвинговое действие по сравнению с пероральной формой.

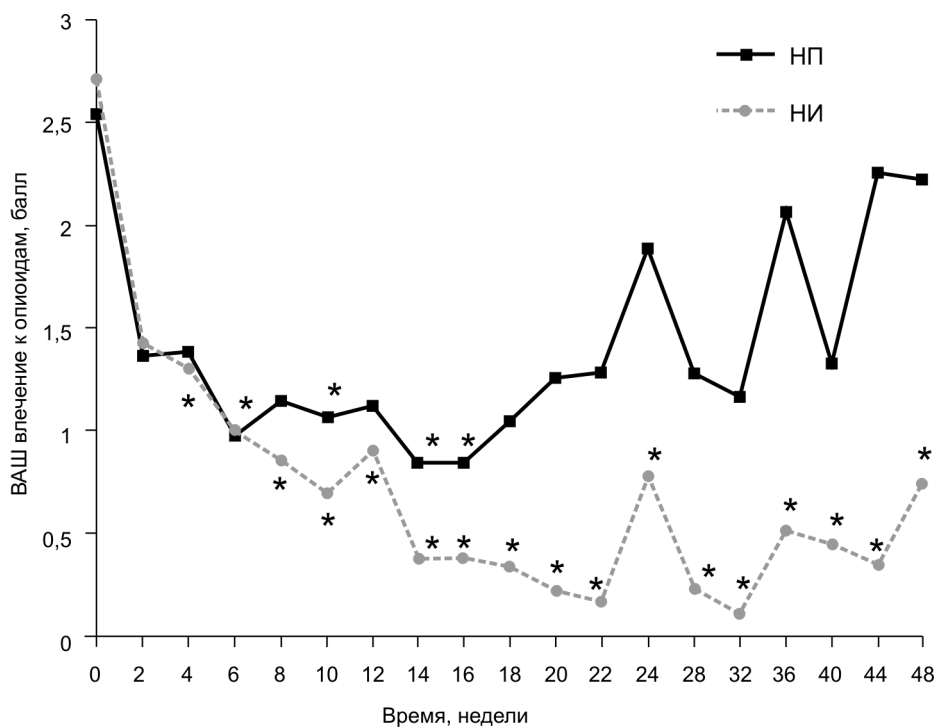


Рис. 4. Изменения по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) влечения к опиоидам на протяжении 48 недель исследования в группах НП и НИ.

\* – статистически значимое различие по сравнению с баллом при включении в исследование. Межгрупповые различия динамики влечения к опиоидам статистически значимы (Mixed ANOVA  $F_{18,1863} = 2,12$ ;  $p = 0,0039$ ).

### Показатели переносимости

В целом, налтрексон как в виде имплантата, так и в пероральной лекарственной форме (капсулы) хорошо переносился больными. Всего один пациент из группы НИ прекратил лечение из-за нежелательных явлений. У 61 (31%) из 200 участников хотя бы раз было зарегистрировано как минимум одно нежелательное явление со сходным распределением между группами лечения, за исключением случаев повышения артериального давления (табл. 2).

Таблица 2. Нежелательные явления

	НП (n = 100)	НИ (n = 100)	Достоверность различий (p)
ЦНС (головная боль, бессонница, депрессия и т.д.), n (%)	15 (24%)	16 (23%)	>0,99
Слабость, n (%)	8 (13%)	7 (10%)	>0,99
ЖКТ (тошнота, рвота, жидкий стул и т.д.), n (%)	13 (21%)	16 (23%)	0,69
Повышение артериального давления, n (%)	–	8 (11%)	0,0021
Повышение АЛТ, АСТ, n (%)	5 (8%)	6 (9%)	>0,99
Дыхательная система (кашель, бронхит, пневмония и т.д.), n (%)	10 (16%)	8 (11%)	0,81
Хирургические (раневая инфекция), n (%)	4 (6%)	3 (4%)	>0,99
Другое, n (%)	8 (13%)	7 (10%)	>0,99
≥1 нежелательного явления, n (%)	32 (32%)	29 (29%)	0,76
≥1 серьезного нежелательного явления	4 (4%)	3 (3%)	>0,99
Прекращение лечения из-за нежелательных явлений, n (%)	–	1 (1%)	>0,99

Примечание: приведены средние значения данных (SD) или количество (%).

Четыре серьезных нежелательных явления (СНЯ) были зарегистрированы в группе НП (2 смертельных случая по причине передозировки опиоидами, 1 – по причине СПИД, 1 – рак поджелудочной железы) и три СНЯ были зарегистрированы в группе НИ (1 смертельный случай по причине острой сердечной сосудистой недостаточности, 1 – по причине развития СПИД и 1 – от последствий травм, полученных в драке). Ни одно из СНЯ не было связано с приемом исследуемого препарата. Случаи смерти в результате передозировки опиоидами были зафиксированы спустя 9–10 месяцев после последнего приема налтрексона.

Все зарегистрированные НЯ по степени тяжести были расценены исследовательским персоналом как легкие или средние. Было выявлено 7 случаев локаль-

ных воспалительных реакций в месте имплантации (табл. 2), которые успешно разрешились после курса антибиотикотерапии. У 4 участников из группы НИ было зарегистрировано 8 случаев повышения систолического давления в диапазоне 150–177 мм. рт. ст. Ни одного случая повышения диастолического давления более 90 мм. рт. ст. в ходе исследования зарегистрировано не было.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящее время эффективность АРВТ у больных ВИЧ-инфекцией и СЗО остается недостаточной. Основной причиной низкой эффективности лечения является плохая приверженность данной категории больных терапии ввиду наличия у них сопутствующей опиоидной зависимости. Результаты данного исследования показали, что налтрексон в пролонгированной лекарственной форме (имплантат) помогает не только стабилизировать ремиссию при СЗО, но и улучшить основные результаты лечения ВИЧ-инфекции (снижение ВН ВИЧ до неопределяемой). Следует отметить, что эффективность налтрексона-имплантата превосходила эффективность перорального налтрексона не только по удержанию в наркологическом лечении, но и по удержанию в АРВТ и, как следствие, по количеству пациентов с неопределяемой вирусной нагрузкой ВИЧ. В частности, к концу 48 недели проекта 32% больных из группы налтрексона-имплантата были привержены наркологическому лечению по сравнению с 17% в группе перорального налтрексона, а процент пациентов, приверженных АРВТ, был также выше при использовании имплантата налтрексона: 46% в группе НИ и 32% в группе НП. Представленные нами результаты сопоставимы с данными, полученными в предыдущих исследованиях имплантируемого налтрексона, где последний был значимо более эффективен, чем пероральный налтрексон и плацебо, начиная с первого месяца терапии и на протяжении 6 месяцев [1; 22]. Результаты, полученные в данном исследовании, также хорошо соотносятся с исследованием инъекционной формы налтрексона при опиоидной наркомании, в котором 31% больных, получавших инъекции налтрексона, завершили восемнадцатимесячную программу лечения [19]. Важно отметить, что настоящее исследование – это первый опыт длительного курсового применения (48 недель) налтрексона-имплантата у больных с СЗО и ВИЧ-инфекцией.

Неопределяемый уровень вирусной нагрузки ВИЧ – первичный показатель эффективности терапии в нашем исследовании, был выявлен у 38% больных в группе НИ и у 35% в группе НП через 24 недели, и у 66% и 50% соответственно через 48 недель лечения ( $p = 0,045$ ). Как видно из кривой выживаемости, отражающей приверженность АРВТ, процент участников, получающих АРВТ в группах НИ и НП, до 16 недели лечения практически не отличался, что, возможно, объясняет отсутствие статистически значимых различий по вирусной нагрузке через 24 недели терапии. Можно предположить, что 24 недель наркологического лечения недостаточно для формирования приверженности АРВТ и достижения не-

определяемой ВН ВИЧ, а статистически значимые различия между группами по этому показателю через 48 недель, очевидно, связаны с более высокой приверженностью больных АРВТ в группе НИ. Таким образом, можно говорить, что имплантируемая форма налтрексона способствует снижению уровня ВН ВИЧ через 48 недель у больных с СЗО, получающих АРВТ. Данные нашего исследования сопоставимы с результатами трех наблюдательных исследований, в которых пациенты с зависимостью от опиоидов получали терапию агонистами опиоидных рецепторов в сочетании с лечением ВИЧ-инфекции. В одной из упомянутых выше работ было показано, что среди пациентов с СЗО, получавших лечение метадоном или бупренорфином в течение как минимум 6 месяцев, только у 29% была достигнута неопределяемая ВН ВИЧ (<500 копий/мл) [30], хотя при этом была выявлена положительная корреляция между продолжительностью наркологического лечения и неопределяемой ВН ВИЧ [30]. В более позднем исследовании среди выборки из 119 ВИЧ-инфицированных больных с СЗО, начавших получать АРВТ одновременно с началом терапии зависимости комбинированным препаратом, содержащим бупренорфин и налоксон, в течение 9 и более месяцев была показана статистически значимая связь между приверженностью наркологическому лечению и неопределяемым уровнем ВН ВИЧ (<400 копий/мл): вирусная супрессия была достигнута у 54% участников [7]. Данные настоящего исследования свидетельствуют о том, что эффект налтрексона в пролонгируемой лекарственной форме на результаты терапии ВИЧ-инфекции у больных с СЗО может быть сопоставим с аналогичными эффектами агонистов опиоидных рецепторов [34], что позволяет рассматривать имплантат налтрексона в качестве альтернативой стратегии лечению СЗО агонистами, широко используемыми за рубежом.

Следует отметить, что удержание в наркологическом лечении в целом, вне зависимости от группы лечения налтрексоном, положительно влияло на показатели лечения ВИЧ-инфекции. По данным о приеме АРВТ, полученным с помощью системы MEMS, статистически значимых различий между группами выявлено не было, однако пациенты, приверженные наркологическому лечению, лучше соблюдали режим приема препарата АРВТ по сравнению с теми, кто досрочно прервал лечение налтрексоном, что хорошо соотносится с результатами других исследований [10]. Удержание в наркологическом лечении также положительно повлияло как на количество CD4-лимфоцитов, так и на их рост с момента включения в исследование до его окончания, где оба показателя были выше в группе завершивших наркологическое лечение пациентов. Таким образом, удержание в наркологическом лечении позволяет повысить приверженность АРВТ и, как следствие, достичь улучшения иммунологических показателей при ВИЧ-инфекции. Среди пациентов, которые удерживались в лечении, с течением времени психиатрические симптомы постепенно уменьшались без статистически значимой межгрупповой разницы.

Как и в предыдущих исследованиях инъекционной формы налтрексона [14; 18; 20], в группе имплантата отмечался выраженный антикрейвинговый эффект.

Кроме того, согласно данным самоотчета пациентов (методика ретроспективного анализа, TLFB), участники в группе НИ меньше употребляли алкоголь по сравнению с больными в группе ПН. Полученные результаты хорошо соотносятся с данными исследований, в которых показано, что налтрексон эффективно снижает употребление алкоголя [38], что также может положительно влиять на приверженность АРВТ [32]. Пациенты в группе НИ также меньше употребляли другие ПАВ (марихуана, амфетамины и бензодиазепины), что, в свою очередь, тоже могло способствовать улучшению приверженности АРВТ.

Результаты настоящего исследования подтвердили безопасность налтрексона среди пациентов с СЗО и ВИЧ-инфекцией, получающих АРВТ. Налтрексон в обеих лекарственных формах хорошо переносился, только один пациент отказался от наркологического лечения из-за развития НЯ. Двое участников пытались удалить имплантат самостоятельно (оба из группы НИ), что могло стать причиной развития воспалительной реакции в месте имплантации. Стремление удалить имплантат можно объяснить тем, что налтрексон-имплантат блокирует эффект опиоидов, но не всегда снижает влечение к ним.

Проведенное нами исследование показало, что применение депо-формы налтрексона позволяет достичь лучших результатов как в лечении ВИЧ-инфекции, так и СЗО, по сравнению с пероральным налтрексоном. Это, вероятно, обусловлено тем, что больные группы НИ находились в более длительной ремиссии СЗО, что, в свою очередь, могло улучшить приверженность АРВТ и, соответственно, иммунологические показатели при ВИЧ-инфекции. Представленные в данном исследовании результаты показали, что пролонгированная лекарственная форма налтрексона безопасна для больных ВИЧ-инфекцией и может быть использована в комплексной терапии совместно с АРВТ.

### **Ограничения исследования**

Проведенное нами исследование имеет ряд ограничений, наиболее существенным из которых является отсутствие информации о состоянии некоторых больных, выбывших из исследования по разным причинам. В частности, из 200 участников у 48 (18 из группы НИ и 30 из НП) отсутствовали данные ВН ВИЧ на визите через 48 недель (хотя по данным из амбулаторных карт больных центра СПИД мы можем предположить, что ни один из этих 48 пациентов не получал АРВТ в течение месяца и более). Литературные данные свидетельствуют, что ВН ВИЧ резко повышается в течение месяца после прекращения АРВТ [8], и, соответственно, подтверждают обоснованность замены недостающих данных на уровень вирусной нагрузки >400 копий/мл при проведении статистического анализа. Выбывание из проекта является достаточно распространенной проблемой в исследованиях по лечению химической зависимости и, вероятно, обусловлено сочетанием влечения к употреблению наркотика и невозможностью контролировать это состояние. Вопрос использования имплантата налтрексона в других странах остается открытым, что является еще одним ограничением данного ис-

следования. Имплантат налтрексона не зарегистрирован регуляторными органами ни в одной стране мира, кроме РФ. Разработка и регистрация аналогичных форм налтрексона для применения в других странах [23; 24; 37], вероятно, станет важным дополнением к существующим на данный момент методам лечения опиоидной зависимости и таких коморбидных состояний, как ВИЧ-инфекция и хронические вирусные гепатиты.

### Благодарности

Исследование выполнено при поддержке гранта Национального Института Наркоманий (National Institute Drug Abuse), США.

### ЛИТЕРАТУРА

1. ВИЧ в России в числах // СПИД.ЦЕНТР [Электронный ресурс]. – <https://spid.center/ru/articles/1420>. – (дата обращения 24.08.2020).
2. Крупицкий Е.М., Звартау Э.Э., Блохина Е.А., Вербицкая Е.В., Вальгрен В.Ю., Цой-Подосенин М.В., Бушара Н.М., Бураков А.М., Масалов Д.В., Романова Т.Н., Тюрина А.А., Палаткин В.Я., Славина Т.Ю., Алексеева Н.П., Ярославцева Т.С., Костен Т., Ниелсен Д., Вуди Дж. Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности применения имплантируемой формы налтрексона пролонгированного действия (Продетоксона) для профилактики рецидива опиоидной наркомании // Вопросы Наркологии. – 2012. – №6. – С. 3–27.
3. Ладная Н.Н., Покровский В.В., Дементьева Л.А., Соколова Е.В., Козырина Н.В., Нарсия Р.С. ВИЧ-инфекция в Российской Федерации в 2018 г. // Материалы междунар. научно-практ. конф. «Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции». – СПб., 2019. – С. 3–12.
4. Мерсер Д., Вуди Д. Индивидуальное консультирование наркозависимых / под ред. С. Дворяка. – Варшава, 2001. – 54 с.
5. Официальная статистика ВИЧ, СПИДа в России // ВИЧ.СПИД.ЗППП [электронный ресурс]. – <https://spid-vich-zppp.ru/statistika/ofitsialnaya-statistika-vich-spид-rf-2016.html>. – (дата обращения 24.08.2020).
6. Справка. ВИЧ-инфекция в Российской Федерации в первом полугодии 2019 г. // Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом [Электронный ресурс]. – <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2020/02/VICH-infektsiya-v-Rossijskoj-Federatsii-na-31.12.2019.pdf>. – (дата обращения 24.08.2020).
7. Altice F., Bruce R.D., Lucas G.M., Lum P.J., Korthuis P.T., Flanagan T.P., Cunningham C.O., Sullivan L.E., Vergara-Rodriguez P., Fiellin D.A. et al. HIV treatment outcomes among HIV-infected, opioid-dependent patients receiving Buprenorphine/Naloxone treatment within HIV clinical care settings: results from a multisite study // J Acquir Immune Defic Syndr. – 2011. – Vol. 56. – N1. – P. 22–32. – doi: 10.1097/QAI.0b013e318209751e.
8. Bar K.J., Sneller M.C., Harrison L.J., Justement J.S., Overton E.T., Petrone M.E., Salantes D.B., Seamon C.A., Scheinfeld B., Kwan R.W. et al. Effect of HIV antibody VRC01 on viral rebound after treatment interruption // N Engl J Med. – 2016. – Vol. 375. – N21. – P. 2037–2050. – doi: 10.1056/NEJMoa1608243.
9. Beck A.T., Ward C.H., Mendelson M., Mock J., Erbaugh J. An inventory for measuring depression // Arch Gen Psychiatry. – 1961. – Vol. 4. – N6. – P. 561–571. – doi: 10.1001/archpsyc.1961.01710120031004.

10. *Berg K.M., Arnsten J.H.* Practical and conceptual challenges in measuring antiretroviral adherence // *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. – 2006. – Vol. 43. – N1. – P. 79–87. – doi: 10.1097/01.qai.0000248337.97814.66.
11. *Cohen J.* Statistical power analysis for the behavioral sciences. – 2<sup>nd</sup> ed. – Lawrence Erlbaum Assoc., Hillsdale, N.J., 1988. – 177 p.
12. *Cornish J.W., Metzger D., Woody G.E., Wilson D., McLellan A.T., Vandergrift B., O'Brien C.P.* Naltrexone pharmacotherapy for opioid dependent federal probationers // *J Subst Abuse Treat*. – 1997. – Vol. 14. – N6. – P. 529–534. – doi: 10.1016/s0740-5472(97)00020-2.
13. *Fanucchi L., Sandra A., Springer P., Korthuis T.* Medications for treatment of opioid use disorder among persons living with HIV // *Current HIV/AIDS Reports*. – 2019. – Vol. 16. – N1. – P. 1–6. – doi: 10.1007/s11904-019-00436-7.
14. *Fareed A., Vayalapalli S., Casarella J., Amar R., Drexler K.* Heroin anticraving medications: a systematic review // *Am J Drug Alcohol Abuse*. – 2010. – Vol. 36. – N6. – P. 332–341. – doi: 10.3109/00952990.2010.505991.
15. *Foster J., Brewer C., Steele T.* Naltrexone implants can completely prevent early (one month) relapse after opiate detoxification: A report on two cohorts totalling 101 patients with a note on blood levels of naltrexone // *Addiction Biol*. – 2003. – Vol. 8. – N2. – P. 211–217. – doi: 10.1080/1355621031000117446.
16. *Frances A., Pincus H., First M.B. (Eds.)*. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Fourth Edition (DSM-IV). Substance Related Disorders*. – 1994. – P. 175–272.
17. *Guy W.* Clinical Global Impressions (CGI) Scale, Modified / In Rush, John A.; Task Force for the Handbook of Psychiatric Measures (eds.). – Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000.
18. *Krupitsky E., Blokhina E.* Long-acting depot formulations of naltrexone for heroin dependence: a review // *Curr Opin Psychiatry*. – 2010. – Vol. 23. – N3. – P. 210–214. – doi: 10.1097/YCO.0b013e3283386578.
19. *Krupitsky E., Nunes E.V., Ling W., Gastfriend D.R., Memisoglu A., Silverman B.L.* Injectable extended-release naltrexone (XR-NTX) for opioid dependence: long-term safety and effectiveness // *Addiction*. – 2013. – Vol. 108. – N9. – P. 1628–1637. – doi: 10.1111/add.12208.
20. *Krupitsky E., Nunes E.V., Ling W., Illeperuma A., Gastfriend D.R., Silverman B.L.* Injectable extended-release naltrexone for opioid dependence: a double-blind, placebo-controlled, multicentre randomised trial // *Lancet*. – 2011. – Vol. 377. – N9776. – P. 1506–1513. – doi: 10.1016/S0140-6736(11)60358-9.
21. *Krupitsky E., Zvartau E., Blokhina E., Verbitskaya E., Wahlgren V., Tsoy-Podosenin M., Bushara N., Burakov A., Masalov D., Romanova T., Tyurina A., Palatkin V., Yaroslavtseva T., Pecoraro A., Woody G.* Anhedonia, depression, anxiety, and craving in opiate dependent patients stabilized on oral naltrexone or an extended release naltrexone implant // *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. – 2016. – Vol. 42. – N5. – P. 614–620. – doi: 10.1080/00952990.2016.119723.
22. *Krupitsky E.M., Zvartau E., Blokhina E., Verbitskaya E., Wahlgren V., Tsoy-Podosenin M., Bushara N., Burakov A., Masalov D., Romanova T., Tyurina A., Palatkin V., Slavina T., Pecoraro A., Woody G.E.* Randomized trial of long-acting sustained-release naltrexone implant vs oral naltrexone or placebo for preventing relapse to opioid dependence // *Archives General Psychiatry*. – 2012. – Vol. 69. – N9. – P. 973–981. – doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2012.1a.
23. *Kunøe N., Lobmaier P., Ngo H., Hulse G.* Injectable and implantable sustained release naltrexone in the treatment of opioid addiction // *Br J Clin Pharmacol*. – 2014. – Vol. 77. – N2. – P. 264–271. – doi: 10.1111/bcp.12011.
24. *Lee J.D., Nunes E.V., Novo P., Bachrach K., Bailey G.L., Bhatt S., Farkas S., Fishman M., Gauthier P., Hodgkins C.C.* at al. Comparative effectiveness of extended-release naltrexone versus buprenorphine-naloxone for opioid relapse prevention (X-BOT): a multicentre, open-label,

- randomised controlled trial // *Lancet*. – 2017. – Vol. 391. – N10118. – P. 309–318. – doi: 10.1016/S0140-6736(17)32812-X.
25. *Ling W, Wesson D.R.* Naltrexone treatment for addicted health care professionals: A collaborative private practice experiment // *J Clin Psychiatry*. – 1984. – Vol. 45. – N9. – P. 46–48. – PMID: 6469936.
  26. *McLellan A.T., Luborsky L., Cacciola J., Griffith J., Evans F., Barr H.L., O'Brien C.P.* New data from the Addiction Severity Index: Reliability and validity in three centers // *J of Nervous and Mental Disease*. – 1985. – Vol. 173. – N7. – P. 412–423. – doi: 10.1097/00005053-198507000-00005.
  27. *Navaline H.A., Snider E.C., Petro C.J., Tobin D, Metzger D., Alterman A.I., Woody G.E.* Preparations for AIDS vaccine trials. An automated version for the risk assessment battery (RAB): Enhancing the assessment of risk behaviors // *AIDS Res Human Retroviruses*. – 1994. – Vol. 10. – N2. – P. 281–283. – PMID: 7865319.
  28. *Overall J.E., Gorham D.R.* The brief psychiatric rating scale // *Psychological Reports*. – 1962. – Vol. 10. – N3. – P. 799–812. – doi: 10.2466/pr0.1962.10.3.799.
  29. *Patton J.H., Stanford M.S., Barratt E.S.* Factor structure of the Barratt impulsiveness scale // *J Clin Psychol*. – 1995. – Vol. 51. – N6. – P. 768–774. – doi: 10.1002/1097-4679(199511)51:6<768::aid-jclp2270510607>3.0.co;2-1.
  30. *Roux P, Carrieri M.P., Cohen J., Ravoux I., Poizot-Martin I., Dellamonica P, Spire B.* Retention in opioid substitution treatment: a major predictor of long-term virological success for HIV-infected drug users receiving antiretroviral treatment // *Clinical Infectious Diseases*. – 2009. – Vol. 49. – N9. – P. 1433–1440. – doi: 10.1086/630209.
  31. *Samet J.H., Horton N.J., Meli S., Freedberg K.A., Palepu A.* Alcohol consumption and antiretroviral adherence among HIV-infected persons with alcohol problems // *Alcohol Clin Exp Res*. – 2004. – Vol. 28. – N4. – P. 572–577. – doi: 10.1097/01.alc.0000122103.74491.78.
  32. *Sobell L.C., Sobell M.B.* Timeline follow-back: A technique for assessing self-reported alcohol consumption. *Measuring alcohol consumption: Psychosocial and biochemical methods* / In R. Z. Litten & J. P. Allen (Eds.). – Humana Press, 1992. – P. 41–72. – doi:10.1007/978-1-4612-0357-5\_3.
  33. *Socias M.E., Wood E., Small W., Dong H., Shoveller J., Kerr T., Montaner J., Milloy M.J.* Methadone maintenance therapy and viral suppression among HIV-infected opioid users: The impacts of crack and injection cocaine // *Drug Alcohol Depend*. – 2016. – Vol. 168. – P. 211–218. – doi: 10.1016/j.drugalcdep.2016.09.013.
  34. *Spire B., Lucas G.M., Carrieri M.P.* Adherence to HIV treatment among IDUs and the role of opioid substitution treatment (OST) // *Int J Drug Policy* – 2007. – Vol. 18. – N4. – P. 262–270. – doi: 10.1016/j.drugpo.2006.12.014.
  35. *Springer S.A., Di Paola A., Azar M.M., Barbour R., Biondi B.E., Desabrais M., Lincoln T., Skiest D.J., Altice F.L.* Extended-release naltrexone improves viral suppression among incarcerated persons living with HIV with opioid use disorders transitioning to the community: Results of a double-blind, placebo-controlled randomized trial // *J Acquir Immune Defic Syndr*. – 2018. – Vol. 78. – N1. – P. 43–53. – doi: 10.1097/QAI.0000000000001634.
  36. *The Lancet.* Russia's burgeoning HIV epidemic // *Lancet*. – 2019. – Vol. 339. – N10172. – P. 612. – doi: 10.1016/S0140-6736(19)30359-9.
  37. *Tihonen J., Krupitsky E., Verbitskaya E., Blokhina E., Mamontova O., Föhr J., Tuomola P., Kuoppasalmi K., Kiviniemi V., Zwartau E.* Naltrexone implant for the treatment of polydrug dependence: A randomized controlled trial // *Am J Psychiatry*. – 2012. – Vol. 169. – N5. – P. 531–536. – doi: 10.1176/appi.ajp.2011.11071121.
  38. *Volpicelli R.G., Fenton M.* Sustained-release naltrexone formulations for the treatment of alcohol and opioid dependence // *Future Neurology*. – 2006. – Vol. 1. – N4. – P. 389–398. – doi: 10.2217/14796708.1.4.389.



## SLOW RELEASE NALTREXONE IMPLANT VS ORAL NALTREXONE FOR IMPROVING TREATMENT OUTCOMES IN OPIOID ADDICTED PATIENTS WITH HIV: A DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, RANDOMIZED TRIAL

Krupitsky E.M.<sup>1,2</sup>, Blokhina E.A.<sup>1</sup>, Zvartau E.E.<sup>1</sup>, Verbitskaya E.V.<sup>1</sup>, Lioznov D.A.<sup>1,3</sup>, Yaroslavtseva T.S.<sup>1</sup>, Palatkin V.Ya.<sup>1</sup>, Vetrova M.V.<sup>1</sup>, Bushara N.M.<sup>1</sup>, Burakov A.M.<sup>4</sup>, Masalov D.V.<sup>5</sup>, Mamontova O.V.<sup>4</sup>, Vasilyeva J.V.<sup>1</sup>, Langleben D.<sup>6</sup>, Poole S.<sup>6</sup>, Gross R.<sup>6</sup>, Woody G.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University  
St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup> V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology  
St. Petersburg, Russia

<sup>3</sup> Smorodintsev Research Institute of Influenza  
St. Petersburg, Russia

<sup>4</sup> A.Ya. Grinenko Leningrad Regional Addiction Hospital  
Leningrad region, Russia

<sup>5</sup> City Addiction Hospital  
St. Petersburg, Russia

<sup>6</sup> Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania  
Philadelphia, PA, USA

**Background.** HIV-positive patients with opioid use disorders often have poor adherence to antiretroviral therapy (ART).

**Aim.** The study aimed to see if an implant containing 1000 mg of extended-release naltrexone (NI) prevents relapse and improves outcomes of addiction and HIV treatment as compared to oral naltrexone 50 mg/day (ON).

**Methods.** 200 consented, detoxified, HIV-positive opiate addicted patients starting ART in St. Petersburg, Russia were randomly assigned (100 in each group) to receive a 48-week addiction treatment with a naltrexone implant placed under the skin (1000 mg every 12 weeks) along with daily placebo oral naltrexone (NI group) or oral naltrexone 50 mg/day along with a placebo implant every 12 weeks (ON group). All patients were offered drug counseling biweekly. The primary outcome was an undetectable viral load (VL) (<400 copies/ml) at 24 and 48 weeks. The secondary outcomes were adherence to addiction and HIV treatment, CD4 count, opiate use, and adverse events.

**Results.** The two groups did not differ in demographic and clinical characteristics at baseline. At week 24, 38% participants in the implant group and 35% in the oral naltrexone group had viral loads less than 400 copies per mL ( $p=0.77$ ). At week 48, the proportion of patients with VL<400 was significantly higher in NI compared to ON group (66% vs 50%; RR: 1.32 (95% CI: 1.04-1.68);  $p=0.045$ ). Retention in addiction treatment was significantly better in NI group (32% completers in NI group vs 17% in ON group;  $p=0.02$ ). Retention in ART was also better in NI group than in ON group

(46% vs 32%; OR=1.8 (95% CI: 1.02–3.22);  $p=0.0423$ ). CD4 count was higher in those who continued naltrexone treatment, regardless of the group assignment vs those who dropped out: median (LQ-HQ) 429 (265–560) cells/ $\mu\text{L}$  vs 165 (121–276) cells/ $\mu\text{L}$  (Mixed ANOVA  $F_{1,195}=12.4$ ;  $p=0.0005$ ). The groups did not differ in the rate of adverse events (32% for ON vs 29% for NI). There were seven serious adverse events: three deaths in the implant group and four deaths in the oral group. Neither of the serious adverse events was associated with naltrexone treatment.

**Conclusion.** Extended release implantable naltrexone is more effective compared to the oral drug and improves both addiction and HIV treatment outcomes in opiate addicted patients.

**Keywords:** *opioid dependence, slow release implantable naltrexone, HIV, adherence to treatment, antiretroviral therapy, viral load.*