

Therapia



НАРКОЛОГУ

Инъекционный налтрексон замедленного высвобождения при опиоидной зависимости: двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое рандомизированное исследование

2013

тематический выпуск

Терапія — НАРКОЛОГУ. Спецвипуск

Дизайн та верстка

Ю.І. Мисливець
В.А. Хрипунов
С.І. Мисливець

Випусковий редактор

Л.П. Завальна

Літературний редактор

Л.П. Завальна

Коректор

Т.В. Макарчук

Поштова адреса редакції:

03142, Київ, а/с 141
«Український медичний вісник»

Адреса редакції:

03142, Київ, вул. Кржижановського, 4,
тел./факс: 0 (44) 498-06-74

Засновник

ТОВ «Український медичний вісник»

Видавець

ТОВ «Український медичний вісник»
01024, м. Київ, вул. Богомольця, 6, офіс 20,
тел.: 0 (44) 498-06-73

Директор видавництва

О.О. Курдюк

Свідоцтво про реєстрацію

КВ № 18693–7493Р від 15.02.2012

Менеджер з роботи з ключовими клієнтами

Олександр Лабирін

Бренд-менеджер журналу Therapia

Марія Палієнко

Бренд-менеджер неврологічних проєктів

Ольга Кочмарук

Відділ передплати та реалізації видавничої продукції

Ганна Бежевець, Інна Дмитрієва
Тел.: +38 (044) 498-06-73,
e-mail: trade@ums.kiev.ua, dmitrieva@umb.com.ua

Видання призначене для медичних установ та лікарів.
Розповсюджується на семінарах, конференціях і симпо-
зіумах з медичної тематики.

Редакція не завжди поділяє думки авторів
публікацій та залишає за собою право редагувати
надані матеріали. Повне або часткове відтворення
опублікованих матеріалів здійснювати лише за згодою
редакції. Посилання на «Український медичний вісник»
є обов'язковим. Відповідальність за зміст рекламних
публікацій несе рекламодавець. Матеріали друкуються
мовою оригіналу (українською, російською).

Кольороподіл та друк:

ТОВ «ВКФ Тріада»

Київ, вул. Кржижановського, 4
Формат 60×84/8. Ум. друк. арк. 1,1

Підписано до друку: .00.00. 2013.

Замовлення:

Ціна договірної

© ТОВ «Український медичний вісник», 2013

Инъекционный налтрексон замедленного высвобождения при опиоидной зависимости: двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое рандомизированное исследование¹

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

Резюме

Обоснование. Опиоидная зависимость ассоциируется с низкой частотой обращения за медицинской помощью, недостаточным соблюдением лечебного режима, частыми рецидивами и значительными социальными последствиями. Целью исследования было оценить эффективность и безопасность применяемого 1 раз в месяц инъекционного налтрексона замедленного высвобождения (Налт-3В) — антагониста опиоидных рецепторов — у пациентов с опиоидной зависимостью после детоксикации, а также исходов терапии, о которых сообщали пациенты.

Методы. Мы провели двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное 24-недельное исследование с участием пациентов, страдающих опиоидной зависимостью. В 13 клинических центров России набрали пациентов в возрасте 18 лет и старше, которым в условиях стационара провели детоксикацию в течение 30 или менее дней и которые воздерживались от употребления опиоидов в течение 7 дней или более. Пациентов распределили методом централизованной рандомизации внутри блоков в соотношении 1:1 в группу получения Налт-3В (380 мг) или в группу плацебо с помощью системы интерактивного голосового ответа, предварительно стратифицировав в зависимости от клинического центра и пола. Пациенты также посетили 12 консультационных сессий (1 раз в 2 нед). Участники, исследователи, персонал и спонсор не были осведомлены о порядке распределения по группам. Основная конечная точка была представлена профилем эффективности лечения, который включал подтвержденное состояние воздержания от употребления опиоидов в период с 5 по 24 нед, и оценивалась на основании результатов анализа мочи на наличие наркотических веществ и отчетности по дням воздержания, предоставляемой пациентами. Вторичные конечные точки были представлены количеством дней воздержания от употребления опиоидов в соответствии с отчетами от пациентов, балльными оценками патологического влечения к опиоидам, количеством дней удержания в терапии, а также рецидивами физиологической опиоидной зависимости. Анализ проводили по принципу «назначенного лечения» (ITT-анализ). Это исследование зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.gov под номером NCT00678418.

Результаты. В период с 3 июля 2008 г. по 5 октября 2009 г. 250 пациентов были рандомизированы в группу лечения Налт-3В ($n=126$) или в группу плацебо ($n=124$). Медиана процента недель подтвержденного воздержания составила 90,0% (95% доверительный интервал (ДИ) 69,9–92,4) в группе Налт-3В по сравнению с 35,0% (95% ДИ 11,4–63,8) в группе плацебо ($p=0,0002$). Медиана дней воздержания от употребления опиоидов в соответствии с отчетами пациентов составила 99,2% (размах 89,1–99,4%) в группе Налт-3В по сравнению с 60,4% (46,2–94,0%) в группе плацебо ($p=0,0004$). Средняя разница в балльных оценках патологического влечения к опиоидам была равна $-10,1$ (95% ДИ $-12,3$ до $-7,8$) в группе применения Налт-3В по сравнению с $0,7$ ($-3,1$ до $4,4$) в группе плацебо ($p<0,0001$). Медиана количества дней удержания в терапии составила более 168 дней в группе Налт-3В по сравнению с 96 днями (95% ДИ 63–165) в группе плацебо ($p=0,0042$). Налоксоновая проба подтвердила рецидив физиологической опиоидной зависимости у 17 пациентов в группе плацебо по сравнению с одним пациентом в группе Налт-3В ($p<0,0001$). Налт-3В характеризовался хорошей переносимостью. Два пациента в каждой из групп прекратили участие в исследовании вследствие развития побочных явлений. Никто из пациентов, получавших Налт-3В, не умер, также не отмечено случаев передозировки или прекращения терапии в связи с серьезными побочными явлениями.

Обсуждение. Налт-3В представляет собой новый вариант лечения больных с опиоидной зависимостью, который существенно отличается от поддерживающей терапии опиоидными агонистами. Налт-3В в сочетании с психосоциальной терапией может улучшить принятие фармакотерапии, направленной на устранение опиоидной зависимости, а также стать для многих пациентов эффективным вариантом лечения.

Источники финансирования. Компания Alkermes.

¹Перепечатано из журнала The Lancet, 2011, v. 377, p. 1506–13. Krupitsky E, Nunes EV, Ling W, Illeperuma A, Gastfriend DR, Silverman BL. Injectable extended-release naltrexone for opioid dependence: a double-blind, placebo-controlled, multicentre randomised trial. © С разрешения компании Elsevier (Прим.ред.).

Введение

Опиоидная зависимость — это потенциально опасное для жизни заболевание [1], которое ассоциируется с неблагоприятными социальными эффектами, включая высокую заболеваемость и смертность, нарушение социального функционирования, экономическую зависимость и преступность [2–4]. Частота случаев опиоидной зависимости во всем мире возросла за последние 10 лет, и многие пациенты не получают лекарственной терапии по поводу этого расстройства, хотя во многих странах частота проведения лечения повысилась [1, 5, 6]. Основные подходы к лечению состоят из поддерживающей фармакотерапии в сочетании с консультированием или из психосоциальной терапии без применения лекарственных средств (ЛС). Хотя воздержание от употребления опиоидов является основной задачей терапии, лечение без применения ЛС ассоциируется с высокой частотой рецидивов [7]. Поддерживающая терапия агонистами опиоидных рецепторов, такими как метадон (агонист μ -рецепторов) или частичным агонистом бупренорфином играют четко определенную роль в лечении опиоидной зависимости, при этом получены данные исследований, результаты обзоров и метаанализов, которые подтверждают наличие ряда преимуществ при применении этих средств для системы здравоохранения и клинической безопасности. Эти преимущества включают сокращение применения запрещенных наркотических средств; снижение частоты ВИЧ-сероконверсии, уменьшение случаев заболеваемости, смертности и распространенности поведения, связанного с риском заражения ВИЧ, а также улучшение социального функционирования пациентов [5, 7–10]. Однако в 122 из 192 государств – членов ООН терапия агонистами опиоидных рецепторов ограничена или недоступна по причине философских предпочтений в пользу проведения немедикаментозной терапии или опасений по поводу развития физиологической зависимости или злоупотребления и незаконного использования этой группы ЛС [5, 6]. Кроме того, терапия агонистами может быть в меньшей степени подходящей для некоторых подгрупп пациентов, в частности для лиц молодого возраста, пациентов с недавней зависимостью или тех, кто получает такое лечение впервые, а также для пациентов определенных профессий, при которых применение опиоидов является особенно опасным (например, работников здравоохранения, пилотов, полицейских, пожарных, военных и работников аварийно-спасательных служб).

Альтернативным фармакотерапевтическим средством, которое способствует воздержанию от употребления опиоидов, является налтрексон — антагонист μ -рецепторов, не обладающий эффектами агонистов опиоидных рецепторов, не вызывающий эйфории или седативного эффекта, а также привыкания. Фармакотерапия с использованием антагонистов опиоидных рецепторов особенно подходит для применения у пациентов, достигших состояния воздержания от употребления опиоидов, проходя лечение в условиях стационара или в тюремном заключении и у которых высок риск рецидива после выписки из лечебного учреждения (ЛУ) или освобождения. Прекращение лечения налтрексонем не вызывает симптомов отмены, поскольку у пациентов не развивается физическая зависимость. Однако, за исключением случаев, когда прием препарата контролировали, как, например, в случае врачей с зависимостью в период восстановления [11] или в рамках интенсивной поведенческой

терапии [12], пероральный налтрексон обычно характеризовался отсутствием эффективности в связи с несоблюдением режима лечения [13].

В 1976 г. Национальный институт по вопросам злоупотребления наркотическими веществами США (US National Institute on Drug Abuse) выступил с просьбой разработать антагонист опиоидных рецепторов длительного действия. В ответ на этот запрос были разработаны подкожные имплантаты с налтрексонем, которые были эффективны [14, 15], но ассоциировались с развитием побочных явлений, связанных с хирургическим вмешательством при их введении под кожу; и инъекционная форма налтрексона длительного действия, для которой была подтверждена эффективность в небольшом 2-месячном контролируемом исследовании [16]. Инъекционный налтрексон замедленного высвобождения для применения 1 раз в месяц (Налт-3В, Вивитрол, компания Alkermes, Уолтем, шт. Массачусетс, США) был зарегистрирован в США и России для лечения при алкогольной зависимости. Этот препарат, вводимый внутримышечно медицинским работником, постепенно высвобождает налтрексон из микросфер, состоящих из поли-D,L-лактид-ко-гликолида — полимера, используемого для изготовления рассасывающегося хирургического шовного материала. У пациентов с алкогольной зависимостью применение Налт-3В привело к снижению частоты случаев запойного пьянства [17] и повышению — полного воздержания от употребления алкоголя в течение 6 мес среди достигших этого состояния впервые, по сравнению с плацебо [18], при этом отмечены благоприятные эффекты в отношении здоровья и социального функционирования [19].

Мы провели многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое 24-недельное исследование с целью оценить эффективность и безопасность Налт-3В, применяемого 1 раз в месяц для лечения при опиоидной зависимости, а также сообщаемые самими пациентами исходы терапии.

Методы

Пациенты

Мужчины и женщины в возрасте 18 лет и старше, которые соответствовали критериям определения опиоидной зависимости Руководства по диагностике и статистике психических расстройств, издание 4 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV) [20], завершившие программу детоксикации в условиях стационара (≤ 30 дней) и не употреблявшие опиоиды как минимум 7 дней, были набраны в 13 клинических центров России. Пациенты добровольно стремились к получению терапии и исключались из исследования в случае, если находились в ЛУ по судебному распоряжению, то есть будучи условно освобожденными из тюрьмы или находясь на испытательном сроке либо же находясь в ожидании судебного разбирательства с возможностью дальнейшего тюремного заключения. У каждого пациента был близкий человек (например, супруг/супруга или родственник), который контролировал соблюдение режима лечения в соответствии с графиком посещения ЛУ и методиками исследования. Женщины детородного возраста дали согласие на использование контрацептивов на протяжении всего исследования.

Критериями исключения были беременность и кормление грудью; существенные медицинские состояния (на-

пример, острая почечная недостаточность, эндокардит и туберкулез); положительные результаты налоксоновой пробы (повышение показателей жизненно важных функций или симптомы отмены опиоидов); печеночная недостаточность; наличие заболевания в настоящем или в анамнезе, указывающее на СПИД; гепатит в активной форме или повышение значений АСТ или АЛТ более чем в три раза по сравнению с верхней границей нормы; установленная непереносимость или гиперчувствительность к налтрексону, кармеллозе или полилактид-ко-гликолиду; психозы, биполярное расстройство, тяжелое депрессивное расстройство с суицидальными намерениями или наличие зависимости от других веществ (не опиоидов или героина), включая алкоголь; положительные результаты анализов мочи на наличие кокаина или амфетаминов; применение налтрексона в течение последних 6 мес.

Независимые этические комитеты каждой клинической базы или экспертные советы ЛУ одобрили протокол исследования, а каждый участник предоставил письменное информированное согласие в соответствии с Хельсинской декларацией.

Рандомизация и маскирование

Пациентов распределяли методом централизованной рандомизации внутри блоков (размер блоков равен 4) в соотношении 1:1 к получению 380 мг Налт-3В или плацебо посредством системы интерактивного голосового ответа, предварительно стратифицировав в зависимости от клинического центра и пола. Эту же систему использовали для управления обеспечением пациентов исследуемым ЛС, информация о распределении которого была сокрытой. Участники, исследователи, персонал и спонсор не были осведомлены о порядке отнесения испытуемых к той или иной группе. Для обеспечения маскирования использовали непрозрачные флаконы и шприцы. Кроме того, консультирование и сбор данных осуществляли разные лица.

Методики

Пациентам вводили Налт-3В или плацебо в течение 1 нед после детоксикации и затем каждые 4 нед, при этом в сумме получалось 6 инъекций в течение 24 нед. Пациентам также было предложено посетить 12 сессий индивидуального консультирования по проблеме злоупотребления наркотическими веществами, адаптированного под лиц с опиоидной зависимостью [21]. Психологи и психиатры, прошедшие обучение для проведения консультаций по вопросам наркотической зависимости, изучали данные пациентов, касавшиеся употребления наркотических веществ, усилий, прикладываемых ими для выздоровления, социального функционирования и побочных явлений терапии, и предоставляли поддержку и консультационную помощь пациентам. После завершения 24-недельного лечения всем пациентам предложили открытую терапию Налт-3В в течение еще одного года. Предлагаемое лечение было бесплатным для пациентов. Анализы на наличие опиоидов в моче (одноэтапные *in vitro* пробы, основанные на методе иммунохроматографии) выполняли каждую неделю в течение 24 нед и определяли содержание морфина и метадона в моче в концентрациях 300 нг/мл и выше.

Применение следующих ЛС было запрещено на протяжении всего исследования: налтрексона, бупренорфина, левалетилметадона, метадона, других назначаемых врачами

опиоидов, антипсихотических, противосудорожных средств, антидепрессантов и анксиолитиков. При необходимости разрешали применять противосудорожные средства, если доза была неизменной, а также снотворные средства кратковременного действия, такие как зопиклон.

Основная конечная точка была представлена профилем эффективности лечения, который состоял из документально подтвержденного периода воздержания от употребления опиоидов в течение 5–24 нед исследования. Недели с 1-й по 4-ю не были включены в эту конечную точку еще на этапе планирования исследования, поскольку в этот период у пациентов, получавших налтрексоновую блокаду, высок риск применения запрещенных опиоидов и по завершении его состояние воздержания должно стабилизироваться. Подтвержденное воздержание от употребления опиоидов определяли как отрицательные результаты анализа мочи на наркотические вещества и воздержание, о котором сообщали сами пациенты, используя календарный метод самостоятельной ретроспективной оценки употребления наркотических веществ (Timeline Follow-Back, TLFB) [22]. В соответствии с этим методом пациенты ретроспективно отмечают дни употребления наркотических веществ в специальном календаре, таким образом фиксируя количество и частоту употребления опиоидов. Несоответствие одному из этих требований не позволяло подтвердить состояние воздержания в течение конкретной недели.

Дополнительными априорными конечными точками служили дни воздержания от употребления опиоидов, о которых сообщали сами пациенты по методу TLFB, балльные оценки патологического влечения к опиоидам, количество дней удержания в терапии и рецидив физиологической опиоидной зависимости. Поскольку употребление опиоидов может привести к рецидиву физиологической опиоидной зависимости, оценка обоих этих параметров была важной. Патологическое влечение оценивали с помощью еженедельно заполняемой самим пациентом визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), определяющей уровень потребности в употреблении опиоидов (шкала 0–100, 0 = отсутствие потребности; 100 = очень сильная потребность) [23]. Физиологическую зависимость оценивали посредством налоксоновой пробы в начале исследования, при любом положительном результате анализа мочи на наркотические вещества, при прекращении лечения и на 24-й неделе. Пациентов исключали из исследования в случае, если результаты налоксоновой пробы были положительными, с целью предупредить возможное развитие продолжительной абстиненции, стимулированной применением Налт-3В. К другим оцениваемым исходам относили риск заражения ВИЧ-инфекцией, который определяли с помощью заполняемого пациентами опросника для оценки риска RAB (Risk Assessment Battery) [24], и общее состояние здоровья пациентов, которое определяли с помощью опросника SF 36 (The Short Form-36, версия 2) [25], EuroQol-5d [26]; также исследователи применяли пересмотренную версию оценочных шкал общего клинического впечатления (Clinical Global Impression, CGI) для оценки эффективности терапии у пациентов с психическими расстройствами [27].

Уровень безопасности оценивали с помощью еженедельного мониторинга обусловленных терапией побочных явлений, показателей жизненно важных функций, биохимических и гематологических параметров с использованием образцов крови и мочи, включая пробы для оценки функции печени. Также проводили ежемесячное физикальное обследование

мест инъекций и снимали электрокардиограмму в начале и в конце исследования.

Статистический анализ

Перед проведением исследования мы рассчитали, что размер выборки, равный 125 пациентам в каждой группе, позволит обеспечить 85- и 96-процентную мощность для выявления величины эффекта по Коэну (d) — $d=0,4$ и $0,5$ соответственно, при этом использован критерий суммы рангов Уилкоксона при уровне значимости $0,05$ (двусторонний критерий). IT-анализ конечных точек, позволяющих оценить эффективность терапии, проводили с использованием данных всех рандомизированных пациентов. Мы создали профили эффективности лечения, рассчитывая количество недель подтвержденного воздержания от употребления опиоидов в период с 5-й по 24-ю неделю для каждого пациента, и затем делили эту величину на количество запланированных анализов (20). Профиль эффективности лечения для каждой группы представляет собой кумулятивную функцию распределения количества недель (в %), в течение которых пациенты воздерживались от употребления опиоидов. Для межгрупповых сравнений мы использовали двусторонний критерий Ван дер Вардена [28] — непараметрический критерий однородности двух выборок. С целью оценить влияние исходных характеристик пациентов для анализа частоты отрицательных результатов при определении опиоидов в моче использовали метод ковариационного анализа (ANCOVA) с такими изучаемыми факторами, как группа лечения, пол и зависимость эффекта лечения от пола, при этом ковариатами являлись возраст, длительность существования опиоидной зависимости и продолжительность последней детоксикации (выполненной перед набором в исследование в условиях стационара). Согласованность влияния терапии на количество недель воздержания от употребления опиоидов в подгруппах, выделенных с учетом исходных характеристик (пол, возраст, длительность существования опиоидной зависимости и продолжительность детоксикации, выполненной перед набором в исследование), и клинической базы оценивали с помощью ковариационного анализа (ANCOVA). Удержание в терапии оценивали с помощью кривых Каплана – Мейера и логрангового критерия. Изменения балльных оценок патологического влечения (по неделям) по сравнению с исходным значением анализировали с помощью обобщенных оценочных уравнений, допуская нормальное распределение и авторегрессивную структуру корреляции, при этом исходная балльная оценка влечения являлась ковариатой. Что касается оценок дополнительных конечных точек, то различия между группами проверяли с помощью критерия Ван дер Вардена (для непрерывных данных) и с помощью критерия χ^2 или точного критерия Фишера (для категориальных данных). Побочные явления сравнивали с использованием точного критерия Фишера.

Недостающие результаты анализа мочи на опиоиды были отнесены к положительным результатам; данные по удержанию в терапии цензурировали по моменту прекращения участия в исследовании; к данным, которые касались оценки патологического влечения, приписаны данные последнего наблюдения, перенесенного на будущий период, и недостающие данные по TLFB были дополнены данными по количеству дней воздержания от употребления опиоидов в течение 30-дневного периода, предшествующего детоксикации. Что касается всех остальных конечных точек, то в анализ вклю-

чили все имеющиеся данные.

Основную конечную точку проверяли при уровне значимости $\alpha=0,05$ (двусторонний критерий). Для исходов, касающихся влечения к опиоидам и удержания в терапии, p -значения были скорректированы с учетом множественных сравнений с помощью метода Холма и поправки Бонферрони [29] в целях контроля групповой вероятности ошибки 1-го рода на уровне значимости $0,05$.

Полный статистический анализ был также выполнен независимым статистиком-ученым, который пришел к таким же выводам.

Роль источника финансирования

Представители финансирующей организации разрабатывали протокол испытания совместно с исследователями. Финансирующая организация несла полную ответственность за проведение исследования. Сбор и мониторинг данных осуществляли работники компаний Alkermes и PSI (Цуг, Швейцария, контрактная исследовательская организация). Управление данными и их анализ осуществлял клинический и регуляторный персонал компании Alkermes, а также работники компании Cytel (Кембридж, шт. Массачусетс, США). Полученные данные интерпретировали авторы исследования, в чем им также помогали работники клинического и статистического отделов компании Alkermes. Автор, указанный первым, имел неограниченный доступ ко всем данным, полученным в исследовании, и нес полную ответственность за принятие решения о предоставлении рукописи в печать.

Результаты

В период с 3 июля 2008 г. по 5 октября 2009 г. изучили данные 335 кандидатов на участие в исследовании, из которых 250 рандомизировали в группу лечения Налт-3В или группу плацебо (рис. 1). Участники преимущественно были представлены молодыми мужчинами европеоидной расы (табл. 1), которые страдали от героиновой зависимости около 10 лет. В этой популяции пациентов был отмечен высокий уровень заболеваемости ВИЧ и гепатитом С (см. табл. 1). В течение 30 дней перед первой инъекцией ЛС героин употребляли 221 (88%) из 250 участников исследования, метадон — 29 (12%) и другие опиоиды или анальгетики — 33 (13%) участника. Демографические и исходные клинические характеристики не имели существенных внутригрупповых различий (см. табл. 1).

Из 4285 анализов мочи на опиоиды и полученных данных от самих пациентов (по методу TLFB) в 4178 (97,5%) случаях результаты совпадали. В 53 (1,2%) из 4285 случаев пациенты сообщали об употреблении опиоидов, несмотря на отрицательные результаты анализа мочи. В период с 5-й по 24-ю неделю не было собрано 2098 (42%) из 5000 требуемых образцов мочи: 1255 (50,6%) из 2480 образцов в группе плацебо и 833 (33,1%) из 2520 в группе Налт-3В. Отсутствие 2096 образцов из 2098 было связано с досрочным выходом пациентов из исследования. Пациенты в группе Налт-3В посетили 1191 (99,7%) консультационную сессию из 1194 запланированных (медиана 12; размах 1–13) по сравнению с 922 (99,6%) сессиями из 926 в группе плацебо (медиана 8; размах 1–13).

Процент недель, в течение которых пациенты воздерживались от употребления опиоидов, был статистически значимо выше в группе Налт-3В по сравнению с таковым в группе плацебо ($p=0,0002$), при этом отмечены существенные различия между группами по всем оцениваемым пара-

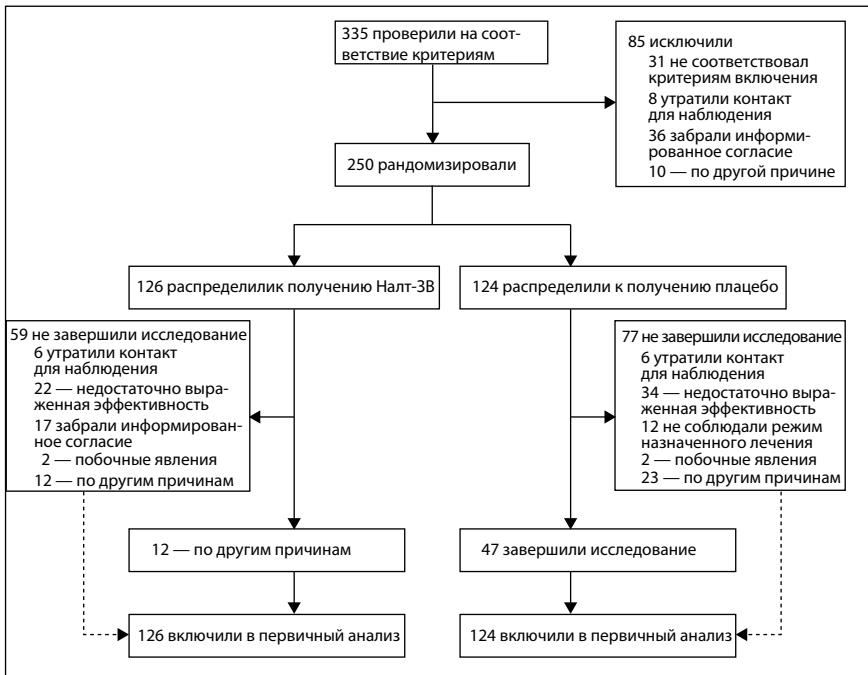


Рис. 1. Схема исследования

Налт-3В — налтрексон замедленного высвобождения.

Параметр	Налт-3В (n=126)	Плацебо (n=124)
Возраст, лет	29,4 (4,8)	29,7 (3,6)
Мужчины	113 (90%)	107 (86%)
Представители европеоидной расы	124 (98%)	124 (100%)
Продолжительность опиоидной зависимости, лет	9,1 (4,5)	10,0 (3,9)
Количество дней детоксикации в стационаре перед исследованием	18 (9)	18 (7)
Балльная оценка по шкале влечения к опиоидам	18 (23)	22 (24)
Количество лиц с ВИЧ-серопозитивным статусом	51 (40%)	52 (42%)
Количество лиц с гепатитом С	111 (88%)	117 (94%)

Данные представлены в виде среднего (стандартное отклонение) или количества (%).
Налт-3В — налтрексон замедленного высвобождения.

Таблица 1. Демографические и исходные клинические характеристики пациентов

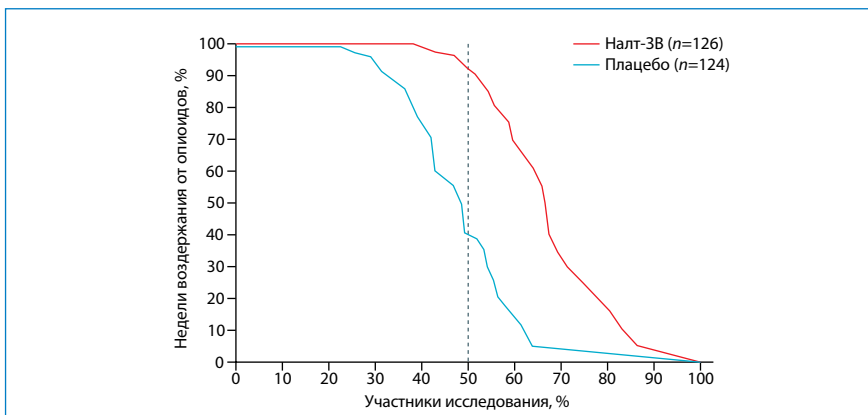


Рис. 2. Общий процент недель подтвержденного воздержания от опиоидов в группе Налт-3В по сравнению с плацебо

метрам в течение этих недель (рис. 2). Медиана количества пациентов (в %) с подтвержденным состоянием воздержания была выше в группе Налт-3В по сравнению с таковой в группе плацебо ($p=0,0002$; табл. 2). Период полного воздержания подтвердили у 36% пациентов из группы Налт-3В

3В и плацебо — 1,37, 95% ДИ 1,06–1,78; $p=0,0171$). Рецидив физиологической опиоидной зависимости идентифицировали у одного пациента, который пропустил две предшествующие инъекции, в группе Налт-3В по сравнению с 17 пациентами в группе плацебо ($p<0,0001$; см. табл. 2).

по сравнению с 23% в группе плацебо ($p=0,0224$; табл. 2). Когда данные по эффективности анализировали с учетом полного 24-недельного периода (включая недели 1–4), результаты все равно оставались статистически значимыми ($p=0,0001$). В группе Налт-3В 119 (94%) из 126 пациентов воздерживались от употребления опиоидов по сравнению с 96 (77%) из 124 в группе плацебо по состоянию на 2-ю неделю исследования, и эта тенденция сохранялась в течение всего исследования (рис. 3). Статистически значимой связи между возрастом, полом или продолжительностью опиоидной зависимости и частотой получения отрицательных результатов анализа мочи на наркотические вещества отмечено не было (данные не представлены). Эффект лечения был сопоставим независимо от исходных переменных и клинической базы исследования (данные не представлены).

Также отмечены статистически значимые различия между двумя группами лечения по всем четырем дополнительным конечным точкам (см. табл. 2). Медиана количества дней, когда пациенты воздерживались от употребления опиоидов, за 24-недельный период исследования составила 99% в группе Налт-3В по сравнению с 60% в группе плацебо ($p=0,0004$; см. табл. 2 и рис. 3). Патологическое влечение к опиоидам стало статистически и клинически значимо менее выраженным в группе Налт-3В по сравнению с группой плацебо к 8-й неделе ($p=0,0048$), и эту тенденцию наблюдали вплоть до 24-й недели (начиная от исходного периода до 24-й недели: 18,2–8,8 в группе Налт-3В по сравнению с 21,8–22,5 в группе плацебо; $p<0,0001$, скорректированное с учетом множественных сравнений; см. табл. 2 и рис. 3). Медиана количества дней удержания в терапии составила 168 дней (то есть все еще оставались в терапии в конце исследования) в группе Налт-3В по сравнению с 96 днями в группе плацебо ($p=0,0042$, скорректированное с учетом множественных сравнений; см. табл. 2 и рис. 3). Все 6 инъекций были введены 73 (57,9%) пациентам в группе Налт-3В по сравнению с 52 (41,9%) пациентами в группе плацебо (соотношение инъекций Налт-

Параметр	Налт-3В (n=126)	Плацебо (n=124)	Лечебный эффект*	p-значение
Основная конечная точка				
Процент недель подтвержденного воздержания от употребления опиоидов	90,0% (от 69,9 до 92,4)	35,0% (от 11,4 до 63,8)	55,0 (от 15,9 до 76,1)	0,0002
Количество пациентов с полным подтвержденным воздержанием от опиоидов	45 (35,7%, от 27,4 до 44,1)	28 (22,6%, от 15,2 до 29,9)	1,58 (от 1,06 до 2,36)	0,0224
Дополнительная конечная точка				
Процент дней воздержания от опиоидов на протяжении 24 нед на основании сообщений от пациентов	99,2% (от 89,1 до 99,4)	60,4% (от 46,2 до 94,0)	38,7 (от 3,3 до 52,5)	0,0004
Патологическое влечение к опиоидам: среднее изменение оценки по ВАШ по сравнению с таковой в исходный период	-10,1 (от -12,3 до -7,8)	0,7 (от -3,1 до 4,4)	-10,7 (от -15,0 до 6,4)	<0,0001 [†]
Количество дней удержания в терапии	>168 [‡]	96 (от 63 до 165)	0,61 (от 0,44 до 0,86)	0,0042 [‡]
Количество пациентов с положительными результатами налоксоновой пробы	1 (0,8%, от 0,0 до 2,3)	17 (13,7%, от 7,7 до 19,8)	17,3 (от 2,3 до 127,8)	<0,0001
Другие исходы				
Количество пациентов, завершивших лечение в рамках двойного слепого исследования	67 (53,2%, от 44,5 до 61,9)	47 (37,9%, от 29,4 до 46,4)	1,40 (от 1,06 до 1,85)	0,0171
Риск ВИЧ-инфицирования: среднее изменение оценки связанного с риском поведения по сравнению с таковой в исходный период	67 (53,2%, от 44,5 до 61,9)	-0,130 (от -0,173 до -0,087)	-0,057 (от -0,113 до -0,001)	0,0212
Среднее изменение оценки по шкале EQ-5D по сравнению с таковой в исходный период	14,1 (от 9,6 до 18,7)	2,7 (от -1,9 до 7,8)	11,4 (от 5,0 до 17,8)	0,0005
Процент состояний пациентов, классифицируемых как «ярко выраженное улучшение» и «выраженное улучшение» по шкале CGI	85,9% (от 77,8 до 94,0)	57,5% (от 45,7 до 69,5)	1,49 (от 1,19 до 1,87)	0,0002
Данные представлены в виде медианы (95% ДИ) или количества, выраженного в процентах (95% ДИ), если не указано иначе. Налт-3В — налтрексон замедленного высвобождения. ВАШ — визуальная аналоговая шкала. EQ-5D — вопросник для оценки состояния здоровья; в таблице указана оценка по визуальной аналоговой шкале, определяемая самим пациентом. CGI — шкала общего клинического впечатления. *Разница между Налт-3В и плацебо для параметров положения и показателями относительного риска для величин, выраженных в процентах. Отношение рисков для раннего прекращения терапии (модель пропорциональных рисков Кокса) показана для параметра удержания в терапии. †Скорректировано с учетом множественных сравнений при помощи метода Холма и поправки Бонферрони [29] с целью контроля групповой вероятности ошибки 1 рода на уровне значимости 0,05. ‡95% ДИ не может быть рассчитан, поскольку медиана превышает продолжительность исследования.				

Таблица 2. Клинические исходы

Оценки исходов относительно здоровья были сходными в двух группах в начале исследования; однако в группе Налт-3В по сравнению с группой плацебо отмечено статистически значимо более выраженное снижение риска ВИЧ-инфицирования, улучшение общего состояния здоровья, а также улучшение показателей CGI (по сравнению с исходным периодом). В обеих группах суммарные оценки SF-36, характеризовавшие физическое состояние и полученные в исходный период и после вмешательства, находились в пределах нормальных значений. Оценки, характеризовавшие психическое состояние, в исходный период были гораздо ниже нормальных значений, установленных для населения США (то есть балльная оценка, равная 50) в обеих группах пациентов, однако к концу исследования в группе Налт-3В (но не в группе плацебо) значения нормализовались и были статистически значимо лучше по сравнению с таковыми в группе плацебо на величину стандартного отклонения (СО), равную 0,5 (среднее значение 50,37 (СО 9,18) по сравнению с 45,28 [10, 47]; разница 5,09; 95% ДИ 2,09–8,09; $p=0,0043$). Подобные результаты получили для всех 4 подшкал, включая характеризующую жизненную активность (58,13 [8, 43]). При этом они были сходными со значениями, установленными в качестве нормы для населения России [30].

Налт-3В в основном характеризовался хорошей переносимостью; два пациента из каждой группы прервали лечение вследствие развития побочных явлений (табл. 3). У 103 (41%) из 250 развился как минимум один побочный эффект; у большего процента пациентов в группе Налт-3В по

сравнению с группой плацебо развился как минимум один побочный эффект ($p=0,005$). Все побочные явления, которые не относились к группе серьезных, исследователи рассматривали как легкие или среднетяжелые побочные эффекты. Кроме того, считалось, что большинство из этих побочных явлений не связано с применением исследуемого препарата. Серьезные побочные явления регистрировали не часто, также не отмечено случаев не поддающейся устранению боли. Не сообщалось о случаях передозировки, суицидальных попыток или смерти либо о других серьезных побочных явлениях.

Среднее увеличение значений АЛТ от исходного уровня составило 6,9 МЕ/л в группе Налт-3В и 5,6 МЕ/л в группе плацебо; среднее увеличение значений АСТ составило 3,8 МЕ/л и 6,7 МЕ/л соответственно. Нарушение уровней ферментов печени чаще отмечали в группе Налт-3В (данные не представлены).

Обсуждение

В группе взрослых с опиоидной зависимостью (которые перед этим прошли детоксикацию и дали добровольное согласие на прохождение терапии), получавших в качестве лечения Налт-3В, было отмечено большее количество недель воздержания от употребления опиоидов по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. На эффективность лечения не влияли возраст, пол или длительность существования опиоидной зависимости. В группе лечения Налт-3В отмечен устойчивый эффект, который проявлялся в сниже-

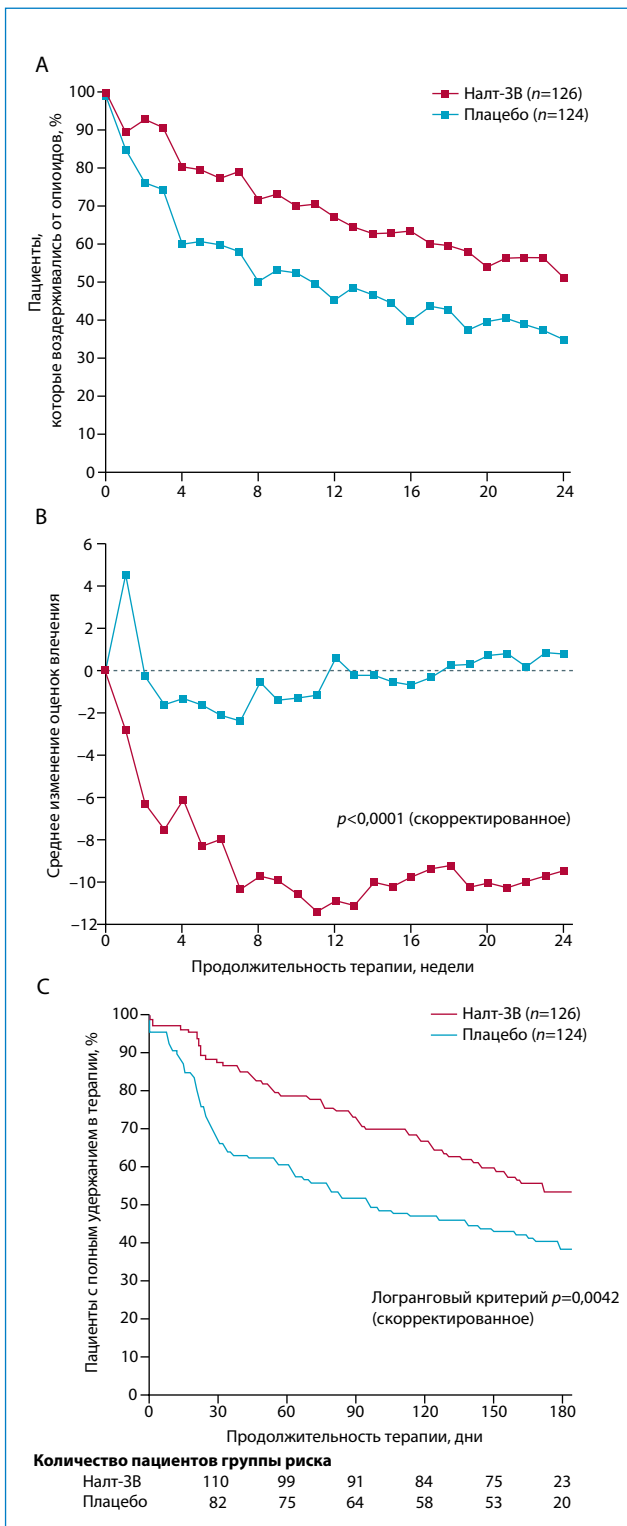


Рис. 3. Основные дополнительные конечные точки эффективности

А — Процент пациентов, которые воздерживались от употребления опиоидов и сообщали об этом при помощи календарного метода ретроспективной оценки (TLFB).
В — Среднее изменение оценки патологического влечения к опиоидам по сравнению с исходной оценкой; *p*-значение основано на модели обобщенных оценочных уравнений, допускающая нормальное распределение и авторегрессивную структуру корреляции.
С — Оценка времени до прекращения исследуемой терапии; *p*-значения для анализа влечения (В) и удержания (С) скорректированы с учетом множественных сравнений.
 Налт-3В — налтрексон замедленного высвобождения

нии патологического влечения к опиоидам в период с 8-й по 24-ю неделю, также наблюдали снижение частоты случаев рецидивов физиологической зависимости на 94% и увеличение медианы периода удержания в терапии почти в два раза по сравнению с группой пациентов, получавших плаце-

бо. Развитие эффекта было быстрым: уменьшение влечения к опиоидам наблюдали на 1-й неделе, увеличение количества дней воздержания — в течение 2 нед и более высокую степень удержания в терапии — через 1 мес.

Хотя это исследование не включало сравнительной оценки с пероральным налтрексоном, в метаанализе 10 исследований по пероральному налтрексоу в сравнении с плацебо (проводились в разных странах, общее количество участников — 696 человек, средняя продолжительность исследования — 6 мес) не было установлено каких-либо преимуществ налтрексона в отношении удержания пациентов в терапии или предотвращения рецидива (см. рамку) [13]. Подобным образом в исследовании по оценке перорального налтрексона в сравнении с терапией без него не наблюдали снижения влечения к опиоидам [31], тогда как в нашем исследовании лечение Налт-3В привело к быстрому уменьшению влечения к опиоидам (вдвое меньше от уровня влечения в исходный период) в отличие от группы плацебо, в которой изменения отсутствовали. Эти различия можно объяснить тем, что пероральный налтрексон пациенты принимали каждый день самостоятельно, а также тем, что Налт-3В обладает другими особенностями высвобождения активного вещества, обеспечивая по сравнению с пероральной лекарственной формой в четыре раза большую AUC налтрексона (площадь под кривой «концентрация в плазме крови – время») и меньшее воздействие β -налтрексола [32]. Сложно сравнивать данные нашего исследования и небольшого исследования инъекционной формы налтрексона, поскольку это предшествующее исследование проводили в США и продолжительность его составила только 8 нед, помимо этого в нем использовали другие подходы к психосоциальной терапии [16]. Однако результаты обоих исследований показали, что инъекционный налтрексон замедленного высвобождения был более эффективен по сравнению с плацебо, о чем свидетельствовало количество отрицательных результатов анализа мочи на опиоиды.

Налт-3В обычно хорошо переносился, и о новых побочных явлениях не сообщали. Развитие побочных явлений отмечено у половины пациентов в группе Налт-3В по сравнению с третью пациентов в группе плацебо; однако частота прекращения терапии вследствие побочных явлений, в том числе серьезных, была сходной в обеих группах. Высокий уровень сопутствующих заболеваний в исходный период, связанных с опиоидной зависимостью, включая гепатит С и ВИЧ-инфекцию, мог отрицательно влиять на показатели печеночных ферментов. Результаты оценки функции печени, которые указывали на патологию, были получены только у пациентов с гепатитом С (данные не представлены). Работники здравоохранения США были ранее проинформированы FDA (Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США) о случаях развития реакций в местах инъекций и о важности использования надлежащей методики инъекционного введения налтрексона; боль в месте инъекции чаще встречалась в группе Налт-3В, чем в группе плацебо, хотя о тяжелых побочных реакциях не сообщалось. Случаев не поддающейся устранению боли в исследовании не зарегистрировано, хотя пациентов с острой или хронической болью либо пациентов с прогнозируемыми эпизодами боли (например, в случае планового хирургического вмешательства) исключали из исследования; помимо этого, исследователи были проинструктированы по поводу средств для устранения боли, которые являются альтернати-

Побочное явление	Налт-3В (n=126)	Плацебо (n=124)	p-значение
Назофарингит	9 (7%)	3 (2%)	0,14
Бессоница	8 (6%)	1 (1%)	0,036
Артериальная гипертензия	6 (5%)	4 (3%)	0,75
Грипп	6 (5%)	5 (4%)	>0,99
Боль в месте инъекции	6 (5%)	1 (1%)	0,12
Зубная боль	5 (4%)	2 (2%)	0,45
Головная боль	4 (3%)	3 (2%)	>0,99
≥1 побочного явления	63 (50%)	40 (32%)	0,005
≥1 побочного явления, связанного с применением ЛС	33 (26%)	12 (10%)	0,001
≥1 серьезного побочного явления*	3 (2%)	4 (3%)	0,72
Прервали лечение вследствие развития побочных явлений	2 (2%)	2 (2%)	–

Таблица 3. Клинические побочные явления

Данные представлены в виде количества в %. Налт-3В — налтрексон замедленного высвобождения. *У трех пациентов в группе Налт-3В зарегистрировано 4 серьезных побочных явления (инфекционные процессы, СПИД или ВИЧ), и у четырех пациентов в группе плацебо зарегистрировано 5 серьезных побочных явлений (два случая инфекции, один случай наркотической зависимости, один случай психотического расстройства и один случай пептической язвы).

Рамка. Исследования по данной тематике

Систематический обзор

В соответствии с данными систематических обзоров заместительная опиоидная терапия (бупренорфином или метадонном) является эффективной для лечения при опиоидной зависимости [8, 9], однако применение этих опиоидных агонистов ограничено или недоступно во многих странах либо может подходить не всем пациентам. В систематических обзорах поддерживающей терапии антагонистом — пероральным налтрексоном обычно сообщалось о неэффективности терапии в связи с недостаточным соблюдением режима лечения [13].

Выводы

В данном исследовании налтрексон замедленного высвобождения (Налт-3В) превосходил по эффективности плацебо, что оценивали по таким конечным точкам, как подтвержденное воздержание от употребления опиоидов, патологическое влечение к употреблению опиоидов, удержание в терапии и предотвращение рецидива опиоидной зависимости. Налт-3В представляет собой новый вариант терапии без риска развития физической зависимости или незаконного распространения. Этот подход может способствовать более глубокому приятию фармакотерапии опиоидной зависимости со стороны общества с учетом его культурных аспектов.

вой опиоидным анальгетикам. В предыдущих исследованиях было установлено, что конкурентное блокирование рецепторов налтрексоном может быть ослаблено: в эксперименте с использованием крыс, которым вводили Налт-3В, а затем гидрокодон или фентанил в дозах, в 10–20 раз превышающих обычные, наблюдали анальгезирующий эффект, и при этом не отметили значительного угнетения дыхания или седации [33].

Сильной стороной этого исследования были географические условия, в которых оно проводилось: Россия — одна из многих стран, в которой терапия агонистами опиоидов не проводится [6], но в которой наблюдается тревожное увеличение доступности героина и наиболее быстро растущая заболеваемость ВИЧ в мире [34]. Презентация данных по эффективности лечения у этих серьезно больных пациентов важна как для России, так и для остального мира в качестве примера. Пациенты, включенные в это исследование, имеют сходство с лицами, страдающими от опиоидной зависимости из других стран, включая такие общие характеристики, как относительно молодой возраст, преимущественно мужской пол и высокая заболеваемость ВИЧ и гепатитом С. Однако, учитывая различия в популяции и подходах к лечению у таких

больных, возможность обобщенно применить эти результаты за пределами России является предметом дальнейшего изучения. Но в странах с действующей системой проведения поддерживающей терапии опиоидными агонистами отказ пациента получать в качестве терапии плацебо или этические соображения могут создать препятствия для проведения плацебо-контролируемого исследования. Степень заинтересованности пациентов в применении Налт-3В при доступности опиоидной заместительной терапии также является предметом дальнейших исследований в области здравоохранения; однако это может быть интересно тем пациентам, чья профессиональная деятельность не позволяет употреблять опиоиды, тем, у кого опиоидная зависимость возникла относительно недавно, и тем, кто хочет закрепить свое выздоровление после успешного курса лечения агонистами опиоидов. В странах, где доступны оба подхода — Налт-3В и опиоидная заместительная терапия, относительная стоимость этих видов лечения может быть важным фактором, влияющим на их клиническое применение и доступность для больных. Еще одна сильная сторона этого исследования — тщательное определение воздержания от опиоидов, которое включало отчет о воздержании от самих пациентов и проведение анализа мочи на опиоиды. Кроме того, отнесение данных пациентов, которые выбыли из лечения, к отрицательным результатам, свидетельствующим о неэффективности терапии, отражало традиционный подход к интерпретации данных, который согласуется с важностью удержания в терапии и воздержания от употребления опиоидов.

Данное исследование имеет несколько ограничений. В нем был отмечен существенный клинический эффект у пациентов, получавших плацебо; хотя среди пациентов, получавших Налт-3В, наблюдали все же более выраженный благоприятный эффект по сравнению с пациентами группы плацебо. Продолжительность удержания в терапии пациентов из группы плацебо была меньше в результате понимания пациентом при употреблении опиоидов, что он получает плацебо, или из-за отказа (среди пациентов в группе плацебо, которые вернулись к регулярному употреблению опиоидов) возвращаться в ЛУ и испытать реакцию отмены при проведении пробы с налоксоном. Несмотря на все это, среди пациентов группы плацебо отмечен высокий уровень удержания в терапии и эффективности лечения, а также заметно более высокая частота получения положительных результатов при проведении налоксоновой пробы. При самостоятельной от-

четности пациенты могли скрывать случаи употребления наркотических веществ, хотя результаты анализов мочи и данные отчетности преимущественно совпадали. При этом данные анализов мочи составляли обязательную часть оценки эффективности терапии. На высокий уровень удержания в терапии могли повлиять критерии включения, а именно: обязательное наличие близкого человека, который бы контролировал посещение больным ЛУ, посещение пациентами индивидуальных консультаций и отсутствие альтернативного лечения (например, метадоном или бупренорфином) в России, а также обещание провести лечение Налт-ЗВ у всех пациентов через 6 мес в рамках последующего открытого расширенного исследования по оценке безопасности.

Дополнительные исследования по изучению практических аспектов терапии антагонистами опиоидных рецепторов могут способствовать дальнейшему улучшению исходов у пациентов [35]. Пациенты обязаны пройти полную детоксикацию организма перед получением антагонистов опиоидных рецепторов для того, чтобы избежать преципитации синдрома отмены; таким образом, необходима оптимизация методов, посредством которых проводят индукцию блокады опиоидных рецепторов с помощью опиоидных антагонистов и осуществляют переход на лечение препаратами опиоидных антагонистов. Необходимы исследования по изучению разных функций поддерживающей терапии с использованием агонистов или антагонистов, например при ранних стадиях в сравнении с поздними стадиями заболевания, в условиях бессистемной в сравнении со структурированной социальной поддержкой, у пациентов с хронической болью по сравнению с пациентами без нее, при принудительном лечении, связанным с судебным решением или при наличии особенностей, связанных с профессиональной деятельностью пациента. Распространенные во всем мире социальные эффекты этого заболевания обуславливают крайнюю необходимость повторения этих результатов и требуют проведения исследований по изучению данного терапевтического подхода в разных странах и разных условиях (например, в центрах или пунктах первичной медицинской помощи); в разных популяциях пациентов, например с более низкой степенью соблюдения режима лечения по сравнению с пациентами в данном исследовании. Также необходима оценка оптимальной продолжительности лечения, отдаленных преимуществ и безопасности терапии, а также аспектов, касающихся экономики и политики здравоохранения.

Результаты этого исследования свидетельствуют, что Налт-ЗВ представляет собой новый терапевтический подход, отличный от поддерживающей терапии агонистами опиоидов, который помогает пациентам воздерживаться от употребления опиоидов и предотвращает развитие рецидива опиоидной зависимости. Учитывая неоднородность потребностей пациентов, для предоставления оптимальной медицинской помощи больным с опиоидной зависимостью необходим всеобъемлющий набор вариантов лечения, включая уже существующие: поддерживающую терапию агонистами, которая подтверждена в исследованиях эффективности ЛС у пациентов в обычных условиях медицинской помощи (effectiveness research) и в исследованиях эффективности ЛС в идеальных условиях (например, в рандомизированных клинических исследованиях; efficacy research) [7–10], и психосоциальную терапию. Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что терапия антагонистами опиоидных рецепторов также может претендовать на свое место в совокупности

подходов к лечению опиоидной зависимости. Применяемое раз в месяц под контролем медицинских работников фармакологическое средство с доказанной эффективностью, которое не вызывает физической зависимости и не может быть использовано для незаконного распространения, может способствовать принятию фармакотерапии опиоидной зависимости в обществе с учетом его культурных аспектов и представлять собой подходящий многим пациентам вариант лечения.

Конфликт интересов

Технология Medisorb (микросферы), которую применяли при изготовлении Налт-ЗВ, была разработана при поддержке National Institute on Drug Abuse (грант R43DA013531) и National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (грант N43AA001002). E. Krupitsky оказывал консультационные услуги компании Alkermes и получил финансовые средства на проведение данного исследования от компании Alkermes. E. V. Nunes являлся членом экспертного совета компании Alkermes, который отвечал за планирование данного исследования, а также неоплачиваемым консультантом экспертного совета, создаваемым компанией Alkermes с разрешения Columbia University Department of Psychiatry. W. Ling являлся членом экспертного совета компании Alkermes и US World Med, получил финансовые средства на проведение исследования от компании Titan Pharmaceuticals, инициировал получение финансирования от компании Nythiam, а также финансовой поддержки на проведение исследования, неограниченного образовательного гранта и финансовых средств за выступление в качестве эксперта-докладчика от компании Reckitt Benckiser. A. Illeperuma, D. R Gastfriend, B. L Silverman являются штатными сотрудниками компании Alkermes.

ИСТОЧНИКИ

1. UNODC, World Drug Report 2010. United Nations Publication, New York, USA. http://www.unodc.org/documents/wdr/WDR_2010/World_Drug_Report_2010_lo-res.pdf (accessed Oct 20, 2010).
2. Hser Y, Anglin MD, Powers K. A 24-year follow-up of California narcotics addicts. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 577–84.
3. Wilcox HC, Conner KR, Caine ED. Association of alcohol and drug use disorders and completed suicide: an empirical review of cohort studies. *Drug Alcohol Depend* 2004; 76S: S11–19.
4. National Institute of Drug Abuse. NIDA research report: heroin abuse and addiction. 2005. http://www.unodc.org/documents/wdr/WDR_2010/World_Drug_Report_2010_lo-res.pdf (accessed March 24, 2011).
5. Cook C. The global state of harm reduction 2010: key issues for broadening the response. International Harm Reduction Association, London 2010. http://www.ihra.net/files/2010/06/29/GlobalState2010_Web.pdf (accessed Nov 11, 2010).
6. Mathers B, Degenhardt L, Ali H, et al, for the 2009 Reference Group to the UN on HIV and Injecting Drug Use. HIV prevention, treatment, and care services for people who inject drugs: a systematic review of global, regional, and national coverage. *Lancet* 2010; 375: 1014–28.
7. Ball JC, Ross A. The effectiveness of methadone maintenance treatment. New York, NY, USA: Springer-Verlag, 1991.
8. Mattick RP, Kimber J, Breen C, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 2: CD002207.
9. Marsch LA. The efficacy of methadone maintenance interventions in reducing illicit opiate use, HIV risk behavior and criminality: a meta-analysis. *Addiction* 1988; 93: 515–32.
10. Kleber H. Pharmacologic treatments for opioid dependence: detoxification and maintenance options. *Dialogues Clin Neurosci* 2007; 9: 455–70.
11. McLellan AT, McKay JR. Components of successful addiction treatment. In: Graham AW, Schultz TK, Mayo-Smith MF, Ries RK, Wilford BB, eds. *Principles of addiction medicine*, 3rd edn. Chevy Chase, MD, USA: American Society of Addiction Medicine, 2003: 429–42.
12. Nunes EV, Rothenberg JL, Sullivan MA, Carpenter KM, Kleber HD. Behavioral therapy to augment oral naltrexone for opioid dependence: a ceiling on effectiveness? *Am J Drug Alcohol Depend* 2006; 32: 503–17.

13. Minozzi S, Amato L, Vecchi S, Davoli M, Kirchmayer U, Verster A. Oral naltrexone maintenance treatment for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 1: CD001333.
14. Hulse GK, Morris N, Arnold-Reed D, et al. Improving clinical outcomes in treating heroin dependence: randomized, controlled trial of oral or implant naltrexone. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66: 1108–15.
15. Kunøe N, Lobmaier P, Vederhus JK, et al. Naltrexone implants after in-patient treatment for opioid dependence: randomized controlled trial. *Br J Psychiatry* 2009; 194: 541–46.
16. Comer SD, Sullivan MA, Yu E, et al. Injectable, sustained-release naltrexone for the treatment of opioid dependence. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 210–18.
17. Garbutt JC, Kranzler HR, O'Malley SS, et al. Efficacy and tolerability of long-acting injectable naltrexone for alcohol dependence: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293: 1617–25.
18. O'Malley SS, Garbutt JC, Gastfriend DR, Dong Q, Kranzler HR. Efficacy of extended-release naltrexone in alcohol-dependent patients who are abstinent before treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27: 507–12.
19. Gastfriend DR. Intramuscular extended-release naltrexone: current evidence. *Ann NY Acad Sci* 2011; 1216: 144–66.
20. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th edn, text revision (DSM-IV-TR). Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000.
21. Mercer DE, Woody GE. *Therapy manuals for drug addiction series. Individual Drug Counseling*. Rockville, MD: National Institutes of Health, US Department of Health and Human Services, 1999.
22. Sobell LC, Sobell MB. Timeline follow-back: a technique for assessing self-reported alcohol consumption. In: Litten RZ, Allen JP, eds. *Measuring alcohol consumption: psychosocial and biological methods*. Totowa, NJ: The Humana Press, 1992: 41–72.
23. Krupitsky EM, Zvartau EE, Masalov DV, et al. Naltrexone for heroin dependence treatment in St. Petersburg, Russia. *J Subst Abuse Treat* 2004; 26: 285–94.
24. Metzger DS, Navaline HA, Woody GE. Assessment of substance abuse: HIV risk assessment battery (RAB). In: Carson-DeWitt R, Macmillan-Thomson G, eds. *Encyclopedia of drugs, alcohol, and addictive behavior*. New York: Macmillan Reference, 2001.
25. Ware JE, Kosinski M, Dewey JE. *How to score version two of the SF-36 Health Survey*. Lincoln, RI: QualityMetric, 2000.
26. Euroqol Group. Euroqol — a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 1990; 16: 199–208.
27. Guy W, ed. *ECDEU Assessment for psychopharmacology*, revised edition. Rockville, MD, USA: NIMH Publications, 1976.
28. van der Waerden BL. Order tests for the two-sample problem. II, III. *Proc K Ned Akad Wet A* 1953; 564: 303–16.
29. Holm S. A simple sequentially rejective multiple test procedure. *Scand J Statist* 1979; 6: 65–70.
30. Amirdjanova VN, Goryachev DV, Korshunov NI, Rebrov AP, Sorotskaya VN. Population indices of quality of life on SF-36: results of the multicentral study of quality of life «MIRAZH». *Rheumatol Sci Pract* 2008; 1: 36–48.
31. Dijkstra BA, De Jong CA, Bluschke SM, Krabbe PF, van der Staak CP. Does naltrexone affect craving in abstinent opioid-dependent patients? *Addict Biol* 2007; 12: 176–82.
32. Dunbar JL, Turncliff RZ, Dong Q, Silverman BL, Ehrich EW, Lasseter KC. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of long-acting injectable naltrexone. *Alcohol Clin Exp Res* 2006; 30: 480–90.
33. Dean RL, Todtenkopf MS, Deaver DR, et al. Overriding the blockade of antinociceptive actions of opioids in rats treated with extended-release naltrexone. *Pharmacol Biochem Behav* 2008; 89: 515–22.
34. The Paris Pact Initiative. *Illicit drug trends in the Russian Federation*. United Nations Office on Drugs and Crime Regional Office for Central Asia. Moscow, April 2008. http://www.unodc.org/documents/regional/central-asia/Illicit%20Drug%20Trends%20Report_Russia.pdf (accessed April 25, 2010).
35. Lobmaier P, Gossop M, Waal H, Bramness J. The pharmacological treatment of opioid addiction—a clinical perspective. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66: 537–45.