РУКОВОДСТВО ПО ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ ОПИОИДНОЙ ЗАВИСИМОСТИ С ПСИХОСОЦИАЛЬНЫМ СОПРОВОЖДЕНИЕМ



Всемирная организация здравоохранения

РУКОВОДСТВО ПО ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ ОПИОИДНОЙ ЗАВИСИМОСТИ С ПСИХОСОЦИАЛЬНЫМ СОПРОВОЖДЕНИЕМ

Всемирная организация здравоохранения

WHO Library Cataloguing-in-Publication Data

Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence.

1.Opioid-related disorders - drug therapy. 2.Opioid-related disorders - psychology. 3.Substance abuse - prevention and control. 4.Guidelines. I.World Health Organization. Dept. of Mental Health and Substance Abuse.

ISBN 978 92 4 454754 0 (NLM classification: WM 284)

© Всемирная организация здравоохранения, 2010 г.

Все права защищены. Публикации Всемирной организации здравоохранения могут быть получены в издательстве WHO Press по адресу World Health Organization, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland (тел.: +41 22 791 3264; факс: +41 22 791 4857; электронная почта: bookorders@who.int). Запросы для получения разрешения на воспроизведение или перевод публикаций ВОЗ – будь то для продажи или для некоммерческого распространения – следует направлять в издательство ВОЗ по указанному выше адресу (fax: +41 22 791 4806; электронная почта: permissions@who.int).

Обозначения, используемые в настоящей публикации, и приводимые в ней материалы, не отражают какого бы то ни было мнения Всемирной организации здравоохранения относительно правового статуса той или иной страны, территории, города или района или их органов власти или относительно делимитации их границ. Пунктирные линии на географических картах обозначают приблизительные границы, относительно которых пока что еще может не быть полного согласия.

Упоминание тех или иных компаний или продуктов отдельных изготовителей не означает, что Всемирная организация здравоохранения поддерживает или рекомендует их, отдавая им предпочтение по сравнению с другими компаниями или продуктами аналогичного характера, не упомянутыми в тексте. За исключением случаев, когда имеют место ошибки и пропуски, названия патентованных продуктов выделяются начальными прописными буквами.

Всемирная организация здравоохранения приняла все разумные меры предосторожности для проверки информации, содержащейся в настоящей публикации. Тем не менее, опубликованные материалы распространяются без какой-либо четко выраженной или подразумеваемой гарантии. Ответственность за интерпретацию и использование материалов ложится на пользователей. Всемирная организация здравоохранения ни в коем случае не несет ответственности за ущерб, связанный с использованием этих материалов.

Отпечатано в

Contents

Выражение благодарности iv

Список используемых сокращений ix

Резюме x
Резюме рекомендаций xv

1 Сфера применения и предназначение 2

2 Метод формулирования рекомендаций 4
2.1 Общепринятые правила представления данных клинических испытаний 5

3 Общие сведения 7
3.1 Опиоидная зависимость 7
3.2 Нейробиологические аспекты опиоидной зависимости 7
3.3 Эпидемиология незаконного употребления опиоидов и опиоидной зависимости 8
3.4 Формы вреда, связанного с употреблением опиоидов 8
3.5 Экономические последствия употребления опиоидов 8
3.6 Естественный ход развития опиоидной зависимости 9
3.7 Опиоидная зависимость как патологическое состояние 9
3.8 Лечение опиоидной зависимости 9
3.8.1 Ведение отмены опиоидов 10
3.8.2 Поддерживающее лечение агонистами 10
3.8.3 Психосоциальная помощь 10

4 Руководство для систем здравоохранения на уровне страны и на местном уровне 11
4.1 Международные нормы и правила 11
4.2 Опиоидная зависимость как медико-санитарная проблема 11
4.3 Государственная политика в отношении лечения 12
4.4 Вопросы этики 12
4.4.1 Обязательное и принудительное лечение 12
4.4.2 Централизованная регистрация пациентов 13
4.5 Финансирование 13
4.6 Охват лечением 15
4.6.1 Первичное звено медико-санитарной помощи 15
4.6.2 Места лишения свободы 16
4.7 Какие лекарственные средства должны быть в наличии? 16
4.8 Надзор за приемом доз при поддерживающем лечении метадоном и бупренорфином 17

5 Руководство на уровне программ – для руководителей программ и главных врачей 18
5.1 Руководство лечебной работой 18
5.2 Принципы этики и согласие на лечение 18
5.3 Персонал и его подготовка 19
5.3.1 Роль врачебного персонала 19
5.3.2 Фармацевтический персонал 20
5.3.3 Персонал психосоциальной поддержки 20
5.4 Карты пациентов 20

5.5 Безопасность лекарственных средств....21
5.6 Предоставление лечения....21
5.6.1 Клиническое руководство....21
5.6.2 Тактика лечения....22
5.6.3 Недобровольная выписка и другие формы установления пределов....22
5.6.4 Индивидуальные планы лечения....23
5.6.5 Спектр предоставляемых услуг....24
5.6.6 Лечение коморбидных расстройств....24
5.6.7 Психосоциальная и психиатрическая поддержка....25
5.6.8 Туберкулез, гепатит и ВИЧ....25
5.6.9 Вакцинация против гепатита В....26
5.7 Оценка результатов лечения....27

6 Руководство на уровне пациента – для клиницистов....28
6.1 Оценка опиоидной зависимости и выбор способа лечения....28
6.1.1 Скрининговые исследования с целью выявления наркотиков в моче....29
6.1.2 Проверка на инфекционные заболевания....29
6.1.3 Идентификация пациента....30
6.1.4 Проведение оценки....30
6.1.5 Диагностические критерии....30
6.1.6 Постановка диагноза....31
6.2 Выбор метода лечения....32
6.3 Поддерживающее лечение опиоидными агонистами....36
6.3.1 Показания к поддерживающему лечению опиоидными агонистами....36
6.3.2 Выбор поддерживающего лечения агонистами....36
6.3.3 Начальные дозы поддерживающего лечения опиоидными агонистами....39
6.3.4 Фиксированная или гибкая дозировка при поддерживающем лечении агонистами....40
6.3.5 Поддерживающие дозы метадона....40
6.3.6 Поддерживающие дозы бупренорфина....41
6.3.7 Надзор за приемом доз при поддерживающем лечении опиоидными агонистами....42
6.3.8 Оптимальная продолжительность лечения опиоидными агонистами....44
6.3.9 Применение психосоциальных вмешательств при поддерживающем лечении....45
6.4 Ведение отмены опиоидов....45
6.4.1 Признаки, степень тяжести и принципы лечения....46
6.4.2 Оценка синдрома отмены опиоидов....46
6.4.3 Выбор вариантов лечения при отмене опиоидов....47
6.4.4 Методы ведения ускоренной отмены....49
6.4.5 Условия лечения, в которых проводится отмена опиоидов....52
6.4.6 Психосоциальная помощь в дополнение к фармакологической помощи при отмене опиоидов....53
6.5 Лечение опиоидными антагонистами (налтрексоном)....54
6.5.1 Показания к лечению опиоидными антагонистами....54
6.5.2 Показания к лечению налтрексоном....56
6.6 Психосоциальные вмешательства....56
6.6.1 Психологические вмешательства....57
6.6.2 Социальные вмешательства....57
6.6.3 Оказание психосоциальной помощи....58
6.7 Лечение передозировки....58

6.8 Особые соображения, касающиеся определенных групп и условий....59
6.8.1 Пациенты, больные ВИЧ/СПИДом, гепатитом и туберкулезом....59
6.8.2 Подростки....60
6.8.3 Женщины....61
6.8.4 Беременность и кормление ребенка грудью....62
6.8.5 Потребители опиума....63
6.8.6 Управление транспортными средствами и производственным оборудованием....63
6.8.7 Опиоидная зависимость и коморбидные психиатрические расстройства....63
6.8.8 Зависимость от нескольких ПАВ....63
6.9 Купирование боли у пациентов с опиоидной зависимостью....64
6.9.1 Острая боль....64
6.9.2 Хроническая боль....65

Приложение 1 Профили качества фактических данных....67
Приложение 2 Требования к отпуску, приему и рецептам....85
Приложение 3 Коды состояний, рассмотренных в настоящем руководстве, по МКБ-10....86
Приложение 4 Фармакология лекарственных препаратов, имеющихся для лечения опиоидной зависимости....87
Приложение 5 Взаимодействия лекарственных препаратов при приеме метадона и бупренорфина....89
Приложение 6 Альтернативные варианты лечения опиоидной зависимости, не включенные в данное руководство....93
Приложение 7 Метадон, бупренорфин и международные конвенции о борьбе с наркотиками....94
Приложение 8 Приоритетные направления исследований....98
Приложение 9 Справочно-аналитические документы, подготовленные к техническим совещаниям экспертов для использования при разработке руководства....100
Приложение 10 Шкалы тяжести синдрома отмены опиоидов....101
Приложение 11 Краткие характеристики некоторых психоактивных веществ....105
Приложение 12 Руководство по назначению лечения....106
Приложение 13 Глоссарий....109

Библиография....112

Выражение благодарности

Настоящее руководство было подготовлено Департаментом психического здоровья и токсикомании Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) совместно с Управлением Организации Объединенных Наций по наркотикам и преступности (ЮНОДК) и его Группой технических экспертов по разработке руководства после консультаций с секретариатом Международного комитета по контролю над наркотиками (МККН) и другими подразделениями ВОЗ. ВОЗ также выражает благодарность за финансовую поддержку данного проекта со стороны ЮНОДК и Объединенной программы Организации Объединенных Наций по ВИЧ/СПИДу (ЮНЭЙДС).

ГРУППА ПО РАЗРАБОТКЕ РУКОВОДСТВА

Marina Davoli
СРедактор-координатор
Группа по составлению Кокрановских обзоров по наркотикам и алкоголю
Отдел эпидемиологии
Osservatorio Epidemiologico Regione Lazio
Рим
Италия

Michael Farrell
Лектор/консультант-психиатр
Национальный центр по проблемам аддикции
Институт психиатрии и больница Maudsley
Лондон
Соединенное Королевство

David Fiellin
Адъюнкт-профессор медицины
Медицинский факультет Йельского университета
Соединенные Штаты Америки

Li Jianhua
Заместитель директора
Юннаньский институт проблем злоупотребления наркотическими средствами
Китай

Ratna Mardiati
Психиатр
Генеральный директорат медицинской помощи
Джакарта
Индонезия

Richard Mattick
Директор
Национальный центр исследований в области наркотических средств и алкоголя
Университет Нового Южного Уэльса
Сидней
Австралия

Elena Medina-Mora
Директор
Эпидемиологические и психосоциальные исследования
Национальный институт психиатрии
Мексика

Fred Owiti
Консультант-психиатр
Медицинский центр Arrow
Найроби
Кения

Afarin Rahimi-Movaghar
Иранский национальный центр исследований по проблемам аддикции
Тегеранский университет медицинских наук
Тегеран
Иран

Rajat Ray
Начальник,
Национальный центр лечения наркозависимости,
Всеиндийский институт медицинских наук
Нью-Дели
Индия

Anthony J Smith
Заслуженный профессор в отставке
Клиническая фармакология
Больница Newcastle Mater
Австралия

Emilis Subata
Директор
Вильнюсский центр аддиктивных расстройств
Литва

Ambros Uchtenhagen
Президент
Научно-исследовательский институт общественного здравоохранения и аддикции
Цюрих
Швейцария

НАБЛЮДАТЕЛИ

Совет Европы

Gabrielle Welle-Strand
Старший советник
Норвежский директорат здравоохранения и социальных вопросов
Норвегия

Секретариат Международного комитета по контролю над наркотиками

Pavel Pachta
Заведующий, сектор контроля над наркотиками и проведения оценок
Вена
Австрия

Carmen Selva-Bartolome
Заведующий, секция контроля над психотропными веществами (до сентября 2007 г.)
Вена
Австрия

Margarethe Ehrenfeldner
Заведующий, секция контроля над психотропными веществами (с 1 октября 2007 г.)
Вена
Австрия

СЕКРЕТАРИАТ УПРАВЛЕНИЯ ОРГАНИЗАЦИИ ОБЪЕДИНЕННЫХ НАЦИЙ ПО НАРКОТИКАМ И ПРЕСТУПНОСТИ

Juana Tomas-Rossello
Советник по лечению злоупотребления наркотическими средствами
Сектор глобальных вызовов
Вена
Австрия

СЕКРЕТАРИАТ ВСЕМИРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Департамент психического здоровья и токсикомании

Vladimir Poznyak
Координатор

Nicolas Clark
Врач-специалист

Hannu Alho
Временный советник (прикомандирован из Национального института общественного здравоохранения Финляндии (KTL)
Департамент ВИЧ

Annette Verster
Технический сотрудник

Департамент финансирования систем здравоохранения

Dan Chisholm
Экономист

Департамент политики и стандартов лекарственных препаратов

Sue Hill
Врач-специалист

Nicola Magrini
Врач-специалист

Другие участники работы по подготовке документа

ВОЗ также выражает благодарность поименованным ниже лицам, которые участвовали в разработке справочных материалов и в научном рецензировании документа:

Laura Amato, отдел эпидемиологии, Azienda Sanitaria Locale "E", Рим, Италия

Mike Ashton, Drug and Alcohol Findings, Соединенное Королевство
Anna Maria Bargagli, отдел эпидемиологии, Azienda Sanitaria Locale "E", Рим, Италия

James Bell, Национальный центр по проблемам аддикции, Лондон, Соединенное Королевство

Adrian Carter, Квинслендский институт головного мозга, Университет Квинсленда, Австралия

Zhang Cunmin, Юннаньский институт проблем злоупотребления наркотическими средствами, Кунминь, Юннань, Китай

Chris Doran, Национальный центр исследований в области наркотических средств и алкоголя, Университет Нового Южного Уэльса, Австралия

Colin Drummond, St George's, Лондонский университет, Соединенное Королевство

Ralph Edwards, директор, Центр мониторинга в Уппсале, Швеция

Gabriele Fischer, Венский медицинский университет, Австрия

Andy Gray, Университет КваЗулу-Наталь, Дурбан, Южная Африка

Wayne Hall, Школа здоровья населения, Университет Квинсленда, Австралия

S Kattimani, Национальный центр лечения наркозависимости, Всеиндийский институт медицинских наук, Нью-Дели, Индия

Nina Kopf, кафедра психиатрии, Венский медицинский университет, Австрия
T Ladjevic, Научно-исследовательский институт общественного здравоохранения и аддикции, Цюрихский университет, Швейцария

Lisa Marsch, Центр научных исследований по проблеме употребления наркотических средств и ВИЧ, Национальные институты разработок и научных исследований, Нью-Йорк, США

Silvia Minozzi, отдел эпидемиологии, Azienda Sanitaria Locale "E", Рим, Италия

Lubomir Okruhlica, Институт проблем наркозависимости, Центр лечения наркозависимости, Братислава, Словацкая Республика

Katherine Perryman, St George's, Лондонский университет, Соединенное Королевство

Carlo Perucci, отдел эпидемиологии, Azienda Sanitaria Locale "E", Рим, Италия

Li Peikai, Юннаньский институт проблем злоупотребления наркотическими средствами, Кунминь, Юннань, Китай

Jurgen Rehm, Научно-исследовательский институт общественного здравоохранения и аддикции, Цюрихский университет, Центр по изучению проблем аддикции и психического здоровья, Торонто, Канада

H K Sharma, Национальный центр лечения наркозависимости, Всеиндийский институт медицинских наук, Нью-Дели, Индия

Simona Vecchi, отдел эпидемиологии, Azienda Sanitaria Locale "E", Рим, Италия.

Декларация интересов членов группы по разработке руководства

Michael Farrell сообщил о том, что является членом Национальной группы по разработке руководства по зависимости от психоактивных веществ в Соединенном Королевстве и получает деньги на командировочные расходы для поездок с целью выступления на совещаниях от компаний Reckitt Benckiser и Schering Plough (каждый раз в сумме менее 1 тысячи долларов США), а совместно с Аделаидским университетом и Калифорнийским университетом (Лос-Анжелес) получил неограниченный образовательный грант от компании Reckitt Benckiser (через Аделаидский университет) для организации совещания по проблемам зависимости от психоактивных веществ в Юго-Восточной Азии, без получения каких-либо персональных выплат из этого гранта.

David Fiellin сообщил о том, что предоставил экспертное заключение на пресс-конференции в Конгрессе США относительно лечения зависимости от психоактивных веществ, а также подготовил экспертный обзор по метадону, бупренорфину и бупренорфину/налоксону для Центра лечения зависимости от психоактивных веществ США, без получения гонорара.

Richard Mattick сообщил о том, что в качестве директора Национального центра исследований в области наркотических средств и алкоголя предоставляет консультации и выступает с публичными заявлениями по вопросам зависимости от психоактивных веществ, получил для своего научно-исследовательского отдела помощь от компании Reckitt Benckiser в виде нецелевого образовательного гранта на проведение исследований (сумма составила около 400000 австралийских долларов), но без каких-либо выплат лично ему, а также получил для своего научно-исследовательского отдела помощь на проведение исследований от Австралийского национального совета по здравоохранению и медицинским исследованиям (в сумме около 150000 австралийских долларов).

Rajat Ray сообщил, что является членом индийской группы экспертов по заместительному лечению опиоидной зависимости при министерстве здравоохранения Индии и в 2005 году представил научную статью по этой теме, получил для своего научно-исследовательского отдела финансирование от компании Rusan Pharmaceuticals (в сумме 350000 долларов США) на проведение исследований, связанных с бупренорфином, без каких-либо выплат лично ему.

Ambrose Uchtenhagen сообщил, что получил не менее трех лет назад финансирование от компании Schering Plough на проведение обзора литературы.

Marina Davoli, Ratna Mardiati, Afarin Rahimi Movaghar, Fred Owiti, Emilis Subata, Anthony Smith и Gabrielle Welle-Strand сообщили об отсутствии конфликта интересов.

Организации, приславшие отзывы о проекте руководства

- Всемирная организация здравоохранения
- Сотрудничающие центры ВОЗ
  - Научно-исследовательский институт проблем аддикции, Цюрих, Швейцария
  - Центр по изучению проблем аддикции и психического здоровья, Торонто, Канада
  - Коллегия по проблемам наркозависимости, Вермонт, Соединенные Штаты Америки
  - Совет по оказанию услуг в борьбе со злоупотреблением наркотиками и алкоголем, Аделаида, Австралия
  - Институт медицинских научных исследований, Бангкок, Таиланд
  - Институт психического здоровья, Хунань, Китай
  - Национальный институт исследований наркотических средств, Перт, Австралия
- Другие организации
  - Американская ассоциация лечения опиоидной зависимости
  - Американская коллегия нейропсихофармакологии
  - Американское общество лечения аддикций
  - Международная ассоциация по снижению вреда
  - Международный центр по развитию лечения аддикций (ICAAT)
  - Национальный альянс сторонников лечения метадоном, Нью-Йорк, Соединенные Штаты Америки
  - Национальный институт проблем злоупотребления наркотическими средствами, Соединенные Штаты Америки
  - Национальный институт здравоохранения и клинического совершенства (NICE), Соединенное Королевство
  - Quest for Quality ("В поисках качества"), Нидерланды
  - Service d'Abus de Substances, Département de Psychiatrie, Женева
  - Национальный совет Южной Африки по проблемам алкогольной и наркотической зависимости
  - Центр лечения алкогольной и наркотической зависимости "Поворотный пункт", Мельбурн, Австралия
  - Всемирная психиатрическая ассоциация

Список используемых сокращений

АЛТ	Аланинаминотрансфераза
АРТ	Антиретровирусная терапия
АСТ	Аспартатаминотрансфераза
ВВ	Внутривенный
ВВП	Валовый внутренний продукт
ВГС	Вирус гепатита С
ВИЧ	Вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГХМС	Газовая хроматография и масс-спектрометрия
ГАМК (GABA)	Гамма-аминомасляная кислота
ДИ	Доверительный интервал
CD4	Кластер дифференциации 4 (маркер Т-клеток)
КПТ	Когнитивно-поведенческая терапия
КНС	Комиссия ООН по наркотическим средствам
ЛААМ	Левоальфаацетилметадол
МКБ-10	Международная статистическая классификация болезней, 10-й пересмотр
МККН	Международный комитет по контролю над наркотиками
НАС	Неонатальный абстинентный синдром
НЛ	Намерение лечить
NSAID	Нестероидные противовоспалительные лекарственные средства
ООН	Организация Объединенных Наций
ОР	Относительный риск
ПКИ	Проспективное контролируемое исследование
РКИ	Рандомизированное контролируемое испытание
СБОД	Сверхбыстрая опиоидная детоксикация
СВ	Ситуационное вмешательство
СПИД	Синдром приобретенного иммунодефицита
ССР	Стандартизированная средняя разность
ТБ	Туберкулез
цАМФ, cAMP	Циклический аденозинмонофосфат
Шкала COWS	Клиническая шкала тяжести синдрома отмены опиатов
Шкала OOWS	Объективная шкала тяжести синдрома отмены опиатов
Шкала SOWS	Субъективная шкала тяжести синдрома отмены опиатов
ЭКОСОС	Экономический и социальный совет Организации Объединенных Наций
ЮНОДК	Управление Организации Объединенных Наций по наркотикам и преступности
ЮНЭЙДС	Объединенная программа Организации Объединенных Наций по ВИЧ/СПИДу
6-МАМ	6-моноацетилморфин

Резюме

К ИСТОРИИ РАЗРАБОТКИ НАСТОЯЩЕГО РУКОВОДСТВА

Данное руководство было разработано во исполнение резолюции Экономического и социального совета Организации Объединенных Наций (ЭКОСОС), в которой Всемирной организации здравоохранения во взаимодействии с Управлением Организации Объединенных Наций по наркотикам и преступности (ЮНОДК) предлагалось "разработать и опубликовать минимальные требования и международные руководящие принципы медикаментозного лечения лиц с опиоидной зависимостью, дополняемого психосоциальной помощью"[1]. В соответствии с политикой ВОЗ, содержащиеся в настоящем руководстве рекомендации основаны на систематических обзорах опубликованной литературы и консультациях с широким кругом экспертов из разных регионов мира. В Приложении 1 к этому документу содержатся таблицы с оценкой фактических данных по системе GRADE, в которых резюмируются результаты этих обзоров.

ДЛЯ КОГО ПРЕДНАЗНАЧЕНО ДАННОЕ РУКОВОДСТВО

Данное руководство предназначено для тех, кто участвует в осуществлении фармакологического лечения опиоидной зависимости с психосоциальным сопровождением на любом уровне. Читательская аудитория распределяется на три широкие группы:

- Высшие руководители и администраторы, которые принимают решения, касающиеся наличия лекарственных средств и структуры и финансирования служб на уровне страны или административных регионов здравоохранения более низкого уровня.
- Руководители среднего звена и главные врачи, отвечающие за организацию специальных медико-санитарных служб и за оказание этими службами клинической помощи.
- Медицинские работники, осуществляющие лечение больных в системе медико-санитарной помощи.

Этим трем группам соответствуют главы 4, 5 и 6.

Рекомендации, содержащиеся в настоящем документе, сформулированы группой экспертов из разных стран и основаны на систематических обзорах фактических данных, когда таковые имелись в наличии. Синтез этих обзоров приведен в Приложении 1 к настоящему документу.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОПИОИДНОЙ ЗАВИСИМОСТИ

По оценкам ЮНОДК, в мире насчитывается 25 миллионов проблемных потребителей наркотиков, из которых 15,6 миллионов являются проблемными потребителями опиоидов, а 11,1 миллионов – проблемными потребителями героина (примерно 0,3% населения земного шара)[2][1]. В обычном определении категория "проблемных потребителей наркотиков" включает как зависимых потребителей, так и потребителей инъекционных наркотиков, не имеющих зависимости.

Как и в случае других хронических нарушений, опиоидная зависимость в большинстве случаев протекает в виде повторяющихся рецидивов и ремиссий. Длительные катамнестические исследования позволяют сделать вывод о том, что большинство людей с опиоидной зависимостью в конечном итоге приходят к устойчивой ремиссии (Price 2001 – 3), хотя смертность составляет 1-3% в год, что в 6-20 раз выше смертности среди населения, не имеющего опиоидной зависимости, главным образом из-за передозировки, ВИЧ-инфекции или насилия[3], (29). Кроме того, во многих странах высоки связанные с этим экономические издержки, которые объясняются сочетанием расходов на медико-санитарную помощь, преступности и потери производительности труда[4].

Глобальную эпидемию ВИЧ и синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИДа) часто подпитывает и не дает ей прекратиться небезопасная практика инъекций наркотиков. Так, согласно оценкам, 30% новых случаев ВИЧ-инфицирования вне стран Африки к югу от Сахары вызваны небезопасными способами инъекции[5], в частности, небезопасной инъекцией опиоидов. Издержки, вызванные этой эпидемией, исчисляются миллионами жизней, которые теряются ежегодно, и миллиардами долларов США[6]. В комплекс мер вмешательства по предупреждению передачи ВИЧ-инфекции должны входить мероприятия, направленные

1 В обычном определении категория "проблемных потребителей наркотиков" включает как зависимых потребителей, так и потребителей инъекционных наркотиков, не имеющих зависимости.

на снижение числа случаев небезопасного инъекционного потребления опиоидов, в том числе лечение опиоидной зависимости[7,11].

Как и в случае других хронических нарушений, опиоидная зависимость в большинстве случаев протекает в виде повторяющихся рецидивов и ремиссий.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ С ПСИХОСОЦИАЛЬНЫМ СОПРОВОЖДЕНИЕМ

Фармакологическое лечение с психосоциальным сопровождением означает сочетание специфических фармакологических и психосоциальных мероприятий, которые проводятся с целью снижения как незаконного употребления опиоидов, так и вреда, связанного с употреблением опиоидов, и улучшения качества жизни. Меры психосоциального сопровождения применяются самые разнообразные, а вот специальных лекарственных средств для лечения опиоидной зависимости используется всего несколько.

Поддерживающее лечение опиоидными агонистами определяется как введение лицам с опиоидной зависимостью прошедших строгую и всестороннюю оценку опиоидных агонистов, проводимое аттестованными специалистами в рамках утвержденной врачебной практики, с целью достижения поставленных целей лечения[8,9,10]. Как метадон, так и бупренорфин обладают достаточно продолжительным действием, что позволяет принимать их раз в сутки, при необходимости под надзором. Когда эти препараты принимаются ежедневно, они не вызывают циклов интоксикации и синдрома отмены, которые наблюдаются при применении опиоидов с более короткой продолжительностью действия, таких как героин. Накоплен большой объем фактических данных, подтверждающих эффективность применения метадона и бупренорфина, и эти препараты занесены в "Примерный перечень ВОЗ основных лекарственных средств"[8].

Другой принцип лечения состоит в том, чтобы помочь людям, зависимым от опиоидов, полностью прекратить употребление опиоидов – этот процесс также называют опиоидной детоксикацией. Для того, чтобы помочь при отмене опиоидов, можно также применять в уменьшающихся дозах как метадон, так и бупренорфин.

Для опиоидной детоксикации также можно использовать агонисты альфа-2-адреностимулирующего действия, такие как клонидин, чтобы уменьшить тяжесть синдрома отмены опиоидов.

После детоксикации для профилактики рецидива употребления опиоидов можно использовать опиоидный антагонист длительного действия налтрексон. Налтрексон сам по себе не вызывает никаких опиоидных эффектов, но блокирует эффекты опиоидов в течение 24-48 часов.

Для обратного развития эффектов опиоидной интоксикации и передозировки можно применять опиоидный антагонист кратковременного действия налоксон.

РЕЗЮМЕ ФАКТИЧЕСКИХ ДАННЫХ И РЕКОМЕНДАЦИЙ, СОДЕРЖАЩИХСЯ В НАСТОЯЩЕМ РУКОВОДСТВА

Поддерживающее лечение опиоидными агонистами

Из рассмотренных вариантов лечения наиболее эффективным было признано поддерживающее лечение опиоидными агонистами с психосоциальным сопровождением.

Лекарственными средствами, наиболее широко используемыми для поддерживающего лечения опиоидными агонистами, являются принимаемый перорально метадон в жидкой форме и сублингвальные таблетки бупренорфина. В условиях хорошо организованных служб лечения с высоким качеством и отлаженной системой наблюдения эти препараты прерывают цикл интоксикации и синдрома отмены, значительно уменьшают количество употребляемого героина и других незаконных опиоидов, снижают уровень преступности и риск смерти от передозировки.

По сравнению с детоксикацией или отсутствием лечения, поддерживающее лечение метадоном (при котором преимущественно осуществляется введение метадона в жидкой форме под контролем врача) значительно снижает употребление опиоидов и других наркотиков, преступную деятельность, поведение, связанное с риском приобретения ВИЧ и передачей ВИЧ-инфекции,

смертность от передозировки опиоидов и от всех причин; оно также помогает удержать людей в курсе лечения.

По сравнению с детоксикацией или отсутствием лечения, бупренорфин тоже значительно снижает употребление наркотиков и улучшает показатель удержания в курсе лечения.

Сравнение метадона и бупренорфина как лекарственных средств для поддерживающего лечения опиоидными агонистами

Сравнение фактических данных клинических испытаний с целью определения эффективности метадона и бупренорфина как лекарственных средств для поддерживающего лечения опиоидными агонистами позволяет сделать вывод о том, что оба лекарственных средства в большинстве случаев обеспечивают положительные исходы. В целом чаще рекомендуют метадон, а не бупренорфин, так как метадон эффективнее и дешевле. Однако у бупренорфина несколько иное фармакологическое действие, и поэтому, если будет обеспечено наличие обоих лекарственных средств, это может привлечь к лечению больше людей и улучшить правильность подбора лечения.

Применение метадона в поддерживающем лечении

В зависимости от уровня опиоидной толерантности начальная доза метадона должна составлять 20 мг или меньше, и это, благодаря большому "запасу прочности" с точки зрения безопасности, позволяет уменьшить риск непреднамеренной передозировки. После этого дозировка должна быть быстро откорректирована в сторону увеличения, если сохраняются симптомы синдрома отмены опиоидов, или в сторону уменьшения, если появляется какой-либо седативный эффект. А дальше дозу необходимо постепенно увеличивать до такого уровня, при котором прекращается употребление незаконных опиоидов: вероятнее всего, это будет доза в пределах 60-120 мг метадона в сутки. Первоначально прием метадона должен осуществляться под врачебным надзором. Степень надзора должна подбираться индивидуально и соответствовать существующим в стране правилам; при этом необходимо находить правильное соотношение между выгодами от снижения частоты приема доз у пациентов в стабильном состоянии и рисками инъекции и утечки метадона в незаконный рынок наркотических средств. Состояние пациентов должно контролироваться посредством клинических оценок и тестирования на наличие в организме наркотиков. Всем пациентам должна предлагаться психосоциальная помощь.

Применение бупренорфина в поддерживающем лечении

Поддерживающее лечение бупренорфином следует начинать с дозы, которая подбирается в соответствии с моделью употребления опиоидов, в том числе учитывая уровень толерантности, продолжительность действия принимаемых опиоидов и время последнего приема опиоидов (обычно 4 мг). Далее дозу следует быстро увеличить (т.е. за несколько дней) до такого количества, которое дает стабильные эффекты на протяжении 24 часов: обычно это доза в пределах 8-24 мг бупренорфина в сутки. Как правило, если употребление опиоидов продолжается, дозу нужно увеличивать. Надзор за приемом доз и другие аспекты лечения должны определяться индивидуально с использованием тех же критериев, что и при поддерживающем лечении метадоном.

Лечение по поводу синдрома отмены и профилактика рецидива

Отмена опиоидов (а не поддерживающее лечение) приводит к неудачным исходам в долгосрочном плане; в то же время, если пациенты сознательно выбрали отмену опиоидов, необходимо им помочь в этом. Отмену опиоидов можно проводить либо амбулаторно, либо в стационаре, применяя уменьшающиеся дозы метадона или бупренорфина или альфа-2 агонистов. Для купирования синдрома отмены наиболее предпочтительно использовать метадон и бупренорфин, потому что они эффективны и могут применяться в контролируемом режиме как амбулаторно, так и в стационаре. Стационарное лечение более эффективно, но оно и дороже, и его рекомендуют лишь для меньшинства пациентов (например, лицам с зависимостью от нескольких психоактивных веществ или с коморбидными соматическими и психическими

расстройствами). Применять ускоренные методы отмены с помощью опиоидных антагонистов в сочетании с сильнодействующими седативными средствами не рекомендуется по соображениям безопасности.

Применение налтрексона для предупреждения рецидива

Налтрексон может использоваться для предупреждения рецидива у лиц, отказавшихся от приема опиоидов, в частности, у тех, кто уже мотивирован к воздержанию от употребления опиоидов. После отмены опиоидов пациентам, мотивированным к воздержанию от употребления опиоидов, необходимо рекомендовать подумать о приеме налтрексона для предупреждения рецидива.

ПСИХОСОЦИАЛЬНОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ

Психосоциальные вмешательства – включая методы когнитивно-поведенческой терапии и ситуационного ведения пациентов – могут повысить эффективность лечения в сочетании с поддерживающим лечением агонистами и применением лекарственных средств для ведения отмены опиоидов. Психосоциальные услуги должны предлагаться всем пациентам, однако тем, кто не пожелает воспользоваться этими услугами, нельзя отказывать в действенном фармакологическом лечении.

СИСТЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ

При планировании систем лечения необходимо распределять ресурсы так, чтобы лечение предоставлялось как можно большему числу людей. Наиболее эффективным лечением с точки зрения соотношения затрат и результатов представляется поддерживающее лечение опиоидными агонистами, поэтому оно должно составлять основу системы лечения опиоидной зависимости. В странах, где внедрены программы поддерживающего лечения опиоидными агонистами, в такие программы обычно удается вовлечь 40-50% зависимых потребителей опиоидов, а в некоторых городских населенных пунктах этот процент еще выше. Учитывая высокую стоимость лечения в стационаре, его следует назначать только тем, у кого имеются особые потребности, тогда как большинство пациентов, желающих отказаться от употребления опиоидов, необходимо поощрять к тому, чтобы они попытались сделать это в амбулаторных условиях.

ЭТИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ ПОМОЩИ

При лечении лиц с опиоидной зависимостью наряду с фактическими данными клинических исследований необходимо принимать во внимание этические принципы; при этом всегда должны соблюдаться права человека в отношении лиц с опиоидной зависимостью. Решения, касающиеся их лечения, должны основываться на общепринятых принципах этики медико-санитарной помощи – предоставление равноправного доступа к лечению и психосоциальной поддержке, наиболее полно удовлетворяющим потребности индивидуального пациента. Лечение должно предполагать уважение и утверждение самостоятельности личности, а пациенты должны быть полностью информированы о рисках и выгодах, связанных с различными вариантами лечения. Кроме того, в программах должны создаваться доброжелательные условия и отношения между людьми, облегчающие лечение, должно быть обеспечено согласованное лечение коморбидных психических и соматических расстройств и предусматриваться меры в отношении значимых психосоциальных факторов.

РЕКОМЕНДАЦИИ

В данном разделе перечислены все рекомендации, содержащиеся в руководстве.

Рекомендации в отношении действий на уровне политики или системы здравоохранения выделяются либо определением "минимальные", либо выражением "передовая практика":

- Минимальные рекомендации предлагаются для внедрения во всех организациях и во всех условиях в качестве минимального стандарта; их необходимо рассматривать как минимальные требования к предоставлению лечения опиоидной зависимости
- Рекомендации передовой практики представляют собой предпочтительные стратегии достижения оптимальной пользы для общественного здравоохранения при осуществлении лечения опиоидной зависимости.

В документе содержатся рекомендации, основанные на фактических данных, взятых из систематических обзоров и метаанализов, с учетом фактических данных из других источников, технических соображений, значения этих рекомендаций с точки зрения потребностей в ресурсах и рисков и выгод различных альтернатив. В соответствии с системой GRADE, рекомендации по своей категоричности были разделены на две группы, которые здесь называются рекомендациями "высокой" и "стандартной" степени категоричности.

- Рекомендациями высокой степени категоричности являются такие рекомендации, при которых:
  - данное вмешательство должно получать большинство людей, исходя из допущения о том, что они были проинформированы о его выгодах, вредных эффектах и связанном с ним бремени и понимают эти выгоды, эффекты и бремя;
  - большинство людей с одобрением воспримет рекомендованный образ действий и лишь небольшая часть людей не одобрит его;
  - рекомендация может однозначно использоваться при формировании политики.
- Стандартными являются такие рекомендации, при которых:
  - большинство людей положительно воспримет рекомендованный образ действий, но существенная часть людей не одобрит его;
  - ценности и предпочтения различаются в широких пределах;
  - для формирования политики потребуются широкие дебаты и участие многих заинтересованных сторон.

Некоторые рекомендации не включают указания на их категоричность, и это означает, что такая рекомендация не классифицировалась.

Резюме рекомендаций

Рекомендации для систем здравоохранения на уровне страны и на местном уровне		
	Минимальные требования	**Передовая практика**
Стратегия лечения		Должен быть принят документ с изложением стратегии, в котором содержится политика государства в отношении лечения опиоидной зависимости. Эта стратегия должна быть направлена на обеспечение достаточного охвата нуждающихся, качества и безопасности лечения.
Законодательная база	Фармакологическое лечение с психосоциальным сопровождением не должно быть обязательным.	
Финансирование и доступность лечения	Лечение должно быть доступно для обездоленных категорий населения. Должна быть обеспечена широкая доступность фармакологического лечения опиоидной зависимости; это может включать проведение лечения в учреждениях первичного звена медико-санитарной помощи. Пациенты с коморбидными состояниями могут лечиться в учреждениях первичного звена медико-санитарной помощи, если в случае необходимости им будет обеспечен доступ к консультации у специалиста. В момент начала предоставления услуги по лечению должна быть реальная перспектива того, что эта услуга будет обеспечена финансированием на всем ее протяжении. Основные варианты фармакологического лечения должны включать поддерживающее лечение опиоидными агонистами и услуги по ведению отмены опиоидов. Как минимум это должно включать назначение либо метадона, либо бупренорфина для поддерживающего лечения опиоидными агонистами и амбулаторное ведение синдрома отмены.	Для достижения оптимального охвата нуждающихся и обеспечения оптимальных исходов лечения лечение опиоидной зависимости должно предоставляться бесплатно или оплачиваться за счет государственной медицинской страховки. Фармакологическое лечение опиоидной зависимости должно быть доступно для всех нуждающихся, включая лиц, содержащихся в местах лишения свободы и в других закрытых учреждениях. Варианты фармакологического лечения должны включать использование как метадона, так и бупренорфина для поддерживающего лечения опиоидными агонистами и ведения отмены опиоидов, агонистов альфа-2-адреностимулирующего действия для купирования синдрома отмены опиоидов, налтрексон для предупреждения рецидивов и налоксон для лечения последствий передозировки.

Рекомендации в отношении программ лечения		
	Минимальные	**Передовая практика**
Руководство лечебной работой	В службах лечения должна быть система руководства лечебной работой, предполагающая определенный порядок подотчетности внутри системы медико-санитарной помощи, который обеспечивает соблюдение минимальных норм предоставления лечения опиоидной зависимости.	Должен быть принят определенный процесс руководства лечебной работой, обеспечивающий безопасность и действенность лечения опиоидной зависимости. Этот процесс должен быть прозрачным и описан в документе, регламентирующем руководство лечебной работой. Лечение опиоидной зависимости должно осуществляться в рамках системы медико-санитарной помощи.
Согласие на лечение	Пациенты должны давать согласие на лечение, основываясь на полной информированности.	
Подготовка персонала	Лечение опиоидной зависимости должно осуществляться подготовленным медицинским персоналом. Уровень подготовки для выполнения конкретных задач должен определяться уровнем ответственности и принятыми в стране нормами и правилами.	Органы здравоохранения должны следить за тем, чтобы лица, осуществляющие лечение, обладали достаточными навыками и квалификацией, позволяющими им надлежащим образом пользоваться контролируемыми веществами. Эти требования могут включать последипломное образование и аттестацию, непрерывное образование и лицензирование, а также выделение средств на проведения мониторинга и оценки.
Медицинская документация	По всем пациентам необходимо вести современную медицинскую документацию. Как минимум такая документация должна включать историю болезни, данные клинического обследования, проведенные исследования, диагноз, состояние здоровья и социальный статус, планы лечения и вносимые в них изменения, направления к специалистам, подтверждение согласия на лечение, назначенные лекарственные средства и другие необходимые вмешательства. Должна быть гарантирована конфиденциальность документации пациента. Медицинские работники, принимающие участие в лечении того или иного пациента, должны иметь доступ к его данным в соответствии с порядком и правилами, определенными национальным законодательством, точно так же, как и сами пациенты. Медицинские работники и иной персонал, принимающие участие в лечении пациентов, не должны делиться информацией о пациентах с полицией и другими правоохранительными органами, если на это нет разрешения пациента или если они не обязаны делать это по закону. Пациенты, получающие лечение опиоидными агонистами, должны легко опознаваться лечащим персоналом.	
Фармацевтическая документация	Необходимо установить документально оформленные процедуры, гарантирующие безопасные и законные закупки, хранение, отпуск и дозировку лекарственных средств, в частности, метадона и бупренорфина.	
	Минимальные	**Передовая практика**

Рекомендации в отношении программ лечения		
Клиническое руководство	У лечащего персонала должно быть под рукой клиническое руководство по лечению опиоидной зависимости.	Клиническое руководство должно быть подробным, всеобъемлющим, основанным на фактических данных, оно должно быть разработано на уровне страны или на более низком уровне, чтобы в нем отражались местные законодательные акты, стратегии и условия.
Тактика дозировки при поддерживающем лечении опиоидными агонистами	Для достижения максимальной безопасности и эффективности программ поддерживающего лечения опиоидными агонистами стратегии и правила должны поощрять гибкость в структурах дозировки, предусматривая низкие начальные дозы и высокие поддерживающие дозы, и не устанавливая ограничений на уровни доз и продолжительность лечения.	
Услуги по детоксикации		Услуги по ведению синдрома отмены опиоидов должны строиться таким образом, чтобы ведение синдрома отмены не было изолированной услугой, а было бы составной частью вариантов текущего лечения.
Дозы препарата для приема на дому		Назначение доз для приема на дому можно рекомендовать в тех случаях, когда у пациента стабильная ситуация по дозе и социальному статусу и низкий риск утечки лекарственного средства для использования в незаконных целях.
Недобровольная выписка		Недобровольная выписка из программы лечения оправдана необходимостью обеспечения безопасности персонала и других пациентов, однако одно лишь несоблюдение правил программы обычно не должно служить основанием для недобровольного исключения. Перед недобровольной выпиской необходимо принять все разумные меры к улучшению ситуации, включая переоценку применяемого метода лечения.
Оценка состояния и выбор лечения	включающая в себя: историю болезни (опыт предыдущего лечения, описание клинического случая и психиатрический анамнез, условия жизни, юридические вопросы, вопросы трудовой деятельности, социальные и культурные факторы, которые могут влиять на употребление ПАВ), данные клинического обследования (оценку интоксикации/синдрома отмены, следы инъекций) и, если необходимо, исследования (такие как исследования на наличие наркотиков в моче, на ВИЧ, гепатит С, гепатит В, ТБ, функции печении). Должна быть обеспечена возможность тестирования на наличие наркотиков в моче при проведении первоначальной оценки состояния пациента, когда невозможно другими способами проверить недавнюю историю употребления опиоидов (например, фактическими данными о состоянии отмены опиоидов или интоксикации).	оценке потребностей в лечении, адекватности лечения этим потребностям (оценка адекватности должна быть основана на фактических данных), согласии пациента и доступности лечения. Одним из элементов первоначальной оценки должно быть обследование с целью выявления коморбидных психиатрических и соматических расстройств. В рамках индивидуальной оценки состояния пациента должно быть доступно добровольное обследование на ВИЧ и наиболее распространенные инфекционные заболевания, сопровождаемое консультированием до и после обследования. В идеале все пациенты при проведении первоначальной оценки должны обследоваться на предмет недавнего употребления наркотических средств. Планы лечения должны быть рассчитаны на длительную перспективу. Ведение синдрома отмены опиоидов должно планироваться в сочетании с текущим лечением.

Рекомендации в отношении программ лечения		
Спектр предоставляемых услуг	Основные варианты фармакологического лечения должны включать поддерживающее лечение опиоидными агонистами и услуги по ведению отмены опиоидов. Для лечения передозировки опиоидов должно быть обеспечено наличие налоксона.	Варианты фармакологического лечения должны включать использование как метадона, так и бупренорфина для поддерживающего лечения опиоидными агонистами и ведения отмены опиоидов, агонистов альфа-2-адреностимулирующего действия для купирования синдрома отмены опиоидов, налтрексона для предупреждения рецидивов и налоксона для лечения последствий передозировки.
Доступность психосоциальной поддержки	Всем пациентам с опиоидной зависимостью наряду с фармакологическим лечением должна быть доступна психосоциальная поддержка. Как минимум это должно включать оценку психосоциальных потребностей, доброжелательное консультирование и связи с существующими службами помощи семье и местными социальными службами.	Должна быть обеспечена доступность разнообразных структурированных психосоциальных вмешательств, соответствующих потребностям пациентов. Такие вмешательства могут включать (но не ограничиваться ими) различные формы консультирования и психотерапии и помощи в удовлетворении социальных потребностей, таких как предоставление жилья, работы, образования, социальных пособий и решение правовых проблем. Пациентам с коморбидными психическими расстройствами должно быть обеспечено психосоциальное воздействие и психиатрическое лечение на месте.
Доступность лечения по поводу коморбидных состояний	Должны быть обеспечены связи со службами лечения ВИЧ, гепатита и ТБ (там, где они есть).	В тех случаях, когда имеется значительное число пациентов с опиоидной зависимостью, имеющих либо ВИЧ, либо гепатит или ТБ, лечение опиоидной зависимости должно быть интегрировано в медицинские службы, занимающиеся лечением этих состояний. Пациентам с опиоидной зависимостью, имеющим ТБ, гепатит или ВИЧ, опиоидные агонисты должны вводиться в сочетании с лечением по поводу этих заболеваний; нет никакой необходимости ждать наступления абстиненции от опиоидов, чтобы начинать противотуберкулезное лечение, лечение гепатита или антиретровирусную терапию. Пациентам с опиоидной зависимостью, имеющим ТБ, гепатит или ВИЧ, должен быть обеспечен справедливый доступ к лечению ТБ, гепатита или ВИЧ и опиоидной зависимости.
Доступность вакцины против гепатита B		Лечебные службы должны предлагать всем пациентам с опиоидной зависимостью пройти вакцинацию против гепатита B.
Оценка результатов лечения	Должна существовать система мониторинга безопасности услуги по лечению, включая степень утечки лекарственных средств для использования не по назначению.	Должна проводиться периодическая или постоянная оценка как процесса предоставляемого лечения, так и его исходов.

Рекомендации в отношении лечения отдельного пациента			
		Категоричность рекомендации	**Качество фактических данных**
Выбор лечения	Для фармакологического лечения опиоидной зависимости клиницисты должны предлагать лечение синдрома отмены опиоидов, поддерживающее лечение опиоидными агонистами и лечение опиоидными антагонистами (налтрексоном), но большинству пациентов следует рекомендовать принять поддерживающее лечение опиоидными агонистами.	Высокая	От низкого до среднего
	Для пациентов с опиоидной зависимостью, не начинающих поддерживающего лечения опиоидными агонистами, после окончания синдрома отмены опиоидов следует подумать о фармакотерапии антагонистами с использованием налтрексона.	Стандартная	Низкое
Поддерживающее лечение опиоидными агонистами	Для прохождения поддерживающего лечения опиоидными агонистами большинству пациентов следует рекомендовать принимать метадон в адекватных дозах как более предпочтительный препарат, чем бупренорфин.	Высокая	Высокое
	Во время первичного назначения метадона первоначальная суточная доза должна зависеть от уровня нейроадаптации; обычно она не должна превышать 20 мг и ни в коем случае не быть более 30 мг.	Высокая	Очень низкое
	В среднем поддерживающие дозы метадона должны быть в пределах 60-120 мг в сутки.	Высокая	Низкое
	Средние поддерживающие дозы бупренорфина должны быть не менее 8 мг в сутки.	Стандартная	Очень низкое
	На начальных стадиях лечения введение доз метадона и бупренорфина должно осуществляться под непосредственным врачебным наблюдением.	Высокая	Очень низкое
	Дозы лекарственного средства для приема на дому можно давать пациентам в тех случаях, когда считается, что выгоды от уменьшения частоты посещения клиники перевешивают риск утечки этого средства для использования не по назначению, при условии регулярного пересмотра этого режима.	Стандартная	Очень низкое
	В сочетании с фармакологическим лечением опиоидной зависимости следует в порядке общей практики предлагать психосоциальную поддержку.	Высокая	Высокое
Ведение отмены опиоидов	Для ведения отмены опиоидов следует, как правило, использовать постепенно уменьшающиеся дозы опиоидных агонистов, хотя можно использовать и агонисты альфа-2- адреностимулирующего действия.	Стандартная	Среднее
	Лечащему персоналу при ведении отмены опиоидов не следует в порядке общей практики применять комбинацию опиоидных антагонистов и минимальных седативных средств.	Стандартная	Очень низкое
	Лечащему персоналу при ведении отмены опиоидов не следует применять комбинацию опиоидных антагонистов и сильнодействующих седативных средств.	Высокая	Низкое
	В сочетании с фармакологическим лечением опиоидной зависимости следует в порядке общей практики предлагать психосоциальные услуги.	Стандартная	Среднее
Беременность	Поддерживающее лечение опиоидными агонистами следует применять при лечении опиоидной зависимости во время беременности.	Высокая	Очень низкое
	Поддерживающее лечение метадоном должно быть более предпочтительным вариантом лечения опиоидной зависимости во время беременности, нежели лечение бупренорфином; хотя в отношении безопасности бупренорфина имеется меньше фактических данных, его также можно предлагать для лечения.	Стандартная	Очень низкое

1 Сфера применения и предназначение

Данное руководство было разработано во исполнение резолюции Экономического и социального совета Организации Объединенных Наций (ЭКОСОС) "Руководящие принципы медикаментозного лечения лиц с опиоидной зависимостью, дополняемого психосоциальной помощью". В этой резолюции Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) во взаимодействии с Управлением Организации Объединенных Наций по наркотикам и преступности (ЮНОДК) предлагалось "разработать и опубликовать минимальные требования и международные руководящие принципы медикаментозного лечения лиц с опиоидной зависимостью, дополняемого психосоциальной помощью, с учетом региональных инициатив в этой области в целях оказания помощи заинтересованным государствам-членам."[1]

Это руководство предназначено для тех, кто участвует в осуществлении фармакологического лечения опиоидной зависимости с психосоциальным сопровождением на любом уровне. В главе 2 поясняется, как были сформулированы содержащиеся в руководстве руководящие принципы, а в главе 3 содержится справочная информация об опиоидной зависимости. Главы 4-6 предназначены соответственно для трех широких категорий, на которых и рассчитан настоящий документ:

- руководители высшего звена и администраторы, которые принимают решения, касающиеся наличия лекарственных средств и структуры и финансирования служб на уровне страны или территориально-административных регионов здравоохранения;
- руководители среднего звена и главные врачи, отвечающие за организацию специальных медико-санитарных служб и за оказание этими службами клинической помощи;
- медицинские работники, осуществляющие лечение больных в системе медико-санитарной помощи.
- Возможно, этим документом пожелают воспользоваться при разработке руководств, адаптированных к местным условиям, сотрудники общенациональных и региональных программ и группы разработчиков руководств по лечению.
- Вопросы клинического характера, рассматриваемые в настоящем руководстве, прорабатывались в процессе консультаций с клиницистами и учеными из разных стран, которые принимают участие в лечении опиоидной зависимости. Рассмотренные в руководстве вопросы можно конспективно изложить следующим образом:
- Какие лекарственные средства следует использовать для лечения опиоидной зависимости и синдрома отмены опиоидов? С этим вопросом связаны следующие дополнительные вопросы:
  - Следует ли отдавать предпочтение поддерживающему лечению опиоидными агонистами, детоксикации или лечению антагонистами?
  - Какие лекарственные средства следует применять при каждом подходе?
  - Как следует вводить лекарственные средства (оптимальная доза, уровень надзора за приемом доз и т.д.)?
- Каков должен быть уровень и тип психосоциального сопровождения, обеспечиваемого пациентам с опиоидной зависимостью?
- Какое особое лечение должно предлагаться особым группам (например, лицам с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) или беременным женщинам)?
- Каковы минимальные стандарты предоставления лечения опиоидной зависимости?

Содержащиеся в руководстве рекомендации действуют на трех уровнях:

- системы лечения на уровне страны и на уровне территориально-административных образований в стране (политика, законодательство, финансирование, региональное и общегосударственное планирование) (см. главу 4);
- программы лечения (метод организации и предоставления помощи) (см. главу 5);
- лечение отдельного пациента (см. главу 6).

В основу рекомендаций, предлагаемых на уровне лечения отдельного пациента, положены систематические обзоры клинических испытаний, конспективно представленные в Приложении 1. В качестве основы для рекомендаций на двух других уровнях использовался широкий спектр фактических данных, в том числе экстраполяция данных клинических испытаний, выполненная экспертами, входящими в группу по разработке руководства, данные эпидемиологических исследований и принципы врачебной этики.

В настоящем руководстве рассматриваются такие лекарственные средства, как метадон, бупренорфин, налтрексон и агонисты альфа-2-адреностимулирующего действия (клонидин, лофексидин и гуанфацин). Хотя в лечении опиоидной зависимости обнадеживающие результаты показывают и другие лекарственные средства, они не были включены в настоящее руководство ввиду того, что для полного анализа их эффективности недостаточно фактических данных, поэтому их включение в этот документ значительно повысило бы сложность руководства. Краткое описание фармакологии этих лекарственных средств приводится в Приложении 4.

Целями настоящего руководства являются:

- уменьшение глобальных препятствий на пути эффективного лечения опиоидной зависимости;
- содействие разработке стратегий лечения опиоидной зависимости на основе фактических данных и этических принципов;
- содействие повышению качества фармакологического лечения опиоидной зависимости;
- облегчение реализации действенных стратегий и программ лечения опиоидной зависимости.

Настоящее руководство не является:

- всеобъемлющим справочником по опиоидной зависимости или ее лечению;
- документом, подменяющим клиническую оценку;
- описанием местных норм и правил предоставления лечения опиоидной зависимости.

Данное руководство охватывает не только опиоидную зависимость, но и лечение передозировки опиоидов и синдрома отмены опиоидов.

2 Метод формулирования рекомендаций

"*Руководство ВОЗ по фармакологическому лечению опиоидной зависимости с психосоциальным сопровождением*" было разработано в соответствии с положениями изданного ВОЗ "Guidelines for WHO Guidelines" ["*Руководства по разработке руководств ВОЗ*"] (2003)[12][2], которое в необходимых случаях модифицировалось для того, чтобы дать рекомендации:

- в отношении многих сложных клинических вопросов, для ответа на которые недостает фактических данных
- даже в отсутствие фактических данных высокого качества.

В 2005 г., а затем вновь в 2006 и 2007 гг. созывалась группа технических экспертов – ученых из разных стран, обладающих знаниями и опытом в области опиоидной зависимости и в разработке клинических руководств. Члены этой группы перечислены в разделе "Выражение благодарности". На своем первом совещании группа определила ключевые вопросы, которые должны быть рассмотрены в руководстве. По каждому ключевому клиническому вопросу был проведен поиск литературы с целью выявления последних систематических обзоров по данной теме. В тех случаях, когда существовал Кокрановский обзор , ему отдавалось предпочтение в использовании перед другими обзорами. В тех же случаях, когда подходящих систематических обзоров не было, такой обзор проводился группой экспертов.

На своем совещании в 2006 г. группа оценила собранные фактические данные и сформулировала рекомендации. Качество фактических данных оценивалось по методике, описанной рабочей группой GRADE[13]. Эта методика предполагает оценку качества фактических данных по тому или иному вопросу с учетом значимости эффекта, значения имеющихся данных для поставленного клинического вопроса, размера выборки в соответствующих испытаниях, методики проведения испытаний и постоянства полученных результатов. В самом начале этого процесса было проведено ранжирование каждого исхода медико-санитарного вмешательства по его важности с присвоением от одного до девяти баллов. В системе GRADE приняты следующие оценки в баллах для ранжирования исходов по важности:

- 7-9 баллов для критических исходов медико-санитарных вмешательств;
- 4-6 баллов для исходов, которые считаются важными, но не критическими для принятия решения; их следует использовать в суждениях о компромиссных предложениях и о рекомендациях, но не в суждениях об общем качестве фактических данных во всем спектре критических исходов;
- исходы, получающие 1-3 балла, обычно убираются из профиля качества фактических данных и не принимаются во внимание в суждениях об общем качестве фактических данных, о компромиссных предложениях или о рекомендациях.

В некоторых случаях проводились дополнительные метаанализы по данным из систематических обзоров:

- чтобы исключить нерандомизированные контролируемые испытания (не-РКИ) (в тех случаях, когда Кокрановские обзоры включали нерандомизированные испытания);
- для изменения значения некоторых исходов на противоположное и сохранения таким образом постоянства исходов (например, использование "выбытия из процесса лечения" в качестве основной меры исхода с точки зрения удержания в процессе лечения, вместо "остается в процессе лечения");
- для изменения на противоположный порядка сравнений, когда в этом возникала необходимость (например, метадон в сравнении с бупренорфином, а не бупренорфин в сравнении с метадоном);
- для изучения представляющего интерес дополнительного исхода (например, добавление сероконверсии в качестве меры исхода в обзоре лечения опиоидными агонистами и ВИЧ).

В системе GRADE качество фактических данных классифицируется как "высокое", "среднее", "низкое" и "очень низкое". Определения этим категориям даются следующие:

- *Высокое* – очень маловероятно, что дальнейшие исследования изменят доверие к оценке эффекта.
- *Среднее* – вероятно, что дальнейшие исследования окажут важное влияние на доверие к оценке эффекта и могут привести к изменению оценки.
- *Низкое* – очень вероятно, что дальнейшие исследования окажут важное влияние на доверие к оценке эффекта, и вероятно, что они изменят оценку.

2 http://www.cochrane.org/

- Очень низкое – любая оценка эффекта является очень неопределенной.

Полученные в результате профили качества фактических данных приведены в Приложении 1.

Для того, чтобы выработать ряд рекомендаций, технические эксперты изучили фактические данных этих обзоров и метаанализов, приняв во внимание фактические данные из других источников, технические соображения, значение этих рекомендаций с точки зрения потребностей в ресурсах и риски и выгоды различных альтернатив.

Категоричность каждой рекомендации основывается на таких соображениях, как действенность данного вмешательства, убедительность фактических данных, значение для потребностей в ресурсах, соотношение выгод и вреда, а также на учете значения рекомендации с точки зрения этики. В соответствии с системой GRADE, рекомендации по своей категоричности разделены на две группы, которые в документе называются рекомендациями "высокой" и "стандартной" степени категоричности.

Рекомендации высокой степени категоричности можно трактовать следующим образом:
- Данное вмешательство должно получать большинство людей, исходя из допущения о том, что они были проинформированы о его выгодах, вредных эффектах и связанном с ним бремени и понимают эти выгоды, эффекты и бремя.
- Большинство людей с одобрением воспримет рекомендованный образ действий и лишь небольшая часть людей не одобрит его.
- Рекомендация может однозначно использоваться при формировании политики.

"Стандартные" рекомендации можно трактовать следующим образом:
- Большинство людей положительно воспримет рекомендованный образ действий, но существенная часть людей не одобрит его.
- Ценности и предпочтения различаются в широких пределах;
- Для формирования политики потребуются широкие дебаты и участие многих заинтересованных сторон.

Некоторые рекомендации не включают указания на их категоричность: это означает, что такая рекомендация не классифицировалась.

В июле 2007 г. проект руководства был разослан для комментариев некоторым организациям, департаментам и региональным бюро ВОЗ и сотрудничающим центрам ВОЗ. По запросу его также предоставляли отдельным лицам. Этот проект с полученными замечаниями и предложениями был рассмотрен на третьем совещании в сентябре 2007 г.

Учитывая темпы научных исследований в данной области, множество альтернативных тактик лечения, которые не были рассмотрены в этом проекте, а также относительно узкий круг публикаций по практическому опыту, накопленному на сегодняшний день в странах с меньшей обеспеченностью ресурсами, данное руководство, по всей вероятности, в ближайшем будущем потребует обновления. Поэтому ожидается, что данные рекомендации будут оставаться в силе лишь в течение ближайших трех лет.

Ответственность за обновление этого руководства возьмет на себя Департамент психического здоровья и токсикомании ВОЗ.

В основу рекомендаций на уровне политики и программ положены фактические данные из процесса GRADE, а также другие фактические данные, не входившие в систематические обзоры, в том числе заключения членов технической группы. Поэтому таблиц GRADE, которые соответствовали бы приведенным в этих разделах рекомендациям, нет.

2.1 Общепринятые правила представления данных клинических испытаний

В данном руководстве в обобщенном виде приводятся данные клинических испытаний. При сравнении исходов, классифицируемых как категориальные переменные (например, смертность, удержание в процессе лечения или воздержание от употребления опиоидов), используется относительный риск (ОР). Относительный риск есть отношение вероятности определенного исхода в популяции, подверженной

воздействию определенной меры вмешательства или фактора риска, к вероятности того, что этот исход наступит без подверженности воздействию этого фактора риска или меры вмешательства. Например, если бы в РКИ группа потребителей героина, принимающих метадон, сравнивалась с группой, которой назначена детоксикация, и было бы установлено, что у принимающих метадон относительный риск употребления героина составляет 0,32, это означало бы, что в среднем у лиц с опиоидной зависимостью вероятность употребления героина при лечении метадоном составляет примерно одну треть от вероятности употребления героина в том случае, если бы они проходили опиоидную детоксикацию.

В отношении непрерывных переменных (таких как степень тяжести синдрома отмены опиоидов или число положительных тестов на наличие опиоидов в моче у каждого участника исследования) при метаанализе используется стандартизированная средняя разность (ССР) или средневзвешенная разность. Стандартизированная средняя разность, используемая для несравнимых шкал, представляет собой разность между двумя средними величинами, поделенная на оценочное значение стандартного отклонения внутри группы. Средневзвешенная разность используется для сравнимых шкал.

95%-й доверительный интервал (ДИ) для относительного риска или средней разности выражает диапазон, в котором очень высока вероятность (т.е. в 19 случаях из 20) того, что он содержит истинный относительный риск или истинную среднюю разность на основании имеющихся данных. Например, 95%-й доверительный интервал для относительного риска смерти в период катамнестического наблюдения при случайном распределении в группу метадона по сравнению с распределением в группу детоксикации составляет от 0,29 до 0,48; это значит, что существует 95-процентная вероятность того, что истинный относительный риск

находится в этом диапазоне.

3 Общие сведения

3.1 Опиоидная зависимость

Опиоидная зависимость характеризуется комплексом когнитивных, поведенческих и физиологических признаков. В "Международной статистической классификации болезней, 10-й пересмотр" (МКБ-10)[14] выделяется шесть таких признаков:

- сильное желание принимать опиоиды или компульсивное влечение к ним;
- нарушенный контроль над употреблением опиоидов;
- физиологическое состояние отмены;
- толерантность;
- прогрессирующее игнорирование альтернативных удовольствий или интересов вследствие употребления опиоидов;
- настойчивое продолжение употребления опиоидов, несмотря на очевидные свидетельства явно вредных последствий.

В МКБ-10 опиоидная зависимость определяется как "присутствие трех или более [из этих признаков] одновременно в любой момент времени в течение предыдущего года" (более подробно см. Приложение 3).

Опиоидная зависимость не возникает, если не было некоторого периода регулярного употребления, хотя для формирования зависимости одного только регулярного употребления недостаточно.

3.2 Нейробиологические аспекты опиоидной зависимости

Неоднократное употребление опиоидов вызывает серию нейроадаптивных изменений в различных нейронных контурах головного мозга, которые участвуют в мотивации, памяти, контроле поведения и растормаживании. Результатом этих изменений является повышение и сохранение в течение длительного времени ценности вознаграждения, ассоциирующего с употреблением опиоидов и с раздражителями из окружающей среды, в свою очередь ассоциирующими с таким употреблением, а также снижение ценности вознаграждения, ассоциирующего с естественными подкрепляющими стимулами, которые встречаются в событиях повседневной жизни[15].

В последние десятилетия существенно улучшилось наше понимание нейробиологических аспектов зависимости от ПАВ[9]. Теперь мы знаем, что некоторые участки головного мозга играют важную роль в регуляции доставляющего удовольствие поведения и что нейронные каналы, ведущие к этим участкам и от них, образуют так называемые "контуры вознаграждения". Они расположены в мезокортиколимбических дофаминовых системах, берущих начало в вентральной тегментальной области и выступающих в нуклеус аккумбенс, миндалину и область префронтальной коры[16].

В 70-е и 80-е годы прошлого столетия стало известно о существовании многочисленных опиоидных рецепторов, а дальнейшие фармакологические исследования позволили классифицировать центры связывания опиоидов на три класса рецепторов, которые называются мю-, дельта- и каппа-рецепторами[17,18]. С тех пор наше понимание углубилось еще больше, и сегодня мы знаем, что опиоидные рецепторы относятся к семейству рецепторов, связанных с G-белками, и что каждый класс рецепторов содержит несколько подтипов[19].

Обезболивающий, эйфорический и седативный эффекты опиоидов опосредуются главным образом мю-рецептором. Опиоиды индуцируют выделение дофамина опосредованно, путем уменьшения ингибирования гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) через мю-рецепторы в вентральной тегментальной области[20,21,22]. Они также вызывают выделение дофамина и непосредственно, взаимодействуя с опиоидными рецепторами в нуклеус аккумбенс[23,24].

Влияние хронической подверженности воздействию опиоидов на уровни опиоидных рецепторов у людей пока изучено недостаточно. Развитие толерантности происходит посредством многих механизмов, включая острую десенсибилизацию опиоидных рецепторов (наступающую в считанные минуты после употребления опиоидов и исчезающую через несколько часов после употребления) и долговременную десенсибилизацию опиоидных рецепторов (сохраняющуюся в течение нескольких дней после удаления опиоидных агонистов из организма). Происходят также изменения в числе опиоидных рецепторов[25] и имеет место компенсаторная повышающая регуляция ферментов, вырабатывающих циклический аденозинмонофосфат

(цАМФ). Когда употребление опиоида прекращается, каскад цАМФ приобретает повышенную активность, что вызывает "норадренергический шторм", клинически проявляющийся в виде синдрома отмены опиоидов, что может вызвать побуждение к восстановлению употребления психоактивного вещества. Крайне дисфорический синдром отмены характеризуется слезотечением, ринореей, зевотой, потливостью, возбужденным состоянием, раздражительностью, дрожью, тошнотой, рвотой, поносом, повышенным кровяным давлением, ознобом, судорогами и мышечной болью; синдром может длиться семь дней и даже дольше.

В результате неоднократного употребления опиоидов могут наступить долговременные изменения в нейронных контурах, аналогичные изменениям, которые наблюдаются в учении и памяти. Этот эффект создает повышенный риск рецидива употребления опиоидов даже после продолжительных периодов абстиненции[26].

3.3 Эпидемиология незаконного употребления опиоидов и опиоидной зависимости

Опиоидная зависимость – это мировая проблема здравоохранения, создающая тяжелейшие последствия для экономики, личности и общественного здравоохранения. Согласно оценок, в мире насчитывается 15,6 миллионов незаконных потребителей опиоидов, из которых 11 миллионов употребляют героин[2]. Опиоиды являются главными наркотическими средствами - предметами злоупотребления в Азии, Европе и в значительной части Океании, и имеются оценки, согласно которым в глобальном масштабе потребление опиоидного класса наркотических средств растет[2].

3.4 Формы вреда, связанного с употреблением опиоидов

Существует самая непосредственная связь между потреблением инъекционных наркотических средств и ВИЧ-инфекцией: на долю потребителей инъекционных наркотиков приходится 30% случаев ВИЧ-инфекции вне стран Африки, расположенных к югу от Сахары, и до 80% случаев в некоторых странах Восточной Европы и Центральной Азии[5]. Попав в среду потребителей наркотиков, ВИЧ может распространяться очень быстро, и теперь в странах Африки к югу от Сахары наблюдается новая эпидемия ВИЧ-инфекции, обусловленная внутривенным введением наркотиков[2]. Несмотря на это, охват мерами, направленными на предупреждение распространения ВИЧ-инфекции среди ПИН, включая поддерживающее лечение опиоидными агонистами, составляет во всем мире менее 5%[27].

Небезопасные способы инъекции, связанные с потреблением инъекционных наркотиков, также вызвали глобальную эпидемию гепатита С. По имеющимся оценкам, гепатитом С инфицировано 130 миллионов человек, и каждый год появляется 3-4 миллиона вновь инфицированных[28]. Небезопасные способы инъекции представляют собой главный путь передачи гепатита: ими обусловлено около 90% новых случаев инфицирования вирусом гепатита С.

Установлено, что в странах с низкой распространенностью ВИЧ-инфекции среди лиц с опиоидной зависимостью смертность составляет 2-4% в год, что в 13 раз выше, чем среди их сверстников[29]. Эта повышенная смертность вызвана в первую очередь передозировками, насилием, суицидом, а также причинами, связанными с курением и употреблением алкоголя[30, 31, 32]. В странах с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции значительный вклад в смертность вносит также синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД) [33].

Опиоидная зависимость сама по себе ассоциирует со значительным ухудшением качества жизни, так как содержательные занятия вытесняются временем препровождением в состоянии интоксикации или поиска опиоидов[34]. Помимо соматической коморбидности, ассоциирующей с потреблением инъекционных наркотиков и насилием, для потребителей незаконных опиоидов характерны высокие показатели коморбидности психиатрической, в частности, депрессии и посттравматического стрессового расстройства[35].

3.5 Экономические последствия употребления опиоидов

Опиоидная зависимость накладывает на общество значительное экономическое бремя, причем не только с точки зрения издержек по оказанию медико-санитарной помощи, непосредственно относимых на

ее счет (например, услуги по лечению и профилактике и другое пользование медико-санитарной помощью), но и с точки зрения ее воздействия на бюджет других секторов (прежде всего бюджет служб социального обеспечения и уголовного правосудия). Опиоидная зависимость также влияет на производительность труда, являясь одной из причин отсутствия работы, невыходов на работу и преждевременной смертности.

В исследованиях, проведенных в промышленно развитых странах, была сделана попытка определить экономическую стоимость совокупного воздействия этих последствий, и было установлено, что она составляет от 0,2 до 2% валового внутреннего продукта (ВВП) страны[36, 37, 38].

3.6 Естественный ход развития опиоидной зависимости

Когортными исследованиями зависимых потребителей незаконных опиоидов установлено, что, хотя в катамнезе значительная их часть от употребления опиоидов воздерживается (10-40%), большинство продолжает употреблять незаконные опиоиды[39, 40, 41, 42]. Одним из факторов, ассоциирующих с избавлением от опиоидной зависимости, является контакт с лечением; к числу других факторов относятся личная мотивация, религия, духовность, семья и работа[41].

3.7 Опиоидная зависимость как патологическое состояние

В прошлом опиоидную зависимость часто рассматривали как нарушение силы воли, как нечто, характеризующее человека с отрицательной стороны. Однако благодаря достигнутому в последнее время прогрессу в понимании биологического механизма, лежащего в основе зависимости и ее последствий, сегодня повсеместно признается, что, независимо от причин употребления опиоидов, неврологические изменения, происходящие при опиоидной зависимости, представляют собой расстройство функции головного мозга. Поэтому опиоидную зависимость можно считать патологическим состоянием, обусловленным сложными социологическими и личностными детерминантами. Опиоидная зависимость характеризуется рядом симптомов, которые имеют долговременные прогностические последствия и для лечения которых сегодня имеются разные варианты [9].

3.8 Лечение опиоидной зависимости

Лечение опиоидной зависимости – это совокупность фармакологических и психосоциальных вмешательств, направленных на:

- уменьшение или прекращение употребления опиоидов;
- предупреждение в будущем вреда, связанного с употреблением опиоидов;
- улучшение качества жизни и благополучия пациента, зависимого от опиоидов.

Лечение опиоидной зависимости может служить нескольким целям. Кроме того, что оно ведет к снижению употребления наркотических средств, оно может помочь потребителю наркотиков увидеть свои проблемы под другим углом зрения, повысить свою самодостаточность, дать человеку силы и возможности для того, чтобы искать и добиваться перемен в своей жизни; оно может вселить в него самоуважение и надежду. В то же время лечение может открыть доступ к помощи по поводу соматических расстройств и к психиатрической помощи и социальной поддержке и удовлетворить потребности не только самого пациента, но и его семьи.

В большинстве случаев лечение потребуется в течение долгого времени, а может быть и в течение всей жизни. В таких случаях цель служб, предоставляющих лечение, заключается не только в том, чтобы снизить или прекратить употребление опиоидов, но и улучшить здоровье и социальное функционирование и помочь пациентам избежать некоторых наиболее тяжелых последствий употребления наркотиков. Такое длительное лечение – обычное дело в случае многих соматических расстройств – должно рассматриваться не как неудача или безуспешность лечения, а как экономически оправданный способ продления жизни и улучшения ее качества, поддержания естественного и длительного процесса изменения и выздоровления.

В широком плане существует два фармакологических подхода к лечению опиоидной зависимости – на основе отмены опиоидов и на основе поддерживающего введения агонистов.

3.8.1 ВЕДЕНИЕ ОТМЕНЫ ОПИОИДОВ

Ведение отмены опиоидов фармакологическими средствами обычно осуществляется одним из следующих методов:

- постепенное прекращение опиоидного агониста (т.е. метадона);
- кратковременное применение частичного агониста (т.е. бупренорфина);
- резкое прекращение потребления опиоидов и применение агонистов альфа-2-адреностимулирующего действия для купирования абстинентных симптомов

На практике большинство пациентов возвращается к употреблению опиоидов в течение шести месяцев после начала отмены опиоидов[43, 44]; это значит, что не следует рекламировать единственный эпизод детоксикации как эффективный способ лечения.

3.8.2 ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЕ ЛЕЧЕНИЕ АГОНИСТАМИ

Поддерживающее лечение обычно состоит из ежедневного введения какого-либо опиоидного агониста (например, метадона) или частичного агониста (например, бупренорфина). Достигаемый в результате стабильный уровень опиоидного эффекта не ощущается зависимым пользователем ни как интоксикация, ни как синдром отмены, а скорее как "нормальное" состояние. Цели поддерживающего лечения агонистами включают:

- уменьшение или прекращение незаконного потребления опиоидов;
- уменьшение или прекращение инъекционного потребления и связанного с ним риска передачи гемотрансмиссивных вирусов;
- снижение риска передозировки;
- снижение криминальной активности;
- улучшение психического и соматического здоровья.

На практике большинство пациентов, которые начинают лечение опиоидными агонистами, прекращают употреблять героин или употребляют его нечасто, и лишь 20-30% сообщают о продолжении регулярного употребления героина[43, 45].Однако после прекращения поддерживающего лечения агонистами часто происходит возврат к употреблению героина[46, 47, 48], и все еще мало исследований для изучения вопроса о том, когда, у кого и как прекращать поддерживающее лечение опиоидными агонистами.

3.8.3 ПСИХОСОЦИАЛЬНАЯ ПОМОЩЬ

Психосоциальная помощь при лечении опиоидной зависимости обозначает то множество способов, которыми профессиональные работники и просто члены общества могут поддерживать психическое здоровье и социальную среду потребителя опиоидов, помогать улучшению как качества, так и продолжительности жизни. Помощь может охватывать широкий спектр услуг – от простых (например, предоставление пищи и крыши над головой) до сложных (например, структурированная психотерапия). Эта тема рассматривается в главе 6.

4 Руководство для систем здравоохранения на уровне страны и на местном уровне

В Уставе ВОЗ[49] здоровье определяется как "состояние полного физического, душевного и социального благополучия, а не только отсутствие болезни или физических дефектов". Далее в нем указывается, что обладание наивысшим достижимым уровнем здоровья является одним из основных прав человека без различия расы, религии, политических убеждений, экономического или социального положения. Устав также гласит, что здоровье всех народов является основным фактором достижения мира и безопасности и зависит от самого полного сотрудничества отдельных лиц и государств. Аналогичным образом, в Оттавской хартии[50] подчеркивается связь между политикой здравоохранения и более широкой социальной политикой и на первый план выдвигается важность действий на уровне систем здравоохранения.

В данном руководстве содержатся два уровня рекомендаций для действий на уровне систем здравоохранения – "минимальный" и "оптимальный". Рекомендации с пометой "минимальные" предлагаются для принятия во всех учреждениях и организациях в качестве минимального стандарта, их следует считать минимальными требованиями предоставления лечения опиоидной зависимости. Рекомендации с пометой "оптимальные" представляют собой методы и подходы передовой практики для достижения максимальной пользы для общественного здравоохранения при осуществлении лечения опиоидной зависимости.

4.1 Международные нормы и правила

Страны действуют в рамках международной системы норм и правил, а метадон и бупренорфин являются лекарственными средствами, подпадающими под международный контроль. В Единой конвенции о наркотических средствах 1961 года (с поправками, внесенными в нее в соответствии с Протоколом 1972 года) и Конвенции о психотропных веществах 1971 года сформулированы конкретные требования контроля за этими веществами (более подробно требования, изложенные в этих конвенциях, раскрываются в Приложении 7). В конвенциях также содержится требование сделать лечение доступным для людей с зависимостью от наркотических средств или психотропных веществ. Две основные цели, поставленные в этих конвенциях, заключаются в том, чтобы сделать наркотические средства и психотропные вещества, включая опиоиды, доступными для медицинских и научных целей и предупредить их использование в других целях.

Ответственные органы должны ознакомиться с международными правовыми нормами и правилами закупки, распределения, хранения и назначения опиоидов. Если в стране нет принятых норм и правил, касающихся отпуска лекарственных средств для поддерживающего лечения агонистами и осуществления вмешательств, то их следует разработать в соответствии с этими конвенциями. Законы и правила должны разрешать отпуск метадона и бупренорфина по назначению врача – либо под наблюдением, либо как дозы для приема на дому – в доступных пунктах отпуска, в то же время препятствуя их переводу в незаконный оборот для использования в немедицинских целях.

Лица и организации, предоставляющие лечение, должны ознакомиться с общенациональными и местными требованиями и убедиться в том, что предоставляемое ими лечение согласуется с соответствующими законами и нормативами.

Международные соглашения, в которых изложены обязательства по защите прав человека, распространяются также и на лечение опиоидной зависимости (см. ниже раздел "Этические вопросы").

4.2 Опиоидная зависимость как медико-санитарная проблема

Зависимость от ПАВ сама по себе должна рассматриваться как медицинская проблема, а не юридическая. Учитывая множественность медицинских проблем, связанных с опиоидной зависимостью и характером фармакологического лечения, предоставление фармакологического лечения опиоидной зависимости должно быть первостепенной задачей здравоохранения. К этому призывает Единая конвенция о наркотических веществах 1961 года, в которой Сторонам предлагается уделять особое внимание профилактике и лечению злоупотреблений наркотическими веществами, а также принимать все практические меры к этому. В конвенции также предусматривается, что лечение может быть предоставлено как альтернатива осуждению в судебном порядке или наказанию (или как дополнение к ним) по

отношению к тем лицам с нарушениями, обусловленными употреблением ПАВ, которые совершили наказуемые преступления.

4.3 Государственная политика в отношении лечения

Когда в какой-либо стране создается система лечения, она должна планироваться как элемент общих ресурсов общества, выделяемых на решение медико-санитарных и социальных проблем (Комитет экспертов ВОЗ, 30-й доклад) [10, 50].

В политике должен быть намечен подход к профилактике и лечению опиоидной зависимости. Она должна опираться на эпидемиологические данные, данные об эффективности вмешательств, ресурсы страны и ценности общества.

Для планирования услуг по лечению и для анализа доступности услуг разным категориям населения большое значение имеет оценка потребности в лечении. Оценка числа людей с опиоидной зависимостью среди населения на основании обследований домашних хозяйств затрудняется из-за того, что эти люди недостачно представлены в крупномасштабных эпидемиологических обследованиях. Альтернативными методами, которые могут быть более эффективными, являются метод первичного и повторного сбора данных, обратная проекция и метод множителей[51]. ВОЗ создала методическое пособие о том, как оценивать число людей с опиоидной зависимостью[52].

Потребность в лечении также может быть оцененена с помощью систем, осуществляющих мониторинг лечения, включая спрос на первичное лечение. Однако некоторые группы населения могут быть недостаточно представлены в оценке лиц, обращающихся за лечением. Такие группы включают женщин, молодежь, беспризорных детей, беженцев, бедных, этнические меньшинства и религиозные группы.

Может быть полезен сбор данных о количестве пациентов, проходящих каждый тип лечения. Данные о числе пациентов, получающих поддерживающее лечение опиоидными агонистами, можно собирать в центрах по их лечению или аптеках, отпускающих метадон и бупренорфин, либо в реальном масштабе времени, либо периодически. Труднее собирать данные по числу людей, проходящих лечение по поводу синдрома отмены опиоидов. Для этого требуется координация данных от стационарных учреждений, амбулаторных специализированных служб и первичного звена медико-санитарной помощи. Относительно недорогой способ оценивания долгосрочных результатов – это связать протоколы данных с записями актов гражданского состояния (смертность).

Оценка потребностей является формальной систематической попыткой определить существенные расхождения между тем, какие услуги нужны, и тем, какие услуги предоставляются на данный момент. Оценка предполагает документирование существенных расхождений между достигаемыми сегодня и желаемыми результатами, а затем принятие решения о том, в каком порядке эти расхождения следует преодолевать.

При планировании и разработке фармакологического лечения людей с опиоидной зависимостью должны учитываться масштабы нынешних и возможных проблем общественного здравоохранения, связанных с опиоидной зависимостью, и достигнутый на сегодняшний день охват лечением.

> **Рекомендация** *(оптимальная)*
> Следует разработать документ с изложением стратегии, в котором сформулирована политика государства в отношении лечения опиоидной зависимости. Стратегия должна быть нацелена на достижение должный охват лечением, качество и безопасность лечения.

4.4 Вопросы этики

4.4.1 ОБЯЗАТЕЛЬНОЕ И ПРИНУДИТЕЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

В соответствии с принципом автономности, у пациентов должна быть свобода выбора – участвовать или не участвовать в лечении, при условии, что какой-либо другой этический принцип не окажется более важным, чем этот. Принцип автономности может быть отменен, например, когда человек является недееспособным из-за психического расстройства и не может больше заботиться о себе, или когда человек представляет опасность для других. На этот случай в большинстве стран имеется законодательство о психическом здоровье, которое при необходимости может быть применено к пациентам с опиоидной зависимостью. Однако в большинстве

случаев лица, утратившие контроль над употреблением опиоидов, не обязательно считаются утратившими способность позаботиться о себе в других ситуациях.

В ситуациях, когда лица с опиоидной зависимостью осуждены за преступления, связанные с употреблением ими опиоидов, им может быть предложено лечение опиоидной зависимости в качестве альтернативы уголовному наказанию. Такое лечение обычно не считается принудительным, если наказание за отказ от него или за неудачу лечения не будет более суровым, чем то уголовное наказание, вместо которого это лечение предлагается. Аналогичным образом, судопроизводство может быть приостановлено до окончания периода лечения, дабы можно было принять во внимание результаты лечения. Такие программы, в соответствии с которыми пациенты с опиоидной зависимостью выводятся из системы уголовного правосудия, также могут осуществляться при аресте или до суда. Иногда эти программы называют заменой уголовной ответственности альтернативными видами воздействия (английское слово "diversion", употребляемое для обозначения таких программ, не следует путать с этим же словом, которое в другом контексте используется в значении "перевод лекарственного средства в незаконный оборот"). Оценка программ замены уголовной ответственност показывает высокий процент успешного лечения и низкий процент рецидивизма[53, 54].

Рекомендация *(минимальная)*
Фармакологическое лечение с психосоциальным сопровождением не должно быть принудительным.

4.4.2 ЦЕНТРАЛИЗОВАННАЯ РЕГИСТРАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ

Пациентам должно быть обеспечено право на защиту частной жизни. При планировании систем централизованной регистрации пациентов необходимо учитывать соображения конфиденциальности. Централизованная регистрация имеет свои преимущества, а именно, она:

- не допускает получение пациентами метадона или бупренорфина из нескольких источников;
- может использоваться для ограничения доступа к другим контролируемым лекарственным средствам, использование которых требует централизованного разрешения (например, опиоиды);
- может обеспечивать получение более точных данных о численности лиц, получающих лечение, чем в ситуациях, когда централизованная регистрация не применяется.

Однако при этом централизованная регистрация может создавать предпосылки к нарушению права на защиту личной жизни, и это может отталкивать некоторых пациентов от начала лечения. Также она может способствовать задержке начала лечения.

Безопасное и эффективное лечение опиоидной зависимости может быть обеспечено и без централизованной регистрации. Учитывая возможность того, что подобная регистрация может нанести вред в случае нарушения права на защиту личной жизни, она должна применяться только в том случае, если государственные организации располагают эффективными системами защиты личной информации.

4.5 Финансирование

В каждой стране необходимо обеспечить финансирование таких подходов к лечению, которые признаны адекватными, и равный доступ к лечению. В целом, это означает обеспечение наличия и широкой доступности наиболее целесообразного лечения с точки зрения соотношения затрат и результатов.

На исходы лечения опиоидной зависимости влияет также стоимость лечения для пациентов. В случае, если стоимость чересчур высока, то лечение не будет доступным для малообеспеченных слоев населения. Многим пациентам с опиоидной зависимостью трудно оплачивать лечение и они не охвачены программами медицинского страхования. В тех случаях, когда пациенты должны оплачивать лечение, показатели удержания в лечении и исходы лечения хуже, чем в случаях, когда лечение предоставляется бесплатно[55]. Существенным отталкивающим фактором может быть даже небольшая стоимость лечения.

Механизмы расчета стоимости лечения могут приводить к непреднамеренным последствиям. Например, если более высокие дозы метадона и бупренорфина стоят дороже, чем небольшие дозы, пациенты могут выбирать

слишком малые дозы, что приведет к худшим исходам лечения. И наоборот, если пациенты платят одну и ту же цену независимо от дозы, они могут завышать свои реальные потребности и продавать излишек препарата, что в свою очередь может привести к нежеланию персонала повышать дозу лекарственных средств, когда пациенты будут просить об этом.

Значение имеет также стоимость отпуска лекарственного средства. Если пациенты будут вынуждены каждый раз при получении лекарственного средства платить фармацевту или клинике отпускной сбор, то они будут реже приходить за получением своего лекарства.

Хотя всех искаженных стимулов (то есть стимулов с непреднамеренными и нежелательными эффектами) избежать невозможно, минимизировать их можно, если сделать лечение и бесплатным и доступным.

Если в стране имеется государственная система медико-санитарной помощи со сплошным охватом, она должна включать в себя доступ к лечению опиоидной зависимости. Если в стране действует система страхования, она также должна включать в себя обеспечение доступа к лечению опиоидной зависимости и признавать, что во многих случаях потребуется долгосрочное лечение.

Еще одним аспектом финансирования лечения является устойчивость. Во многих случаях для того, чтобы начать лечение опиоидной зависимости, применяется "пилотное финансирование". Однако представляется неправильным использовать краткосрочное финансирование для долгосрочного поддерживающего лечения опиоидными агонистами, если у людей нет реальной перспективы доступа к продолжению фармакотерапии в конце пилотной стадии.

Очевидно, что создание и содержание служб по лечению опиоидной зависимости должно осуществляться в рамках более широкой системы финансирования и оказания услуг медико-санитарной помощи в данной стране. Поэтому для надлежащего планирования служб лечения опиоидной зависимости важно понимание того, как в стране осуществляется сбор и распределение средств на здравоохранение. Одним из наиболее важных потенциальных барьеров для лечения во многих странах с относительно низким уровнем обеспеченности ресурсами является опора на частные выплаты наличными деньгами из средств домашних хозяйств как на основной механизм оплаты медико-санитарной помощи. Государственные системы страхования здоровья, основанные на уплате налогов, являются более справедливым механизмом оплаты за услуги здравоохранения, а также более подходящей основой для создания и устойчивого функционирования служб по лечению опиоидной зависимости на популяционном уровне.

Определение общего количества ресурсов и связанных с ними издержек, необходимых для создания и содержания службы по лечению опиоидной зависимости, должно быть ключевым элементом стратегического планирования. Хотя для целого ряда программ лечения опиоидной зависимости[56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63] уже имеются примерные сметы расходов, они в основном ограничены контекстом стран с высоким уровнем доходов, в которых уровни издержек и финансирования здравоохранения могут значительно отличаться от уровней, существующих в странах с низкими и средними доходами. Например, хотя расчет потребностей в персонале будет занимать заметное место в любом процессе планирования ресурсов, стоимость рабочей силы может составлять не такую уж большую долю общих расходов в странах с низким и средним уровнем доходов (из-за низкого уровня заработной платы); напротив, в таких странах относительно большую часть расходов может составлять стоимость приобретения и распределения лекарственных средств, а также стоимость топлива, коммунальных услуг и оборудования. ВОЗ располагает методами и инструментами, которые могут содействовать подобному планированию ресурсов и расчету стоимости программ на уровне страны[64].

Рекомендация *(минимальная)*
Лечение должно быть доступным для малообеспеченных слоев населения.

Рекомендация *(минимальная)*
В момент начала работы служб по лечению необходимо иметь реалистичные перспективы финансовой самодостаточности такой службы.

Рекомендация *(оптимальная)*
Для того, чтобы обеспечить оптимальные охват и результаты лечения, лечение опиоидной зависимости должно осуществляться бесплатно или покрываться за счет государственного медицинского страхования.

4.6 Охват лечением

Фармакологическое лечение опиоидной зависимости должно быть доступно для всех нуждающихся в нем, в том числе для людей, находящихся в местах лишения свободы (имеется немало документальных подтверждений эффективности поддерживающего лечения опиоидными агонистами в этих условиях) и в других закрытых условиях[65, 66, 67]. Следует избегать перерывов в поддерживающем лечении опиоидной зависимости при попадании пациентов в места лишения свободы и освобождении из них.

Программы лечения должны быть построены так, чтобы быть максимально доступными; например, программы должны быть доступны физически, открыты в удобное для людей время, они не должны налагать ненужных ограничений на доступ и в них должна быть возможность расширения для удовлетворения вероятного спроса. Программа должна располагать надлежащими помещениями и оборудованием и предусматривать время работы, обеспечивающее персоналу и пациентам конфиденциальность и безопасность, а также надлежащие и доступные помещения для отпуска лекарственных средств и безопасные и защищенные помещения для хранения лекарственных средств.

Рекомендация *(минимальная)*
Фармакологическое лечение опиоидной зависимости должно быть повсеместно доступным; это может включать осуществление лечения в учреждениях первичной медико-санитарной помощи. Пациенты с коморбидными расстройствами могут проходить лечение в учреждениях первичной медико-санитарной помощи, если таковые могут обеспечить, при необходимости, консультацию специалиста.

Рекомендация *(оптимальная)*
Фармакологическое лечение опиоидной зависимости должно быть доступным для всех нуждающихся, включая лиц, находящихся в местах лишения свободы и других закрытых учреждениях.

4.6.1 ПЕРВИЧНОЕ ЗВЕНО МЕДИКО-САНИТАРНОЙ ПОМОЩИ

Интеграция лечения опиоидной зависимости в первичное звено медико-санитарной помощи является одним из путей повышения доступности, хотя не во всех учреждениях это может оказаться возможным. Работникам первичного звена медико-санитарной помощи обычно требуется поддержка специализированной системы в форме кураторства, учебных мероприятий, консультаций и направления к специалистам. При такой поддержке пациенты с достаточно сложными коморбидными состояниями могут безопасно проходить лечение в первичном звене медико-санитарной помощи.

Поддерживающее лечение опиоидными агонистами, услуги по отмене опиоидов и услуги по профилактике рецидива вполне могут предоставляться в учреждениях первичной медико-санитарной помощи, если будут обеспечены для этого подходящие условия.

В учреждениях первичной медико-санитарной помощи было проведено несколько клинических испытаний поддерживающего лечения опиоидными агонистами[68, 69, 70]. Привлечение врачей общей практики к осуществлению поддерживающего лечения опиоидными агонистами существенно повышает потенциал соответствующей службы, и в странах, где начал применяться такой подход, число получающих лечение пациентов резко возросло[71]. Лечение в учреждениях первичного звена также обладает преимуществом интеграции медицинских и психиатрических услуг по лечению зависимости в основные службы, тем самым снижая стигматизацию зависимости и профессиональную изоляцию медицинского персонала. Также интеграция снижает остроту некоторых из проблем, с которыми могут столкнуться клиники при скоплении большого количества пациентов, проходящих поддерживающее лечение опиоидной зависимости. В помещениях клиники контакты между пациентами могут вести к торговле наркотиками и созданию среды, препятствующей лечению. Вне клиники скопление потребителей наркотиков в одном месте может стать заметной мишенью для тех членов общества, которые выступают против поддерживающего лечения опиоидными агонистами.

Отмена опиоидов и профилактика рецидива также могут осуществляться в учреждениях первичного звена медико-санитарной помощи с той же эффективностью, что и в специализированных клиниках, но с меньшими издержками[72, 73].

4.6.2 МЕСТА ЛИШЕНИЯ СВОБОДЫ

Заключенным нельзя отказывать в надлежащей медико-санитарной помощи только потому, что они находятся в местах лишения свободы. Обычно под этим подразумевается, что варианты лечения, существующие в обществе, должны быть доступны и в местах лишения свободы. В местах лишения свободы должен быть доступ ко всему – к отмене опиоидов, к поддерживающему лечению агонистами и к лечению налтрексоном, и заключенные не должны принуждаться к какому-то определенному способу лечения.

Лечение опиоидными агонистами в местах лишения свободы

К выгодам от поддерживающего лечения опиоидными агонистами в местах лишения свободы относится снижение уровня инъекционного потребления наркотиков во время нахождения в заключении, повышение показателей начала лечения при освобождении и снижение процента людей, снова попадающих в заключение. К потенциальным вредным факторам относится перевод лекарственных средств в незаконный оборот и распространение ВИЧ-инфекции в результате инъекционного потребления лекарственных средств, переведенных в незаконный оборот, с использованием грязных принадлежностей для инъекций. Учитывая эти потенциальные негативные факторы, прием доз без надзора со стороны медперсонала в местах лишения свободы в целом не рекомендуется. Показатели перевода в незаконный оборот метадона даже в местах лишения свободы невысоки и могут быть снижены еще больше путем разбавления метадона и изоляции пациентов, проходящих лечение метадоном, от других заключенных в течение 30 минут после принятия дозы.

Поскольку бупренорфин дается в виде сублингвальных таблеток, для рассасывания которых может потребоваться до 15 минут, его прием в местах лишения свободы контролировать сложно, и иногда на пациентов оказывают давление другие заключенные, которые требуют от них отдавать им свои лекарства для инъекционного употребления [74]. К методам повышения эффективности надзора относится измельчение таблетки, фото- и видеоконтроль за приемом доз, требование к пациенту во время приема дозы держать руки за спиной, а также проверка ротовой полости после выдачи дозы. Если эффективный надзор за приемом бупренорфина осуществлять трудно, то лучше вместо него применять метадон.

Высшее руководство и администраторы пенитенциарных учреждений должны обеспечить надлежащую связь между тюремными медицинскими службами и службами поддерживающего лечения агонистами в обществе. Даже незначительные перерывы в лечении причиняют пациенту страдания и подвергают его риску возвращения к употреблению незаконных опиоидов. Поэтому поддерживающее лечение опиоидными агонистами не должно прерываться при выходе на свободу. Это означает, что необходимо согласовать день освобождения из заключения с днем начала поддерживающего лечения опиоидными агонистами на свободе.

Пациенты, не получающие лечения в местах лишения свободы, должны иметь возможность начать лечение метадоном или бупренорфином, даже если им остается отбыть только небольшую часть своего приговора. Начало поддерживающего лечения опиоидными агонистами в местах лишения свободы снижает высокий риск передозировки и смерти после освобождения, а также риск возвращения в заключение.

4.7 Какие лекарственные средства должны быть в наличии?

Если у страны имеются необходимые ресурсы, то лучше всего иметь в наличии и метадон, и бупренорфин для поддерживающего лечения опиоидными агонистами. Наличие обоих лекарственных средств для лечения означает, что пациенты, испытывающие побочные эффекты от одного из них или не реагирующие на него, могут попробовать другое средство. Такая ситуация может привести к увеличению доли людей с опиоидной зависимостью, продолжающих поддерживающее лечение опиоидными агонистами, а также может привести к повышению эффективности лечения за счет лучшего подбора лечения к особенностям пациента. Наличие при этом еще и агонистов альфа-2-адреностимулирующего действия для ведения отмены опиоидов увеличивает выбор вариантов для людей, которые хотят пройти отмену как можно быстрее или

хотят после отмены начать лечение налтрексоном. Ценным дополнительным вариантом является также наличие налтрексона после отмены, поскольку это ведет к снижению процента рецидива.

Рекомендация *(минимальная)*
Основные варианты фармакологического лечения должны включать в себя поддерживающее лечение опиоидными агонистами и услуги по ведению отмены опиоидов. Как минимум, это должно включать либо метадон, либо бупренорфин для поддерживающего лечения опиоидными агонистами и ведения отмены в амбулаторных условиях.

Рекомендация *(оптимальная)*
Варианты фармакологического лечения должны включать в себя и метадон, и бупренорфин для поддерживающего лечения опиоидными агонистами и отмены опиоидов, агонисты альфа-2-адреностимулирующего действия при отмене опиоидов, налтрексон для профилактики рецидива и налоксон для лечения передозировки.

4.8 Надзор за приемом доз при поддерживающем лечении метадоном и бупренорфином

Данный раздел следует читать вместе с разделом, посвященным поддерживающему лечению опиоидными агонистами (раздел 6.4). При отсутствии надзора за приемом доз существует большая вероятность перевода метадона и бупренорфина в незаконный оборот, что создает проблемы передозировки, инъекционного употребления и распространения гемотрансмиссивных вирусов. Однако надзор за приемом каждой дозы налагает жесткие ограничения на пациентов и снижает приемлемость лечения. Надзор за приемом большинства доз все равно обременителен для пациентов, но не обязательно наносит ущерб лицу, проходящему лечение; напротив, он может приносить пользу на начальных стадиях лечения.

Нормативные документы и законы, определяющие степень надзора за поддерживающим лечением метадоном и бупренорфином, должны соответствовать международным договорам и отражать равновесие между приемлемостью лечения и риском перевода лекарственных средств в незаконный оборот, которое было бы приемлемо и для общества. Программы, допускающие перевод лекарственных средств в незаконный оборот на черном рынке, не приносят пользы пациентам и часто не приемлются вне сектора здравоохранения. При надлежащем методическом руководстве лечащий персонал может выбирать пациентов, с которыми ассоциирует более низкий уровень риска перевода лекарственных средств в незаконный оборот и которые могут получать дозы лекарства при меньшем уровне надзора (раздел 4.6).

В большинстве случаев при соответствующей подготовке персонала, надлежащей политике в отношении выдачи доз лекарственных средств для приема на дому и обычных правовых ограничениях в отношении незаконно приобретаемых опиоидов можно свести к минимуму перевод лекарственных средств в незаконный оборот и обойтись без введения специального законодательства. Программы будут функционировать с большей устойчивостью, если будут созданы системы, позволяющие предотвращать или минимизировать перевод средств фармакотерапии в незаконный оборот, а также вести мониторинг положительных эффектов лечения. Это, как минимум, должно включать в себя системы, позволяющие отслеживать распространенность перевода лекарственных средств в незаконный оборот (раздел 5.7).

5 Руководство на уровне программ – для руководителей программ и главных врачей

Данный раздел ориентирован в первую очередь на главных врачей и организаторов здравоохранения, которые отвечают за организацию и осуществление лечения опиоидной зависимости, а также за соблюдение стандартов, существующих в этой области медицинской помощи.

5.1 Руководство лечебной работой

Под руководством лечебной работой понимается механизм ответственности за результаты лечебной работы. Обычно эту функцию выполняет главный врач или организатор здравоохранения, либо они оба. В круг их обязанностей входит:

- обеспечение надлежащего отбора, подготовки и руководства работой сотрудников
- обеспечение наличия надлежащих протоколов и алгоритмов клинической практики для
  - определения структуры службы по предоставлению лечения
  - создания и поддержания работы механизмов оценки и повышения качества
  - обеспечения соответствия применяемых методов действующему в этой области законодательству и профессиональным требованиям.

Как минимум, процесс руководства лечебной работой должен быть организован для того, чтобы обеспечивать выполнение минимальных стандартов по предоставлению лечения опиоидной зависимости. В идеале процесс руководства лечебной работой должен быть хорошо продуман и отлажен, чтобы различные способы лечения опиоидной зависимости были одновременно безопасными и эффективными.

В тех случаях, когда лечение осуществляется вне рамок системы здравоохранения (например, в местах лишения свободы) и органы здравоохранения непосредственной ответственности за него не несут, все равно необходим документально утвержденный порядок ответственности за исход лечения.

Лучшим является такой порядок, при котором главную ответственность за лечение, даже осуществляемое в разнообразных учреждениях, несет система здравоохранения, поскольку в таком случае легче устанавливать и поддерживать клиническую ответственность.

Рекомендация *(минимальная)*
Службы, занимающиеся лечением, должны иметь систему руководства лечебной работой, при которой существует порядок клинической ответственности в рамках системы здравоохранения, чтобы обеспечивалось соблюдение минимальных стандартов предоставления лечения опиоидной зависимости.

Рекомендация *(оптимальная)*
Лечение опиоидной зависимости должно осуществляться в рамках системы здравоохранения

Рекомендация *(оптимальная)*
Для того, чтобы лечение опиоидной зависимости было одновременно безопасным и эффективным, следует внедрить в практику процесс руководства лечебной работой. Этот процесс должен быть прозрачным, и его следует сформулировать в документе по руководству лечебной работой.

5.2 Принципы этики и согласие на лечение

В соответствии с правом на свободу выбора и наивысший достижимый уровень здоровья, закрепленным в статье 12 Международного пакта об экономических, социальных и культурных правах[75], люди должны иметь возможность свободно решать, следует ли им участвовать в лечении.

В "Справочнике базовой информации ВОЗ по психическому здоровью, правам человека и законодательству" [76] говорится, что для легитимности принцип согласия на лечение должен удовлетворять следующим критериям:

- "Лицо/пациент, дающее(ий) согласие, должно(ен) обладать для этого необходимой правоспособностью; допускается, что лицо обладает такой правоспособностью, если нет доказательств обратного.
- Согласие должно быть получено свободно, без угроз или неоправданного принуждения.
- Должна существовать соответствующая и подобающая процедура доведения информации до пациента. В процессе предоставления информации пациент должен быть проинформирован о

целях, методах, вероятной продолжительности и ожидаемых результатах предлагаемого лечения, о возможных ощущениях боли и дискомфорта, об элементах риска и побочных эффектах предлагаемого лечения. Эту информацию необходимо надлежащим образом обсудить с пациентом.

- Пациенту необходимо предложить альтернативные методы лечения, если таковые имеются, в соответствии с надлежащей клинической практикой. Пациенту должны быть предложены и обсуждены с ним альтернативные методы лечения, особенно менее инвазивные.
- Информация должна быть предоставлена пациенту в форме и на языке, доступном для понимания.
- Пациент должен иметь право отказаться от лечения или прекратить его.
- Пациенту должны быть разъяснены последствия отказа от лечения, включая возможную выписку из больницы.
- Согласие на лечение должно быть отражено в истории болезни пациента.
- Право согласия на лечение означает также, что пациент имеет право отказаться от лечения. Если пациент считается дееспособным для того, чтобы дать согласие на лечение, то необходимо также уважать его право на отказ от лечения."

Одной из особенностей принципа дачи информированного согласия пациентами с опиоидной зависимостью является то, что они могут не находиться в адекватном состоянии для того, чтобы дать осознанное согласие, когда они находятся в состоянии интоксикации или синдрома отмены опиоидов. В данном случае лечение может быть начато, а пациентов можно попросить подтвердить свое согласие на лечение уже после его начала, как только пациент выйдет из состояния интоксикации или синдрома отмены опиоидов. В некоторых случаях это может означать изменение в направлении лечения от поддерживающего лечения опиоидными агонистами к отмене опиоидов или наоборот.

Решая вопрос о том, какие риски следует включить в процесс информированного согласия пациентов, начинающих поддерживающее лечение опиоидными агонистами, нельзя упускать из виду повышенный риск передозировки в первые недели лечения, а также вероятность симптомов отмены опиоидов после прекращения лечения опиоидными агонистами. Пациенты, начинающие лечение на основе отмены опиоидов и абстиненции, должны быть особо предупреждены о повышенном риске передозировки при рецидиве употребления опиоидов по сравнению с поддерживающим лечением опиоидными агонистами.

Рекомендация *(минимальная)*
Пациенты должны дать информированное согласие на лечение.

5.3 Персонал и его подготовка

Поддержка и подготовка медицинского персонала требует постоянных усилий, и повышению и поддержанию квалификации компетентных кадров нужно уделять особое внимание. Подготовка должна включать в себя (как минимум) понимание природы опиоидной зависимости, способы оценки состояния пациента и диагностики, фармакологические и психосоциальные методы лечения, а также лечение интоксикации, передозировки и трудных типов поведения.

Рекомендация *(минимальная)*
Лечение опиоидной зависимости должно осуществляться подготовленным медицинским персоналом. Уровень подготовки для выполнения конкретных задач должен определяться уровнем ответственности и нормативными актами в стране.

Рекомендация *(оптимальная)*
Органы здравоохранения должны следить за тем, чтобы поставщики услуг по лечению обладали достаточными навыками и квалификацией для надлежащего применения контролируемых веществ. Эти требования могут включать последипломное обучение и аттестацию, непрерывное обучение и лицензирование, а также выделение финансирования для мониторинга и оценки.

5.3.1 РОЛЬ ВРАЧЕБНОГО ПЕРСОНАЛА

В большинстве ситуаций для лечения опиоидной зависимости будет необходим врачебный персонал как для проведения клинической оценки, так и для назначения фармакотерапии. В некоторых учреждениях из-за нехватки врачебного персонала

эти обязанности могут выполняться сестринским или другим медицинским персоналом. Врачебный персонал также может делегировать некоторые из своих обязанностей сестринскому и другому медицинскому персоналу в соответствии с местными нормативными требованиями.

В специализированных клиниках работа врачебного персонала должна контролироваться врачом или психиатром, специализирующимся на лечении зависимости от ПАВ.

В общемедицинских учреждениях врачи общей практики и другой врачебный персонал должны иметь базовый уровень подготовки в области диагностики и лечения опиоидной зависимости. По причине возможности вреда от метадона и бупренорфина в случае неправильного назначения, во многих странах существует система лицензирования врачебного персонала с правом назначения поддерживающей терапии опиоидными агонистами. Каждой службе необходимо обеспечить включение в свои собственные программы подготовки изучение местных руководств по клинической практике и нормативных документов.

Работа всего врачебного персонала, занятого в области злоупотребления ПАВ, должна так или иначе проходить под клиническим надзором, будь то надзор со стороны коллег равного статуса или старших коллег или же профессиональных контролеров. Это помогает защититься от ненадлежащего назначения лечения, а также поддержать профессионализм врачебного персонала в работе с больными.

5.3.2 ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ПЕРСОНАЛ

Отпуском метадона и бупренорфина обычно занимаются фармацевты, хотя, в зависимости от национального законодательства, право отпускать лекарственные средства может также иметь врачебный и сестринский персонал. Персонал, отпускающий метадон и бупренорфин, должен иметь специальную подготовку в области лечения опиоидной зависимости. Эта подготовка должна включать надлежащее хранение контролируемых лекарственных средств, природу опиоидной зависимости, цели лечения, взаимоотношения при лечении, распознавание синдрома отмены опиоидов и интоксикации, методы минимизации направления лекарственных средств в незаконный оборот, а также реагирование на трудные типы поведения.

5.3.3 ПЕРСОНАЛ ПСИХОСОЦИАЛЬНОЙ ПОДДЕРЖКИ

В целях обеспечения профессионализма и преемственности в оказании услуг рекомендуется базовая подготовка в области лечения зависимости от ПАВ. Потребности в дополнительном обучении будут зависеть от характера предлагаемого психосоциального вмешательства.

Персоналу должны быть обеспечены контроль, надлежащая поддержка и стандартизированные рабочие инструкции по ведению интоксикации, трудных типов поведения и других неотложных состояний.

5.4 Карты пациентов

Любой контакт между службой здравоохранения и пациентом должен фиксироваться в медицинской карте. Записи должны делаться своевременно и разборчиво. Каждая запись должна сопровождаться подписью и датой.

Иногда полиция/милиция может потребовать доступа к медицинским картам. Доступ к ним не может быть предоставлен против воли пациента, если не будут соблюдены соответствующие юридические требования и процедуры.

В некоторых обстоятельствах нарушение конфиденциальности может быть оправдано требованиями профессиональных стандартов, например, если речь идет об угрозе безопасности ребенка. В таких ситуациях персонал должен соразмерять право больного на неприкосновенность частной жизни с обязанностью обеспечивать защиту, и в случае неуверенности работники должны обращаться за рекомендациями к своему профессиональному органу. Обычно законодательство допускает подобные нарушения конфиденциальности; более того, иногда они могут требоваться по закону.

По общему правилу, пациенты должны иметь доступ к собственной медицинской документации. В некоторых

ситуациях этот доступ может быть ограничен, когда просмотр всей своей медицинской документации не соответствует интересам пациента.

При наличии национальных систем удостоверения личности, таких как удостоверение личности, банковские карточки или карточки социальной защиты, эти документы должны использоваться в случае необходимости подтверждения личности пациентов. При отсутствии таких систем поставщики услуг по лечению должны найти альтернативные пути удостоверения личности пациентов. Основная причина для этого заключается в необходимости избежать назначения потенциально смертельных доз опиоидов не тем пациентам. При наличии системы централизованной регистрации (раздел 4.2) для того, чтобы она была эффективной, потребуется точная идентификация участников.

Рекомендация *(минимальная)*
Для всех пациентов должны вестись своевременно обновляемые медицинские карты. Как минимум, эти карты должны содержать историю болезни, данные клинических осмотров и обследований, диагноз, состояние здоровья и социальный статус, планы лечения и дополнения к ним, информацию о направлениях к специалистам, подтверждение согласия, назначенные лекарственные средства и другие проведенные вмешательства.

Рекомендация *(минимальная)*
Должна быть гарантирована конфиденциальность документации пациентов.

Рекомендация *(минимальная)*
Поставщики услуг здравоохранения, принимающие участие в лечении пациента, как и сам пациент, должны иметь доступ к его данным в соответствии с законодательством страны.

Рекомендация *(минимальная)*
Поставщики услуг здравоохранения или другой персонал, принимающие участие в лечении пациента, не должны сообщать информацию о пациенте полиции/милиции и другим правоохранительным органам без разрешения пациента или если этого не требует закон.

Рекомендация *(минимальная)*
Персонал, осуществляющий лечение, должен иметь возможность идентифицировать пациентов, проходящих лечение опиоидными агонистами.

5.5 Безопасность лекарственных средств

В большинстве стран имеются нормативные документы, определяющие порядок закупок, хранения, отпуска и дозировки лекарств. Часто эти документы включают в себя отдельные положения по опиоидам и другим лекарственным средствам для лечения злоупотребления и зависимости от ПАВ. Обычно этими документами предусматривается, что метадон и бупренорфин должны храниться в запираемых на замок шкафах, а любые перемещения лекарственных средств должны осуществляться в присутствии двух сотрудников. Подобные меры снижают риск хищения лекарственных средств, особенно риск их перевода сотрудниками в незаконный оборот.

В случае отпуска неверной дозы или отпуска дозы не тому пациенту употребление метадона и бупренорфина может привести к смертельному исходу. Для того, чтобы всегда отпускались правильные дозы правильному пациенту, могут использоваться различные системы контроля. Такие системы предусматривают обязательную проверку личности пациента и действительности рецепта. Эти системы могут быть основаны на простой технологии – например, в пункте отпуска препаратов должна быть фотография пациента и пациент должен расписываться в получении своей дозы. Они также могут быть высокотехнологичными – например, системы промышленного производства, в которых с метадоновыми насосами-дозаторами соединяются сканеры сетчатки глаза.

Рекомендация *(минимальная)*
Необходимо создать документально оформленные процедуры, направленные на обеспечение безопасных и легальных закупок, хранения, отпуска и дозировки лекарственных средств, в частности, метадона и бупренорфина

5.6 Предоставление лечения

5.6.1 КЛИНИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО

Клиническое руководство является одним из механизмов повышения качества лечения. Существуют четкие, основанные на фактических данных клинические руководства по лечению опиоидной

зависимости, и они, как минимум, должны быть доступны для лечащего персонала. В идеале на уровне страны или на уровне административно-территориальных единиц в стране должны разрабатываться местные руководства, отражающие местное законодательство, политику и условия. На руководство могут влиять различия в стоимости и требованиях по надзору за метадоном и бупренорфином. Руководство для местного уровня должно отражать стандарты лечения, принятые в данном месте, и в какой-то степени отражать ценности и нравы общества и его профессиональных органов.

Рекомендация *(минимальная)*
Клиническое руководство по лечению опиоидной зависимости должно быть доступно для клинического персонала.

Рекомендация *(оптимальная)*
Клиническое руководство должно быть подробным, всеобъемлющим и основанным на фактических данных, а также должно разрабатываться на уровне страны или на более низком уровне, отражая местное законодательство, политику и условия.

5.6.2 ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ

При ведении опиоидной зависимости путем либо опиоидной детоксикации, либо поддерживающего лечения опиоидными агонистами, либо лечения налтрексоном необходимо разработать и довести с полной ясностью до пациентов и персонала тактику в отношении задач, показаний, условий, схем дозировки и регулирования лечения (включая основания для прекращения лечения).

Желательно обеспечить и по возможности развивать доступ к медицинским, психиатрическим и социальным службам, а также к службам по снижению вреда и объединиться с ними в сеть, однако осуществлять психосоциальные вмешательства, включая консультирование, в месте лечения может быть не обязательно.

Мужчины и женщины могут проходить лечение в одном и том же учреждении при условии, что в нем могут быть удовлетворены приемлемые в культурном отношении и гендерно-обусловленные потребности.

Рекомендация *(минимальная)*
Для обеспечения максимальной безопасности и эффективности поддерживающего лечения опиоидными агонистами в тактике и нормативах должна поощряться гибкость схем дозировки, предусматривающих небольшие начальные дозы и высокие поддерживающие дозы, без установления ограничений на уровни дозировки и продолжительность лечения.

Рекомендация *(оптимальная)*
Услуги по отмене опиоидов должны быть структурированы таким образом, чтобы отмена была не обособленной услугой, а была интегрирована в варианты непрерывного лечения.

Рекомендация *(оптимальная)*
В случае стабилизации дозы и социальной ситуации и когда невысок риск перехода лекарственных средств в незаконный оборот, можно рекомендовать выдачу доз лекарственных средств на руки для употребления на дому.

Рекомендация *(оптимальная)*
Недобровольная выписка может быть оправдана необходимостью обеспечения безопасности персонала и других пациентов, однако невыполнение правил программы само по себе при обычных обстоятельствах не должно быть основанием для недобровольной выписки. Перед недобровольной выпиской должны быть предприняты разумные меры для улучшения ситуации, в том числе переоценка применяемого подхода к лечению.

5.6.3 НЕДОБРОВОЛЬНАЯ ВЫПИСКА И ДРУГИЕ ФОРМЫ УСТАНОВЛЕНИЯ ПРЕДЕЛОВ

Одной из главных обязанностей службы по лечению зависимости является защита своего персонала и пациентов от вреда. В случае возникновения ситуации, когда поведение пациента в прошлом может указывать на то, что есть значительный риск вреда для других пациентов или персонала, то служба по лечению должна принять меры к снижению этого риска и при необходимости выписать такого пациента. Таких ситуаций потенциально можно избежать, если выявлять поведение пациента и управлять им на раннем этапе.

В успешно работающей службе по лечению зависимости должны быть установлены четкие пределы того, что является приемлемым, а что – неприемлемым поведением, и эти пределы служба будет применять последовательно и в прозрачной манере ко всем пациентам (иногда такой подход называют "установлением пределов"). Для того,

чтобы не воспроизводить социального отторжения, которому пациенты подвергаются со стороны других элементов общества, установление пределов должно предусматривать постепенные меры реагирования, в том числе:

- положительные отзывы за "хорошее" поведение
- сдержанное реагирование на незначительные нарушения правил поведения (например, предупреждения, сокращение привилегий по приему доз на дому, более частые визиты врача, отказ или задержка в выдаче доз в случае интоксикации)
- окончательные меры реагирования (например, выписка и, при необходимости, вызов полиции/милиции) за серьезные нарушения правил поведения.

Применение чрезмерных ответных мер за незначительные нарушения правил приведет к выписке большого числа пациентов, которые могли бы и дальше получать пользу от лечения. В то же время, отсутствие реакции на существенные нарушения правил создает риск причинения вреда другим пациентам и персоналу и при этом не поможет данному пациенту.

Каждая служба должна сама принимать свои правила и устанавливать пределы. Они зависят от культурных норм, целей лечения в данном учреждении и общей системы целей и принципов, которые позволяют продолжать лечение. Вероятно, правила лечения будут совершенно иными в учреждении, где применяется метод отмены опиоидов, или в лечебном сообществе, ориентированном на абстиненцию, и в программе поддерживающего лечения опиоидными агонистами, направленной на снижение смертности и заболеваемости, связанных с опиоидной зависимостью, и повышение качества жизни.

Какие бы ни устанавливались пределы, они должны последовательно применяться всем лечебным персоналом. Это позволит пациентам быстро узнать и с большей готовностью принимать пределы допустимого поведения. Некоторые пациенты будут пытаться выходить за эти пределы, если ощутят различия в том, как разные сотрудники применяют их. Такое поведение, иногда называемое "расколом", создает опасность того, что среди лечебного персонала могут возникнуть конфликты, что ведет к неудовлетворительным результатам лечения пациентов.

Даже если инцидент является достаточно серьезным для того, чтобы стать основанием для незамедлительной выписки, учреждения должны использовать такую ситуацию как повод посмотреть, сделали ли они все, что могли, чтобы не спровоцировать или не допустить подобного поведения. В службах по лечению зависимости должен быть механизм докладов об инцидентах, когда они происходят, включая ситуации "предпосылок к инциденту" и неожиданных негативных последствий. Эти доклады должны регулярно изучаться группой сотрудников, в которую входило бы лицо, ответственное за руководство лечебным процессом в учреждении.

К инициативам по снижению числа таких инцидентов могут относиться меры по обучению персонала способам общения без оценочных и критических высказываний и без конфронтации, сокращение времени ожидания приема лечебным персоналом и выдачи лекарственных средств, частый анализ хода лечения пациента, применение методов, не наносящих ущерба в семье и на работе, а также присутствие охраны.

В случае, если ситуация не требует немедленной выписки в целях обеспечения безопасности персонала и других пациентов, должны быть предприняты попытки найти выход из создавшейся ситуации без выписки, особенно если выписка подразумевает прекращение лечения. Пациенты должны понимать, что от них требуется, и необходимо четко оговаривать случаи, когда поведение выходит за рамки допустимого. Если альтернативные варианты неприемлемы или уже были исчерпаны, следует предпринять попытку перевода пациента в другое лечебное учреждение, поскольку при недобровольной выписке результаты лечения неудовлетворительны (рецидив употребления героина наступает у 75% пациентов) [77].

5.6.4 ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ ПЛАНЫ ЛЕЧЕНИЯ

Первым этапом индивидуализированного лечения является тщательная индивидуальная оценка, позволяющая выявить особые психосоциальные потребности и мотивы пациентов, а также подтвердить диагноз опиоидной зависимости и реакцию на лечение в прошлом (раздел 6.1). После этого начинается целостное лечение, направленное на удовлетворение всех выявленных потребностей в лечении. По возможности

вмешательства, направленные на удовлетворение определенных потребностей, должны основываться на фактических данных и включать в себя индивидуальные предпочтения и опыт лечения в прошлом.

Как и при других продолжительных расстройствах, пациентов нельзя считать "излечившимися" после прохождения первого раунда лечения, а необходимо обеспечить возможность осуществления последующего врачебного контроля. Структура программ лечения должна быть такой, чтобы они могли обеспечить больным долгосрочную поддержку.

Рекомендация *(минимальная)*
Следует провести детальную индивидуальную оценку, включающую в себя следующие аспекты: анамнез (опыт лечения в прошлом, соматический и психиатрический анамнез, условия проживания, юридические вопросы, занятость, а также социальные и культурные факторы, которые могут повлиять на употребление ПАВ), клинический осмотр (оценка интоксикации/синдрома отмены, следы от инъекций) и, при необходимости, исследования (такие как анализ мочи на содержание следов наркотических веществ, тестирование на ВИЧ, гепатит С, гепатит В, туберкулез, функциональная проба печени).

Рекомендация *(оптимальная)*
В первоначальную оценку должен входить скрининг на предмет психиатрической и соматической коморбидности.

Рекомендация *(оптимальная)*
Выбор лечения для пациента должен основываться на детальной оценке потребностей в лечении, адекватности лечения для удовлетворения этих потребностей (оценка адекватности должна основываться на фактических данных), согласии пациента и доступности лечения.

Рекомендация *(оптимальная)*
Планы лечения должны составляться на долгосрочную перспективу.

Рекомендация *(оптимальная)*
Опиоидная детоксикация должна планироваться совместно с продолжающимся лечением.

5.6.5 СПЕКТР ПРЕДОСТАВЛЯЕМЫХ УСЛУГ

Хотя разные программы могут предусматривать разные варианты лечения, желательно, чтобы в программах мог предлагаться полный спектр услуг с тем, чтобы оказываемые услуги могли быть приспособлены к потребностям пациентов.

Каждое лечебное учреждение, укомплектованное врачебным персоналом, должно следить за тем, чтобы у него была возможность применения опиоидного агониста налоксона для лечения передозировки опиоидов. Это включает наличие процедур по поддержанию запасов лекарственных средств и принадлежностей для инъекций. Было доказано, что выдача налоксона потребителям опиоидов и членам их семей при условии их обучения его употреблению при передозировке является эффективным подходом к снижению смертности от передозировки в местной общине[78, 79, 80]. По концепции этот подход аналогичен выдаче адреналина пациентам с тяжелыми аллергическими реакциями и членам их семей.

Рекомендация *(минимальная)*
Основные варианты фармакологического лечения должны состоять из поддерживающего лечения опиоидными агонистами и услуг по лечению синдрома отмены опиоидов.

Рекомендация *(минимальная)*
Для лечения опиоидной передозировки в наличии должен иметься налоксон.

Рекомендация *(оптимальная)*
Варианты фармакологического лечения должны включать использование как метадона, так и бупренорфина при поддерживающем лечении опиоидными агонистами и отмене опиоидов, агонистов альфа-2-адреностимулирующего действия при отмене опиоидов, налтрексона для профилактики рецидива и налоксона для лечения передозировки.

5.6.6 ЛЕЧЕНИЕ КОМОРБИДНЫХ РАССТРОЙСТВ

Часто пациенты с опиоидной зависимостью также страдают и другими соматическими и психиатрическими расстройствами, которые осложняются социальными проблемами. Оптимальный подход заключается в оказании интегрированной целостной медико-санитарной помощи для преодоления существующих проблем и профилактики проблем в будущем. На практике это означает способность выявлять соматические, психиатрические и социальные проблемы в процессе оценки и наличие в учреждении средств для одновременного решения этих проблем в месте лечения. Это может потребовать наличия сотрудников, владеющих разносторонними профессиональными

навыками, или координации работы сотрудников, имеющих разные сочетания навыков.

5.6.7 ПСИХОСОЦИАЛЬНАЯ И ПСИХИАТРИЧЕСКАЯ ПОДДЕРЖКА

Опиоидная зависимость эффективно лечится с помощью лекарственных средств. Однако применять лекарственные средства без оказания какой-либо психосоциальной помощи – это значит не признавать комплексной природы опиоидной зависимости, потерять возможность осуществления оптимальных вмешательств и требовать от лечебного персонала действовать вопреки своей профессиональной врачебной склонности к реагированию на всю совокупность потребностей пациентов. Службы по лечению зависимости должны стремиться оказывать интегрированную всеобъемлющую психосоциальную помощь каждому пациенту на месте. Однако при этом службы по лечению не должны отказывать в эффективном медикаментозном лечении, если они не могут обеспечить психосоциальной помощи или если пациенты отказываются от нее. Как минимум, службы должны пытаться оценивать психосоциальные потребности пациентов, обеспечивать им всякую посильную поддержку и при необходимости направлять их в сторонние учреждения для получения дополнительной поддержки.

Рекомендация *(минимальная)*
Психосоциальная поддержка должна оказываться всем пациентам с опиоидной зависимостью в комплексе с фармакологическим лечением опиоидной зависимости. Она должна включать в себя, как минимум, оценку психосоциальных потребностей, благожелательное консультирование и связи с существующими службами по работе с семьями и общинами.

Рекомендация *(оптимальная)*
Необходимо предусматривать разнообразные структурированные психосоциальные вмешательства, соответствующие потребностям пациентов. Такие вмешательства могут включать в себя (но не ограничиваться ими) различные формы консультаций и психотерапии, а также помощь в решении социальных вопросов, таких как жилье, трудоустройство, образование, социальное обеспечение, и в решении юридических проблем.

Рекомендация *(оптимальная)*
Пациентам с психиатрической коморбидностью следует обеспечить психосоциальную и психиатрическую помощь на месте.

5.6.8 ТУБЕРКУЛЕЗ, ГЕПАТИТ И ВИЧ

Несмотря на большое количество лиц с опиоидной зависимостью, живущих с ВИЧ/СПИДом, имеется множество фактов, свидетельствующих о том, что для них антиретровирусное медикаментозное лечение и другие виды лечения и помощи по поводу ВИЧ/СПИДа менее доступны, чем для лиц, не страдающих зависимостью от ПАВ. Употребление опиоидов считается фактором, способствующим отсутствию приверженности антиретровирусному лечению, что в свою очередь создает риск развития лекарственной устойчивости вирусов[81].

С другой стороны, обсервационные исследования говорят о том, что влияние высокоактивной антиретровирусной терапии на количество CD4 у больных, по-прежнему употребляющих героин и другие наркотики, достаточно заметное и не сильно отличается от влияния подобной терапии у больных, не употребляющих психоактивных веществ[82]. У больных, проходящих поддерживающее лечение опиоидными агонистами[83], могут быть получены прекрасные результаты.

Вопросы, возникающие в связи с лечением туберкулеза и гепатита, аналогичны, за исключением того, что клиники, в которых проходят лечение пациенты с туберкулезом, должны тщательно оценивать риск передачи туберкулеза от пациента к пациенту, особенно если рядом с больными туберкулезом находятся пациенты с пониженным иммунитетом. Учитывая высокую вероятность распространения туберкулеза в переполненных клиниках, клиники по лечению опиоидной зависимости должны вместе с местными экспертами по туберкулезу продумать свои ответные меры на проблему туберкулеза. Возможно, необходимо будет рассмотреть вопросы вентиляции, переполненности и ведения пациентов с кашлем.

Также отличные результаты может дать комбинированное лечение гепатита С и опиоидной зависимости путем поддерживающего лечения опиоидными агонистами и противовирусными средствами[84, 85, 86, 87].

В целом ряде рандомизированных контролируемых испытаний было показано, что пациенты с зависимостью от ПАВ с большей вероятностью обращаются за медико-

санитарной помощью, если лечение осуществляется на месте. Такое лечение может быть организовано с минимальными дополнительными затратами[88, 89, 90, 91, 92, 93]. Также был предложен альтернативный подход, заключающийся в осуществлении поддерживающего лечения опиоидными агонистами в клиниках общей лечебной сети[94].

В целях улучшения соблюдения предписанного режима лечение ВИЧ и туберкулеза под непосредственным наблюдением должно быть интегрировано с поддерживающим лечением опиоидными агонистами и осуществляться в одном и том же месте.

Существует несколько моделей развития подобной интегрированной медико-санитарной помощи:

- Существующие программы лечения опиоидной зависимости могут начать лечение соматических заболеваний[84].
- Существующие программы по соматическим заболеваниям могут начать лечение опиоидной зависимости[85].
- Новые специализированные службы помощи потребителям наркотиков могут лечить опиоидную зависимость, ТБ, ВИЧ и гепатит.
- Опиоидную зависимость и ВИЧ/ТБ можно лечить в системе первичной медико-санитарной помощи[87].

В зависимости от местных условий, механизмы лечения опиоидной зависимости должны комбинироваться с лечением туберкулеза, ВИЧ и гепатита. Наиболее простым способом достижения этого является обучение лечащего персонала навыкам лечения множественных расстройств. Поскольку пациенты, проходящие поддерживающее лечение опиоидными агонистами, уже и так ежедневно посещают клинику или диспансер, интеграция с лечением ВИЧ создает эффективный механизм лечения ВИЧ под непосредственным наблюдением и достижения высоких показателей соблюдения требований лечения. При отсутствии возможности осуществления интегрированной медико-санитарной помощи необходимо установить связь между службами, осуществляющими лечение наркозависимости, и службами, осуществляющими лечение ВИЧ, туберкулеза и гепатита, чтобы тем самым повысить успешность направления на специализированную помощь и лечения.

Пациенты с активной формой туберкулеза являются источником инфекции и должны на начальных стадиях лечения содержаться максимально изолированно от других пациентов, особенно в первые две недели противотуберкулезного лечения.

Все потребители инъекционных наркотиков должны иметь доступ к мерам вмешательства, направленным на ограничение распространения ВИЧ, включая доступ к чистым принадлежностям для инъекций, презервативам, антиретровирусным лекарственным средствам и другим видам лечения, психосоциальным услугам и медико-санитарной помощи. Хотя среди пациентов, которые прекратили употреблять героин до начала лечения, уровень приверженности антиретровирусному лечению выше, пациенты без такого периода отказа от наркотиков тоже демонстрируют приемлемые уровни реагирования на лечение, и нужды в абсолютном требовании о том, чтобы пациенты перед началом лечения прекратили употреблять наркотики, нет.

Рекомендация *(минимальная)*
Следует обеспечить связь со службами по лечению ВИЧ, гепатита и туберкулеза (там, где они существуют).

Рекомендация *(оптимальная)*
При наличии значительного числа пациентов с опиоидной зависимостью, нуждающихся в лечении ВИЧ, гепатита или туберкулеза, лечение опиоидной зависимости должно быть интегрировано с медицинскими услугами по поводу этих заболеваний.

Рекомендация *(оптимальная)*
Пациентам с опиоидной зависимостью, больным туберкулезом, гепатитом или ВИЧ, опиоидные агонисты должны вводиться в комплексе с другой фармакотерапией, и необходимости дожидаться абстиненции от опиоидов для начала противотуберкулезного лечения, лечения гепатита или антиретровирусного лечения нет.

Рекомендация *(оптимальная)*
Пациенты с опиоидной зависимостью, больные туберкулезом, гепатитом или ВИЧ должны иметь равный доступ к лечению туберкулеза, гепатита, ВИЧ и опиоидной зависимости.

5.6.9 ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ ГЕПАТИТА В

Вакцинацию против гепатита В рекомендуется проводить всем пациентам с опиоидной зависимостью[95]. В идеале

вакцины против гепатита В должны выдаваться тремя дозами с интервалами между дозами не менее четырех недель, но приемлемый уровень защиты может быть обеспечен и при других схемах вакцинации. Каждая служба по лечению должна установить собственную политику в области вакцинации, исходя из стоимости вакцинации и серологического обследования, способности поддерживать непрерывное охлаждение, заболеваемости гепатитом В и вероятности явки пациентов к врачу для последующих прививок. Принимая во внимание трудность обеспечения явки пациентов для проведения последующих прививок и относительно низкую стоимость вакцины, наиболее эффективным и экономически целесообразным подходом может стать вакцинация всех пациентов без предварительного серологического обследования, несмотря на то, что завершение курса не может быть гарантировано. Некоторые исследования показали, что предоставление бесплатных вакцин, подготовка персонала, создание заинтересованности, проведение вакцинации на месте лечения и введение ускоренных схем может привести к повышению показателей вакцинации среди данной группы населения[96, 97, 98].

С другой стороны, полезной практикой является проверка уровня антител к гепатиту В после вакцинации, поскольку у многих людей адекватной иммунной реакции не проявляется[99, 100, 101], и в таких случаях необходимы дополнительные дозы вакцины.

Многим пациентам с опиоидной зависимостью также будет полезна вакцинация против гепатита А[102].

Рекомендация *(оптимальная)*
Службы по лечению должны обеспечивать вакцинацию против гепатита В всем пациентам с опиоидной зависимостью.

5.7 Оценка результатов лечения

В программах поддерживающего лечения опиоидными агонистами минимальным стандартом оценки результатов лечения должен быть мониторинг потенциала вреда в результате направления лекарственных средств в незаконный оборот, передозировки и других негативных явлений. К примерам простых методов оценки результатов, которые могут использоваться для выявления направления лекарственных средств в незаконный оборот, относятся собеседования об этом с ключевыми источниками информации и проверка уровня содержания основных используемых лекарственных средств в организме пациентов, являющихся на лечение.

Обеспечению безопасности помогает система выявления и регистрации негативных явлений в ходе лечения, за которой следует регулярное их обсуждение и осуществление необходимых изменений. В данном случае полезно осуществлять контроль пациентов, которые прекращают лечение.

Оптимальная оценка результатов лечения включает проверку безопасности, эффективности и процессов медико-санитарной помощи. Эффективность может быть оценена собственными силами путем осуществления регулярного сбора показателей исхода в сочетании с контролем пациентов, покинувших учреждение, или же сторонним экспертом или группой экспертов по проведению оценки.

Дополнительные подробности в отношении оценки можно найти в комплекте методических рекомендаций ВОЗ по оценке эффективности программ опиоидного замещения[103].

Рекомендация *(минимальная)*
Необходима система мониторинга безопасности услуг по лечению зависимости, в том числе степени направления лекарственных средств в незаконный оборот.

Рекомендация *(оптимальная)*
Необходима периодическая или непрерывная оценка как процесса, так и результатов осуществляемого лечения.

6 Руководство на уровне пациента – для клиницистов

В последние годы выбор вариантов лечения опиоидной зависимости расширился. Хотя самыми действенными стратегиями ведения зависимости все больше считаются методы поддерживающего лечения опиоидными агонистами (метадоном и бупренорфином), есть и другие варианты – отмена опиоидов и профилактика рецидивов. На практике разным пациентам подходят разные методы. Многим пациентам приходится пройти несколько эпизодов разных форм лечения, прежде чем будет найден эффективный для них способ лечения. Выбор из числа имеющихся и возможных вариантов лечения нужно делать вместе врачу-консультанту и пациенту и учитывать при этом приоритеты пациента, принципы врачебной этики и доказательства эффективности лечения, равно как и индивидуальные факторы в жизни пациента, такие как прохождение лечения в прошлом.

В данном разделе рассматриваются три подхода к лечению:

- поддерживающее лечение опиоидными агонистами;
- отмена опиоидов;
- отмена опиоидов с последующим назначением налтрексона перорально.

В связи с поддерживающим лечением опиоидными агонистами рассматриваются следующие вопросы:

- метадон в сравнении с бупренорфином как лекарственное средство, применяемое при поддерживающем лечении;
- оптимальные дозы метадона и бупренорфина;
- использование дополнительной психологической поддержки.

В связи с отменой опиоидов рассматриваются следующие вопросы:

- выбор лекарственного средства – метадона, бупренорфина или агонистов альфа-2-адреностимулирующего действия (например, клонидин и лофексидин);
- применение ускоренных методов отмены опиоидов с использованием опиоидных антагонистов (например, налоксона и налтрексона) в сочетании либо с минимальной, либо сильной седацией;
- прием налтрексона перорально для профилактики рецидивов после отмены опиоидов;
- использование психосоциальной поддержки в качестве вспомогательного мероприятий, дополняющих указанные выше способы лечения;
- выбор между стационарными и амбулаторными службами детоксикации.

6.1 Оценка опиоидной зависимости и выбор способа лечения

Оценка включает установление отношений между пациентом и лечащим персоналом на основе свободного обмена информацией. Первоначально пациенты могут захотеть поделиться только информацией, необходимой для начала процесса лечения. Но по мере того, как между пациентом и персоналом возникает взаимное доверие, может раскрываться все больше информации, и лечебный персонал сможет иметь больше возможностей адаптировать свои ответы к индивидуальному пациенту.

Важной частью оценки является определение физических, психологических и социальных потребностей пациента в медико-санитарной помощи. Оценка также должна включать факторы, которые могут влиять на употребление наркотиков, как, например, предшествующий опыт лечения, условия жизни, правовые вопросы, наличие работы, социальные и культурные факторы.

Клиницист должен составить анамнез употребления психоактивных веществ, чтобы определить:

- какие психоактивные вещества употреблялись в прошлом и какие употребляются в настоящее время;
- модель употребления каждого вещества, включая сведения о количестве и частоте приема;
- нынешний уровень нейроадаптации к каждому употребляемому веществу;
- медико-санитарные и социальные проблемы, вызванные употреблением наркотиков;
- эффект лечения и других вмешательств в прошлом;
- удовлетворяются ли критерии вредного употребления или зависимости;
- как пациент сам оценивает свое употребление психоактивных веществ;
- факторы, которые способствовали и продолжают способствовать употреблению пациентом психоактивных веществ;
- цели пациента в краткосрочной, среднесрочной и долгосрочной перспективе и что привело пациента в лечебное учреждение на этот раз.

Клиницисты должны проводить различие между зависимостью от психоактивных веществ и вредным употреблением психоактивных веществ без формирования зависимости, так как эти категории имеют большое значение для выбора адекватной стратегии лечения.

При проведении обследования пациента необходимо интерпретировать степень интоксикации или тяжести синдрома отмены в сопоставлении с указанным временем последнего приема вещества.[3] Если в анамнезе пациента отмечается инъекционное потребление, должны быть заметны точки инъекции, соответствующие установленному анамнезу (обычно бывают видны новые и старые следы инъекций).

6.1.1 СКРИНИНГОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ С ЦЕЛЬЮ ВЫЯВЛЕНИЯ НАРКОТИКОВ В МОЧЕ

Если позволяют технические средства и финансовые возможности, в начале лечения необходимо в порядке обычной практики проводить скрининговые исследования с целью выявления наркотиков в моче (или в другой биологической пробе), который должен показать факт недавнего употребления опиоидов, чтобы можно было признать право данного лица на прохождение лечения. Если возникает сложность из-за стоимости анализов мочи, их следует проводить хотя бы в тех случаях, когда другими способами подтвердить ретроспективные данные о недавнем употреблении опиоидов невозможно (например, доказательства отмены опиоидов или опиоидной интоксикации). Отрицательный результат скрининга на содержание наркотиков в моче в сочетании с отсутствием симптомов абстинентного синдрома позволяет исключить наличие на данный момент нейроадаптации к опиоидам; однако это не исключает зависимости от опиоидов в последние 12 месяцев. Таким образом, не следует ставить диагноз опиоидной зависимости только на основании результатов скрининговых исследований, проведенных с целью выявления опиоидов в моче, однако отрицательный результат скрининга при отсутствии абстинентных симптомов должен подсказать необходимость проявлять осторожность в назначении опиоидов и других седативных лекарственных средств.

Анализы мочи также нужны для того, чтобы в сочетании с составлением анамнеза выявлять другие ПАВ, которые употреблялись пациентом в последнее время.

Вхождение в соответствующие потребностям пациента программы лечения не следует откладывать до получения результатов скрининговых исследований на выявление наркотиков в моче, если все остальные факты, выявленные в ходе оценки, не вызывают сомнений в отношении диагноза.

Проводить в порядке обычной практики провокационный тест с налоксоном для подтверждения присутствия в настоящее время нейроадаптивных изменений не следует, так как это может вызвать ощутимые эффекты абстинентного синдрома. Ту же самую информацию обычно можно собрать из анамнеза пациента, обследования данного лица и путем интерпретации результатов анализа мочи на наличие наркотиков. При условии, что пациент проинформирован о риске неблагоприятных эффектов, можно провести провокационный тест с налоксоном в качестве альтернативы скрининговым исследованиям на выявление наркотиков в моче, чтобы подтвердить отсутствие в настоящий момент нейроадаптивных изменений (например, при решении вопроса о целесообразности назначения опиоидного антагониста для начала поддерживающего лечения. В такой ситуации случайная положительная реакция скорее всего будет значительно слабее, чем реакция, которая наступает при проведении теста для подтверждения наличия нейроадаптивных изменений на данный момент.

6.1.2 ПРОВЕРКА НА ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

В рамках индивидуальной оценки состояния пациенту необходимо предлагать пройти добровольную проверку на ВИЧ, гепатит и обычные инфекционные заболевания, которая должна сопровождаться консультированием до и после исследования. В районах высокой распространенности ВИЧ пациентов нужно активно поощрять к прохождению проверки на ВИЧ. Также рекомендуется серологическое исследование и вакцинация против гепатита В. Как было отмечено

3 Например, см. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=hstat5.chapter.72248

выше (раздел 5.6), в некоторых обстоятельствах больший эффект может дать вакцинация до проведения исследования на гепатит В и применение ускоренных графиков вакцинации.

В процессе оценки также должны приниматься во внимание ТБ и болезни, передаваемые половым путем.

Всем женщинам необходимо предлагать проверку на беременность, особенно тем из них, кто думает об отмене опиоидов, так как это может повлиять на выбор лечения.

6.1.3 ИДЕНТИФИКАЦИЯ ПАЦИЕНТА

В некоторых обстоятельствах может возникнуть необходимость подтверждения личности пациента, особенно если предполагается лечение лекарственными средствами, подлежащими контролю. Когда у пациента отсутствуют обычные документы, удостоверяющие личность, целесообразно сделать фотографию и включить ее в карту пациента, подписанную лечащим врачом, чтобы этого пациента можно было идентифицировать в данной клинике. Личность пациента должна сохраняться в тайне и не должна разглашаться без согласия пациента. При сборе и записи сведений необходимо обсудить с пациентом способность службы сохранять конфиденциальность этих сведений.

6.1.4 ПРОВЕДЕНИЕ ОЦЕНКИ

Иногда оказывается невозможным завершить первоначальную оценку за один день: например, пациент может находиться в состоянии интоксикации, синдрома отмены или кризиса. В таких случаях может возникнуть необходимость составить на основании первоначальной оценки план, который затем будет изменяться в соответствии с данными более всеобъемлющей оценки и реакцией пациента на первоначальное лечение.

6.1.5 ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

Любой диагноз опиоидной зависимости имеет важное прогностическое и лечебное значение. Став зависимым от опиоидов, пациент подвергается серьезному риску наступления тяжелых последствий для здоровья или смерти от форм поведения, обусловленных его опиоидной зависимостью.

В " Международной статистической классификации болезней, 10-й пересмотр" (МКБ-10) опиоидная зависимость определяется как "совокупность физиологических, поведенческих и познавательных явлений, при которых употребление опиоидов приобретает для данного индивида гораздо более высокую приоритетность, чем другие формы поведения, которые когда-то обладали большей ценностью." Главной характеристикой синдрома зависимости является желание (часто сильное, иногда непреодолимое) принимать опиоиды, которые могли быть назначены, а могли и не назначаться врачом. После того, как у человека сформировалась опиоидная зависимость, возвращение к употреблению ПАВ после некоторого периода воздержания ведет к повторному появлению других признаков синдрома быстрее, чем у лиц, не имеющих зависимости[104].

Согласно МКБ-10, диагностическими критериями опиоидной зависимости являются следующие:

- сильное желание принимать опиоиды или чувство компульсивного влечения к ним;
- нарушенный контроль над формами поведения, направленного на употребление опиоидов, с точки зрения наступления, окончания и уровней употребления;
- физиологическое состояние отмены, когда употребление опиоидов прекращено или уменьшено, о чем свидетельствуют следующие признаки:
  - характерный синдром отмены;
  - употребление опиоидов (или близко родственных им веществ) с намерением облегчить симптомы отмены или избежать их;
- признаки толерантности, проявляющиеся в том, что для достижения эффектов, первоначально достигавшихся меньшими дозами, требуются повышенные дозы опиоидов;
- прогрессирующее игнорирование альтернативных удовольствий или интересов вследствие употребления опиоидов;
- увеличение количества времени, затрачиваемого на то, чтобы достать опиоиды или оправиться после их эффектов;
- настойчивое продолжение употребления опиоидов, несмотря на очевидные свидетельства явно вредных последствий, такие как состояния

депрессивного настроения, наступающие после периодов интенсивного употребления ПАВ, или наркотически-обусловленное ослабление когнитивного функционирования (необходимо приложить усилия к тому, чтобы определить, действительно ли потребитель знал или можно было ожидать, что он будет знать о природе и масштабах этого вреда).

В качестве одной из характерных особенностей зависимости также описывается сужение личного репертуара моделей употребления опиоидов.

Опиоидная зависимость не возникает, если не было некоторого периода регулярного употребления, хотя для формирования зависимости одного только регулярного употребления недостаточно.

Определенный диагноз зависимости обычно ставится только тогда, когда в какое-либо время в течение предыдущего года пациент испытывал или проявлял три или более диагностических критерия.

6.1.6 ПОСТАНОВКА ДИАГНОЗА

По существу диагноз опиоидной зависимости ставится на основании истории болезни, предоставляемой пациентом. Иногда у пациентов может возникать мотивация либо к преувеличению, либо к занижению употребления ПАВ; поэтому для того, чтобы быть уверенным в диагнозе, обычно бывает необходимо подтвердить историю болезни, рассказанную пациентом, результатами физикального осмотра и исследований, а иногда и историей, рассказанной значимыми третьими лицами. Предварительный диагноз опиоидной зависимости может, конечно, поставить любой медицинский работник, получивший соответствующую подготовку, однако перед предоставлением лечения опиоидными агонистами этот диагноз должен быть подтвержден врачебным персоналом.

Места инъекций

Полезную информацию о времени и продолжительности употребления наркотиков путем инъекций может дать осмотр мест инъекций. Следы от недавних уколов мелкие, красные, иногда воспалены и окружены небольшими кровоподтеками. Места старых инъекций обычно не воспалены, но иногда имеют пигментные пятна (либо более светлые, либо более темные), и кожа может быть атрофирована, что создает впечатление впалых участков. У пациента с опиоидной зависимостью, у которого в настоящее время имеются нейроадаптивные изменения, обычно можно видеть сочетание свежих и старых точек инъекции. Для инъекции можно использовать разные точки на теле, но наиболее распространенными являются локтевая ямка (область на внутренней стороне локтевого сустава) и паховая область.

Интерпретация результатов скрининговых исследований с целью выявления наркотиков в моче

Скрининговые исследования с целью выявления наркотиков в моче позволяют определить факт недавнего употребления наркотиков; эта информация может иметь большое значение для оценки состояния пациента. Точная интерпретация результатов любого анализа будет зависеть от конкретной коммерческой тест-системы или используемых реагентов. В целом положительный результат анализа на наркотики из класса опиоидов указывает на употребление незаконных или законно назначаемых опиоидов в течение последних нескольких дней. Однако положительные реакции также могут быть вызваны большим количеством макового семени. Многие коммерческие тест-системы для скрининговых исследований на наличие наркотика не распознают бупренорфина, но сейчас ситуация в этом отношении меняется; поэтому по данному вопросу лучше всего навести справки в лаборатории. Некоторые исследования, такие как газовая хроматография и масс-спектрометрия (ГХМС), позволяют определить конкретный опиоид. Героин распадается на 6-моноацетилморфин (6-МАМ), потом на морфин, а потом на кодеин; таким образом, присутствие 6-МАМ обычно является специфичным показателем употребления героина в течение последних 24 часов. Морфин, как с небольшим количеством кодеина, так и без него, может указывать на употребление в течение последних нескольких дней либо героина, либо морфина. Небольшие количества морфина в присутствии больших количеств кодеина могут указывать на большие дозы кодеина, поскольку кодеин также может метаболизироваться в морфин, хотя большая его часть метаболизируется другим путем.

Степень опиоидной интоксикации и синдрома отмены

К характерным признакам опиоидной интоксикации относятся опущенные веки и суженные зрачки, состояние седации, сниженная интенсивность дыхания, кивание головой, а также зуд и почесывание (вызванные выделением гистамина).

К признакам синдрома отмены опиоидов относятся зевота, тревога, боль в мышцах, абдоминальные спазмы, головная боль, расширенные зрачки, бессонница, рвота, понос, пилоэрекция ("гусиная кожа"), возбуждение, миоклоническое подергивание, беспокойство, делирий, судороги и повышенные интенсивность дыхания, кровяное давление и пульс. В приложении 10 приведены шкалы, которые могут быть полезны для оценки степени тяжести синдрома отмены опиоидов.

6.2 Выбор метода лечения

Следует ли предпочитать поддерживающее лечение агонистами (то есть лечение метадоном или бупренорфином) отмене и лечению антагонистами (налтрексоном) перорально или только отмене без лечения?

См. краткую характеристику качества данных в приложении 1 в:
разделах A1.1 и A1.2 относительно сравнения метадона с отменой;
разделе A1.3 относительно сравнения бупренорфина с отменой или применением плацебо;
разделе A1.11 относительно сравнения налтрексона с применением плацебо.

Эффективность

Метадон в сравнении с отменой

В недавно обновленном Кокрановском обзоре [105] поддерживающего лечения метадоном в сравнении с отсутствием заместительной опиоидной терапии было выявлено три рандомизированных контролируемых исследования (РКИ), в которых сравнивалось лечение метадоном с отменой опиоидов, после которой следовало применение плацебо[106, 107, 108]. Эти исследования показывают, что по сравнению с отменой опиоидов или применением плацебо поддерживающее лечение метадоном резко снижает уровни употребления незаконных опиоидов (относительный риск (ОР) 0,32; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,23-0,44, качество данных высокое) и повышает процент удержания в лечении (ОР 3,05; 95% ДИ 1,75-5,35). Обсервационные исследования показывают, что уровень смертности при лечении метадоном составляет примерно одну треть от уровня смертности при отсутствии лечения (ОР 0,37; 95% ДИ 0,29-0,48, качество данных низкое).

Судя по всему, метадон снижает риск заражения ВИЧ-инфекцией примерно на 50% (ОР 0,45; 95% ДИ 0,35-0,59, качество данных среднее), и аналогичное снижение наблюдается относительно показателей сероконверсии (ОР 0,36; 95% ДИ 0,19-0,66, качество данных низкое) в сравнении с отменой или отсутствием лечения. Исследований, в которых сравнивалось бы лечение метадоном с лечением налтрексоном, выявлено не было.

Бупренорфин в сравнении с отменой или плацебо

В Кокрановском обзоре в отношении бупренорфина выявлено одно исследование, в котором бупренорфин сравнивается с плацебо[109], а также одно исследование, в котором сравнивается применение дозы 1 мг в день с более высокими дозами[110]. В сравнении с плацебо (включая дозу 1 мг в качестве плацебо) бупренорфин приводит к снижению употребления героина и улучшению процента удержания в лечении в зависимости от дозы. Доза 16 мг бупренорфина приводит к более высоким показателям удержания в лечении (ОР 1,52; 95% ДИ 1,23-1,88) и снижению числа положительных тестов на содержание морфина в моче (стандартизированная средняя разница (ССР) -0,65, 95% ДИ от -0,86 до -0,44) по сравнению с плацебо.

Налтрексон в сравнении с плацебо

В Кокрановском обзоре применения налтрексона для профилактики рецидива опиоидной зависимости выявлено 6 исследований с общим числом 249 пациентов[170]. Для пациентов, прошедших детоксикацию, налтрексон оказался более эффективным средством,

нежели плацебо, с точки зрения уменьшения употребления героина (ОР 0,72; 95% ДИ 0,58-0,90, качество данных низкое), но он не повлиял на процент удержания в лечении (ОР 1,08; 95% ДИ 0,74-1,57) или частоту рецидива в период катамнестического наблюдения после лечения (ОР 0,94; 95% ДИ 0,67-1,34).

Безопасность

Поддерживающее лечение метадоном связано с повышением смертности в первые две недели лечения в сравнении с уровнем до начала лечения, что обусловлено угнетением дыхания[111]. После этого начинается снижение смертности, которое наблюдается вплоть до прекращения лечения. На той или иной стадии большинство пациентов снова начинают употреблять опиоиды, и снижение толерантности, связанное с завершением процесса отмены опиоидов, может вести к повышению риска передозировки опиоидов.

Фармакологические исследования указывают на то, что применение бупренорфина, вероятно, связано с меньшим риском передозировки, чем применение метадона, но случаи летальной передозировки бупренорфина в комбинации с другими седативными средствами все же могут иметь место.

Лечение налтрексоном может повышать риск передозировки седативных средств в период после прекращения приема налтрексона. По всей видимости, риск летальных осложнений также повышается в случае применения некоторых ускоренных методов отмены опиоидов, которые назначаются для подведения пациентов к началу лечения налтрексоном; в частности, это касается применения антагонистов в комбинации с сильнодействующим седативным эффектом.

У значительной части пациентов, получающих лечение опиоидными агонистами, развиваются побочные эффекты (см. раздел 6.5). Метадон ведет к незначительному увеличению интервала QT (то есть времени между началом зубца Q и окончанием зубца T в электрическом цикле сердца), что, возможно, приводит к незначительному повышению вероятности угрожающей жизни сердечной аритмии, хотя дать точную оценку повышению какого-либо риска сложно. Бупренорфин и налтрексон не ведут к увеличению интервала QT.

К противопоказаниям для применения поддерживающего лечения опиоидными агонистами и к случаям, когда необходимо соблюдать осторожность при лечении, относятся декомпенсированная болезнь печени (например, при желтухе и асците) – поскольку в данном контексте опиоиды могут спровоцировать печеночную энцефалопатию – а также острая бронхиальная астма и другие причины дыхательной недостаточности.

Меры предосторожности как при лечении опиоидными агонистами, так и при опиоидной детоксикации требуются при применении более одного лекарственного средства с высокой степенью риска, психических заболеваниях, низких уровнях нейроадаптации к опиоидам (например, в случае недавнего помещения под стражу, поскольку многие люди, находящиеся в местах лишения свободы, не употребляют опиоиды с частотой, необходимой для того, чтобы поддерживать уровень толерантности к опиоидам) и при значительных сопутствующих соматических расстройствах.

Мер предосторожности при отмене опиоидов вместо поддерживающего лечения опиоидными агонистами требуют беременность (потому что отмена опиоидов может привести к выкидышу) и тяжелые острые соматические или психиатрические расстройства (потому что синдром отмены может ухудшить или осложнить ведение основных расстройств).

Соотношение затрат и результатов

В ходе недавнего исследования опиоидной заместительной терапии в различных странах[112] в нескольких странах-членах ВОЗ (Индонезии, Иране, Литве и Польше) были собраны данные по использованию ресурсов и стоимости поддерживающего лечения метадоном и бупренорфином.

Общие месячные затраты на предоставление длительного поддерживающего лечения метадоном и бупренорфином (включая первоначальную индукционную фазу лечения) колебались от 26-36 долларов США в Индонезии и Исламской Республике Иран (около 1 доллара в день) до 296 долларов США в Польше (около 10 долларов в день). Это дает представление о диапазоне ожидаемых инвестиций, необходимых для предоставления поддерживающего

лечения метадоном потребителям данной услуги в стране с низким или средним уровнем доходов. В странах с высоким уровнем доходов стоимость поддерживающего лечения метадоном и бупренорфином обычно оценивается суммой около 5000 долларов США в год, или 15 долларов в день[113].

Оценка стоимости предоставления медикаментозного лечения не является адекватной основой для планирования бюджета, поскольку лечение может представлять собой лишь некоторую часть общих затрат на эти услуги (например, <20% в Исламской Республике Иран). Исследования, проведенные в Австралии, Канаде, США и Соединенном Королевстве, позволили оценить воздействие лечения на общие расходы на здравоохранение, расходы на социальное обеспечение, потерю производительности труда и преступность. Так, эти исследования позволяют оценить экономическую "прибыль на инвестированный капитал" при лечении опиоидной зависимости[62, 114]. Они показывают, что лечение опиоидной зависимости окупает себя, поскольку экономия в расходах на социальные нужды выше, нежели расходы на лечение. При этом результаты этих исследований сложно экстраполировать на страны с более низким уровнем доходов.

Оценки соотношения затрат и результатов в странах с высоким уровнем доходов показали, что поддерживающее лечение как метадоном, так и бупренорфином является экономически целесообразным и располагается существенно ниже порогов, принимаемых для анализа затрат и выгод лечения[115, 116].

Стоимость "однократного" эпизода отмены опиоидов существенно различается в различных условиях и зависит от метода отмены, продолжительности лечения, используемых лекарственных средств и кадровых ресурсов.

Учитывая различия между поддерживающим лечением и отменой, сложно оценить долгосрочные последствия с точки зрения издержек при выборе между:

- поддерживающим лечением опиоидными агонистами, имеющим низкую интенсивность и большую продолжительность, а также низкий показатель частоты рецидива, и
- отменой опиоидов, имеющей высокую интенсивность и короткую продолжительность, а также относительно высокую частоту рецидива.

Недостатки данных

Исследований, напрямую сравнивающих три разных подхода к лечению с использованием рандомизированной схемы, найдено не было. Вероятно, этот вопрос трудно изучать посредством РКИ, поскольку пациенты могут не соглашаться на отказ от права выбирать условия лечения. В выявленных клинических испытаниях сравнивались решение о попытке отмены опиоидов в определенный момент времени и поддерживающее лечение метадоном. На практике за неудачной попыткой отмены опиоидов обычно следуют повторные попытки до тех пор, пока либо не будет достигнут успех, либо пациент прекращает попытки отказаться от употребления опиоидов. В данном обзоре не было выявлено РКИ, в которых бы сравнивались неоднократные попытки отмены опиоидов с поддерживающим лечением опиоидными агонистами. Также было отмечено отсутствие исследований, сравнивающих поддерживающее лечение метадоном и бупренорфином с отменой опиоидов и профилактикой рецидива с использованием налтрексона.

Соображения, касающиеся лечения

На практике часто наблюдается размытая грань между поддерживающим лечением опиоидными агонистами и отменой опиоидов с использованием постепенно уменьшающихся доз метадона или бупренорфина. Часто пациенты начинают с уменьшения доз агониста, одновременно пытаясь прекратить употребление героина, и временно повышают свои дозы агониста при всяком случае рецидива.

Положительные эффекты поддерживающего лечения опиоидными агонистами

Наиболее важным положительным эффектом поддерживающего лечения опиоидными агонистами является значительно меньший уровень смертности, чем при методах лечения, основанных на отмене опиоидов (фактические данные, доказывающие этот эффект, более убедительны в отношении метадона,

чем в отношении бупренорфина). У большинства пациентов поддерживающее лечение опиоидными агонистами приводит к сокращению употребления героина и повышению процента удержания в лечении наркозависимости в целом.

Нежелательные эффекты и последствия

Многие пациенты находят ежедневный прием доз лекарственных средств под надзором обременительным, а некоторые пациенты испытывают побочные эффекты (включая симптомы отмены опиоидов в периоды между дозами) при приеме метадона. Пациенты, принимающие метадон и бупренорфин, по-прежнему могут испытывать опиоидные эффекты, если они принимают незаконные опиоиды, и хотя эти эффекты и ослаблены, они не блокируется полностью, как блокировались бы при приеме налтрексона. Это приводит к достижению хороших показателей удержания в поддерживающем лечении опиоидными агонистами даже в случае с пациентами, продолжающими употреблять героин, но это также может задержать переход к долгосрочной абстиненции. Для пациентов, проходящих лечение метадоном и бупренорфином, некоторые трудности может вызывать необходимость добираться до места лечения, если от них требуется принимать лекарственные средства под непосредственным наблюдением. Неконтролируемый прием лекарственных средств приводит к повышению показателей злоупотребления опиоидными агонистами, а также к переходу лекарственных препаратов в незаконный оборот наркотиков. Также дозы лекарственных средств для приема на дому могут случайно быть употреблены детьми и взрослыми, не имеющими представления об опиоидах, что может приводить к летальному исходу. Прекращение приема метадона и бупренорфина может привести к синдрому отмены, который будет более продолжительным, а иногда и более тяжелым, чем отмена героина. Также многие пациенты возобновляют употребление героина после прекращения приема метадона, даже после продолжительного лечения.

Заключение

Для большинства пациентов поддерживающее лечение опиоидными агонистами приводит к лучшим результатам, нежели попытки отмены опиоидов, как при приеме налтрексона после отмены, так и без него. В частности, пациенты, проходящие поддерживающее лечение опиоидными агонистами, имеют больше шансов на выживание, отказ от употребления героина и поддержание контакта с системой лечения, чем те, кто такого лечения не получает.

Рекомендация

Для фармакологического лечения опиоидной зависимости врачи должны предлагать отмену опиоидов, поддерживающее лечение опиоидными агонистами и лечение опиоидными антагонистами (налтрексоном), но большинству пациентов следует рекомендовать прибегнуть к поддерживающему лечению опиоидными агонистами.

- **Категоричность рекомендации – высокая.**
- **Качество фактических данных – от низкого до среднего**
- **Примечания: Существуют данные среднего качества, свидетельствующие о том, что в результате поддерживающего лечения агонистами достигается более значительное снижение в употреблении незаконных опиоидов в среднесрочном периоде, чем в результате отмены опиоидов или лечения антагонистами. Пациентов с опиоидной зависимостью необходимо поощрять к прохождению лечения опиоидными агонистами, а не к другим подходам. Но существует целый спектр степеней тяжести опиоидной зависимости. В менее тяжелых случаях опиоидной зависимости (например, неинъекционные потребители и лица, недавно начавшие употреблять опиоиды) большинству пациентов все так же рекомендуется проходить поддерживающее лечение опиоидными агонистами, однако значительному числу пациентов могут пойти на пользу методы лечения, основанные на отмене опиоидов, и их разумно было бы рекомендовать некоторым пациентам.**

Рекомендация

В случае пациентов с опиоидной зависимостью, не начавших поддерживающее лечение опиоидными агонистами, рекомендуется рассмотреть возможность фармакотерапии антагонистами с применением налтрексона после завершения отмены опиоидов.

- **Категоричность рекомендации – стандартная.**
- **Качество фактических данных – низкое.**
- **Примечания: В данной рекомендации признается, что не все пациенты имеют возможность доступа к поддерживающему лечению опиоидными агонистами и не все пациенты, которые имеют такую возможность, желают ею воспользоваться. В таких обстоятельствах применение налтрексона после отмены опиоидов, по всей видимости, обладает преимуществами перед отменой опиоидов без налтрексона у тех пациентов, которые готовы принимать налтрексон.**

6.3 Поддерживающее лечение опиоидными агонистами

6.3.1 ПОКАЗАНИЯ К ПОДДЕРЖИВАЮЩЕМУ ЛЕЧЕНИЮ ОПИОИДНЫМИ АГОНИСТАМИ

Каковы показания к поддерживающему лечению опиоидными агонистами?

Поддерживающее лечение агонистами показано всем пациентам, которые страдают опиоидной зависимостью и могут дать осознанное согласие, а также тем, у кого нет особых противопоказаний. Принимая во внимание долгосрочную природу лечения и возможность токсичности в первые две недели, перед рекомендацией поддерживающего лечения опиоидными агонистами требуется высокая степень точности диагноза. Если диагноз не может быть подтвержден путем наблюдения синдрома отмены опиоидов, следов от инъекций или путем подтверждения предыдущего лечения, то лечение следует начинать осторожно и под пристальным наблюдением. В такой ситуации отсутствие интоксикации опиоидными агонистами будет служить прямым свидетельством опиоидной толерантности. Персонал должен с осторожностью подходить к исключению пациентов, обращающихся за поддерживающим лечением опиоидными агонистами, поскольку при отсутствии лечения такие пациенты часто демонстрируют неудовлетворительные клинические результаты[117].

6.3.2 ВЫБОР ПОДДЕРЖИВАЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ АГОНИСТАМИ

У пациентов, которые должны проходить поддерживающее лечение агонистами, чему следует отдавать предпочтение: метадону или бупренорфину?

Краткую характеристику качества данных см. в разделе A1.4 приложения 1.

Эффективность

В рамках Кокрановского сотрудничества в 2004 году был проведен систематический обзор и мета-анализ по данной теме[118], дополненный в 2008 году (в печати). Использование метадона и бупренорфина сравнивалось в десяти исследованиях с применением либо гибкой дозировки, либо доз более 6 мг бупренорфина или 50 мг метадона.

Гибкая доза бупренорфина в сравнении с гибкой дозой метадона

При назначении гибких доз бупренорфин оказался менее эффективным в отношении удержания пациентов в лечении, чем метадон (7 исследований, 976 участников, ОР 0,82; 95% ДИ 0,69-0,96), но в отношении употребления героина на основании результатов анализа мочи на предмет наличия морфина существенной разницы не наблюдалось (6 исследований, 837 участников, ССР = -0,12; 95% ДИ от -0,26 до 0,02), равно как и в отношении употребления героина со слов самих пациентов (2 исследования, 326 участников, ССР = -0,10; 95% ДИ от -0,32 до 0,12).

Умеренная доза бупренорфина (6-8 мг/день) в сравнении с умеренной дозой метадона (50-80 мг/день)

Будучи частичным агонистом, бупренорфин демонстрирует лучшие характеристики фармакологической безопасности, нежели метадон. Данные по безопасности, полученные в результате рандомизированных испытаний, не показывают существенных различий между метадоном и бупренорфином, что обусловлено малыми размерами выборки. Данные наиболее высокого качества в отношении повышения безопасности бупренорфина были получены в результате широкого внедрения бупренорфина во Франции в 1995 году, за которым последовало снижение смертности от передозировки опиоидов на 79%[119]. В период с 1994 по 1998 гг. смертность, связанная с бупренорфином, по некоторым оценкам, была в 1,4 раза выше, чем смертность, связанная с метадоном, однако и число пациентов, принимавших бупренорфин, было в 14 раз больше, чем число пациентов, принимавших метадон[120].

Хотя и были сообщения о смертельных исходах при приеме бупренорфина в комбинации с другими седативными средствами[121, 122], расчетный коэффициент смертности, связанной с бупренорфином, составляет 0,2 на 1000 пациенто-лет[123], что существенно меньше, чем

смертность, связанная с героиновой зависимостью при отсутствии лечения[124].

При проведении РКИ редко удается обеспечить высокое качество сбора данных по безопасности, однако было установлено, что пациенты, принимающие бупренорфин, чаще сообщают о головной боли, а пациенты, проходящие лечение метадоном – о более сильном седативном эффекте[125]. При приеме бупренорфина наблюдается тенденция к улучшению психомоторной деятельности[126, 127]. При инъекции бупренорфин повреждает вены, и при инъекционном введении бупренорфина потребителям инъекционных наркотиков часто имеют место осложнения[119, 128]. По всей видимости, метадон ведет к удлинению интервала QT, и при его использовании сообщалось о неблагоприятных явлениях сердечной аритмии. В ходе клинических исследований степень удлинения интервала QT при применении метадона оказалась минимальной, однако появляется незначительное увеличение риска возникновения угрожающей жизни сердечной аритмии, тогда как при приеме бупренорфина такой эффект не наблюдается[129, 130, 131, 132].

Бупренорфин в таблетках легко может стать предметом злоупотреблений. Всякий раз, когда бупренорфин назначался потребителям инъекционных наркотиков, наблюдалась связанная с этим эпидемия инъекционного употребления бупренорфина, и пациенты, обращавшиеся за лечением, в качестве первого и основного наркотического средства – предмета злоупотребления принимали бупренорфин. Хотя имеют место и случаи инъекционного употребления метадона, они достаточно редки – особенно когда дозы для приема на дому выдаются в разбавленном виде (200 мл на дозу), и эта проблема может быть решена путем контролируемого приема дозы метадона.

Надзор за приемом доз бупренорфина не позволяет в полной мере устранить проблему злоупотребления, поскольку обеспечить надлежащий надзор за сублингвальным приемом лекарственного средства, на полное растворение которого может уходить до 15 минут, сложно. Инъекционное употребление бупренорфина, попавшего в незаконный оборот, может поддерживать постоянную зависимость, способствовать передаче гемотрансмиссивных вирусов и приводить к смертельной передозировке в случаях комбинации данного лекарственного средства с другими седативными средствами. Также инъекционное употребление бупренорфина приводило к гепатиту, местным и системным инфекциям, повреждениям вен и артерий и другим проблемам, связанным с инъекциями.

К распространенным неблагоприятным эффектам, обусловленным приемом бупренорфина, относятся головная боль, запоры, нарушения сна и беспокойство. Свидетельства того, что бупренорфин способствует значительному удлинению QT, отсутствуют.

В целом, хотя бупренорфин сам по себе, вероятно, является более безопасным лекарственным средством, сложность количественного определения этих выгод и сравнения их с риском перехода бупренорфина в незаконный оборот и инъекционного употребления означает, что каких-либо выводов о различиях в отношении безопасности сделать нельзя.

Соотношение затрат и результатов

Стоимость метадона составляет примерно 0,5 – 1,0 центов США за мг, или от 60 центов до 1,20 долларов США за эффективную дозу (см. следующий раздел). Стоимость доставки и связанных с нею курсов лечения колеблется от 5000 долларов США в год в странах с высоким уровнем доходов до примерно 500 долларов в год в странах с более низким уровнем доходов и хорошим уровнем обеспеченности ресурсами.

Стоимость бупренорфина составляет примерно от 10 центов до 1 доллара за мг, или от 80 центов до 8 долларов США за минимальную рекомендуемую дозу (см. следующий раздел). Остальные расходы, связанные с лечением, скорее всего аналогичны расходам при лечении метадоном в случае контролируемого приема бупренорфина.

При приеме в изученных дозах метадон дешевле и эффективнее бупренорфина, поэтому в сравнениях соотношения затрат и результатов, содержащихся в данном обзоре, он занимает доминирующее положение.

Недостатки данных

Поскольку лечение как метадоном, так и бупренорфином является дозозависимым, то адекватное сравнение зависит от доз. Также, поскольку бупренорфин является частичным агонистом, проводить прямые сравнения доз с метадоном сложно. Фармакологические данные говорят о том, что 6-8 мг – это, возможно, не оптимальная доза бупренорфина. Эффективными будут более высокие дозы бупренорфина, поскольку они действуют в течение более длительного времени и более эффективно блокируют эффекты употребления героина. Во многих исследованиях не используется анализ намерения лечить, и пациенты, прекращающие лечение, под катамнестическое наблюдение обычно не попадают.

Соображения, касающиеся лечения

Метадон существует в нескольких формах – для инъекций, раствор для приема перорально и таблетки. Для лечения опиоидной зависимости рекомендуется раствор для приема перорально, потому что его прием легче контролировать; также если лекарственное средство для приема на дому выдается в достаточно разбавленном виде (например, до 200 мл), меньше вероятности того, что оно будет использоваться для инъекций.

Бупренорфин выпускается в форме сублингвальной таблетки, чаще всего по 2 и 8 мг. Поскольку для полного растворения таблетки необходимо 5-15 минут, ее прием контролировать трудно. Положительным моментом является то, что благодаря большой продолжительности действия примерно две трети пациентов могут применять бупренорфин через день или раз в три дня, что снижает потребность в ежедневном надзоре. В настоящее время в Австралии, Европе и Соединенных Штатах Америки выпускается форма бупренорфина в сочетании с налтрексоном в соотношении 4:1 (более подробно см. Приложение 4).

Когда у пациентов в анамнезе имеется инъекционное введение бупренорфина (приобретенного незаконно или по рецепту), предпочтение следует отдавать поддерживающему лечению метадоном, а не бупренорфином.

Период полувыведения метадона чрезвычайно изменчив, и значительное меньшинство пациентов не могут переносить прием метадона раз в сутки без проявления симптомов отмены между дозами[133]. Для многих из этих пациентов лучшим вариантом может быть бупренорфин.

Заключение

В исследованиях, проведенных на сегодняшний день, метадон в стандартных дозах более эффективен с точки зрения удержания пациентов в лечении и снижения употребления героина, чем бупренорфин в стандартных дозах, при том, что метадон еще и дешевле. Эти данные взяты из мета-анализа качественно проведенных клинических испытаний (качество данных среднее), однако прием более высоких доз бупренорфина может привести к другим результатам. Хотя можно ожидать, что лечение бупренорфином более безопасно, чем лечение метадоном, это утверждение не было подтверждено исследованиями. В настоящее время оптимальным вариантом лечения считается предоставление высококачественного метадона, а бупренорфин оставлен как метод лечения резервного ряда для пациентов, для которых применение метадона нежелательно, не подходит или неэффективно. Пациентам, употребляющим бупренорфин в форме инъекций, должен назначаться метадон, а не бупренорфин. В данном выводе результатам лечения придается большее значение, чем возможным различиям в безопасности, ввиду высокой смертности от опиоидной зависимости, оставленной без лечения.

Рекомендация

В качестве метода поддерживающего лечения опиоидными агонистами большинству пациентов следует рекомендовать прием метадона в адекватных дозах, а не бупренорфина.

- **Категоричность рекомендации – высокая.**
- **Качество фактических данных – высокое.**
- **Примечания: Хотя общее предпочтение может отдаваться метадону по сравнению с бупренорфином, некоторым пациентам большую пользу может принести бупренорфин. К причинам, по которым необходимо принимать бупренорфин, могут относиться предыдущая реакция на бупренорфин или отсутствие реакции на метадон, короткая продолжительность действия действия метадона (т.е. наличие симптомов отмены**

см. продолжение на следующей странице

продолжение рекомендации

между дозами), взаимодействие между метадоном и другими принимаемыми лекарственными средствами, специфичные побочные эффекты метадона, доступность лечения и предпочтение, отдаваемое пациентом субъективным эффектам бупренорфина по сравнению с метадоном. Причины, по которым бупренорфин не следует использовать, включают в себя наличие в анамнезе употребления бупренорфина в виде инъекции, обусловленные бупренорфином неблагоприятные эффекты и неудачное лечение бупренорфином в прошлом.

6.3.3 НАЧАЛЬНЫЕ ДОЗЫ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ ОПИОИДНЫМИ АГОНИСТАМИ

Какие начальные дозы метадона или бупренорфина следует назначать?

Начальная доза метадона

Начальная доза метадона должна основываться на тщательной оценке степени нейроадаптации пациента. Первые две недели лечения метадоном являются периодом высокого риска передозировки, потому что бывает сложно с достаточной уверенностью оценить уровень нейроадаптации. Для пациентов, которым назначаются опиоиды, общая суточная доза должна переводиться в эквивалентную дозу метадона, выдаваемую раз в день. Для пациентов, употребляющих уличные опиоиды (например, героин), доз метадона 20 мг в сутки будет вполне достаточно для облегчения симптомов отмены и удержания в лечении, и при этом будет оставаться низкий риск передозировки опиоидов. Пациенты с низкой или неопределенной степенью нейроадаптации должны начинать лечение с малых доз метадона под тщательным надзором. Некоторые пациенты с высоким уровнем нейроадаптации будут испытывать определенный дискомфорт, если они прекратят употреблять героин и начнут лечение метадоном при суточной дозе 20 мг. В данной группе возможность применения более высоких доз (вплоть до 30 мг) для удержания пациентов в лечении и большей комфортности должна оцениваться в сопоставлении с риском смертельной передозировки в случае завышения оценки уровня нейроадаптации. Более безопасной, хотя и более трудоемкой стратегией является назначение начальной безопасной дозы и осмотр пациента несколько часов спустя для оценки реакции на эту дозу, корректировка следующей суточной дозы и при необходимости назначение дополнительной дозы.

Как только будет установлено, что начальная доза переносится хорошо, дозу метадона следует постепенно увеличивать до тех пор, пока пациент не начнет ощущать себя комфортно и не перестанет употреблять героин или другие незаконные опиоиды. Скорость увеличения дозы должен оцениваться в каждом случае индивидуально и обычно не должна превышать 10 мг каждые несколько дней.

Рекомендация

Во время индукционной фазы лечения метадоном начальная суточная доза должна зависеть от уровня нейроадаптации. Обычно она не должна превышать 20 мг и ни в коем случае не должна быть больше 30 мг.

- **Категоричность рекомендации – высокая.**
- **Качество фактических данных – очень низкое**

Начальная доза бупренорфина

Риск передозировки во время индукционной фазы лечения бупренорфином низок. Однако у пациентов с высокой степенью нейроадаптации к опиоидам бупренорфин может первоначально вызвать стремительное развитие симптомов отмены, и таким пациентам может быть полезнее назначить меньшие начальные дозы (2 мг). Кроме того, перед принятием первой дозы бупренорфина пациенты должны подождать появления легких симптомов отмены опиоидов (обычно не менее 12 часов после последнего приема героина или других опиоидов кратковременного действия), чтобы снизить риск стремительного развития симптомов отмены, обусловленного бупренорфином. Пациенты с умеренным уровнем нейроадаптации обычно хорошо переносят начальные дозы в 4-8 мг в сутки.

Как только будет установлено, что начальная доза переносится хорошо, дозу бупренорфина можно достаточно быстро увеличить до уровня, при котором будет обеспечиваться стабильное действие на протяжении 24 часов и который будет клинически эффективным.

6.3.4 ФИКСИРОВАННАЯ ИЛИ ГИБКАЯ ДОЗИРОВКА ПРИ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕМ ЛЕЧЕНИИ АГОНИСТАМИ

Должны ли дозы метадона и бупренорфина быть фиксированными, или их нужно подбирать индивидуально?

Исследований, в которых сравнивались бы фиксированные и гибкие дозы при поддерживающем лечении метадоном или бупренорфином, выявлено не было. Гибкие схемы дозировки считаются более предпочтительными, поскольку существуют индивидуальные различия во всасывании и метаболизме, а также связанные с дозировкой различия в клинической реакции. Обычно доза метадона и бупренорфина должна повышаться до тех пор, пока не прекратится употребление незаконных опиоидов. После этого дозу нужно часто пересматривать, не допуская при этом, чтобы пациенты были одержимы мыслями о незначительных изменениях своей дозы. Дозу метадона нужно пересматривать чаще во время индукционной фазы лечения и повышения доз, после пропуска доз и во время снижения доз. Обычно во время поддерживающей фазы схема лечения пациента должна пересматриваться как минимум раз в месяц.

6.3.5 ПОДДЕРЖИВАЮЩИЕ ДОЗЫ МЕТАДОНА

Какие поддерживающие дозы метадона и бупренорфина следует назначать?

> *См. краткую характеристику качества данных в разделе A1.5 приложения 1.*

Имеются фактические данные среднего качества, которые свидетельствуют о том, что высокие дозы метадона (>60 мг) лучше удерживают пациентов в лечении и больше снижают употребление героина, чем более низкие дозы (<40 мг). Медицинские работники должны назначать действенные дозы метадона и быть готовы к повышению доз, если пациенты будут продолжать употребление незаконных опиоидов.

Исследования при фиксированных дозах метадона были разделены на исследования, в которых сравнивались дозы 1-39, 40-59, 60-109 и более 109 мг (все пациенты из последней категории получали 160 мг).

Эффективность

60-109 мг в сравнении с 1-39 мг

По сравнению с дозами в диапазоне 1-39 мг, дозы от 60 до 109 мг лучше удерживают пациентов в лечении (ОР 1,36; 95% ДИ 1,13-1,63, качество данных высокое) и приводят к более высокой частоте воздержания от опиоидов (ОР 1,59; 95% ДИ 1,16- 2,18, качество данных низкое) и воздержания от кокаина (ОР 1,81; 95% ДИ 1,15-2,85, качество данных среднее).

60-109 мг в сравнении с 40-59 мг

По сравнению с дозами в диапазоне 40-59 мг, дозы от 60 до 109 мг обеспечивают лучшее удержание в лечении (ОР 1,23; 95% ДИ 1,05-1,45, качество данных высокое), и нестатистически значимое снижение употребления героина (ОР 1,51; 95% ДИ 0,63- 3,61, качество данных низкое).

40-59 мг в сравнении с 1-39 мг

Заметной разницы между средними (40-59 мг) и низкими дозами (1-39 мг) с точки зрения удержания в лечении (ОР 1,26; 95% ДИ 0,91, 1,17, в пользу средних доз, качество данных среднее) отмечено не было.

Дозы более 109 мг

По сравнению с дозами в диапазоне 60-109 мг, суточная доза 160 мг не приводила к улучшению удержания в лечении (ОР 0,96; 95% ДИ 0,69-1,34, качество данных низкое), хотя эта повышенная доза приводила к лучшим показателям удержания в лечении, чем дозы менее 60 мг (ОР 1,67; 95% ДИ 1,05-2,66).

Нерандомизированные исследования

В многочисленных нерандомизированных исследованиях лучшие результаты были выявлены у пациентов, принимавших большие дозы метадона[134, 135, 136, 137, 138, 139].

Безопасность

Высокие дозы метадона могут быть связаны с повышенным риском удлинения QT. Точную степень риска возникновения

негативных эффектов, обусловленных QT, сложно определить количественно, но она, вероятно, меньше, чем польза высоких доз метадона. В пользу этого говорят и факты, указывающие на снижение риска смертности у пациентов, принимающих высокие дозы метадона[140].

Соотношение затрат и результатов

Исследований, в которых сравнивалось бы соотношение затрат и результатов при высоких и низких дозах метадона, выявлено не было. В странах с высоким уровнем обеспеченности ресурсами стоимость метадона составляет незначительную часть от общей стоимости лечения, и применение больших доз, вероятно, улучшит соотношение затрат и результатов лечения метадоном. В странах с меньшим уровнем обеспеченности ресурсами, где стоимость метадона может составлять значительную часть общей стоимости лечения, ситуация менее ясна. Однако если употребление героина продолжается при приеме любой данной дозы метадона, то, вероятно, повышение дозировки метадона будет экономически оправдано.

Недостатки данных

Качество фактических данных по этому вопросу невысокое. В частности, отсутствуют научные исследования по изучению воздействия доз метадона, назначаемых на основании РКИ. Хотя данные нерандомизированных исследований указывают на тесную связь между высокими дозами метадона и хорошими клиническими исходами, в этом выводе может присутствовать систематическая погрешность вследствие того, что пациенты, реагирующие на лечение метадоном, остаются на лечении дольше и принимают более высокие дозы, нежели те пациенты, которые не реагируют на лечение.

Соображения, касающиеся лечения

В клинической практике дозы подбираются индивидуально на основании продолжающегося употребления героина, наличия симптомов отмены между дозами и неблагоприятных эффектов. Исследования фармакокинетики указывают на существенные различия во всасывании и метаболизме метадона. В этом контексте лучшим мерилом активной дозы скорее будут самые нижние уровни метадона, измеряемые через 24 часа после приема дозы. Некоторые пациенты могут получать адекватное лечение малыми дозами, другим же могут потребоваться дозы, превышающие целевой диапазон доз.

Заключение

Дозы в диапазоне 60-109 мг эффективнее, чем меньшие дозы. Лечащих врачей следует поощрять к тому, чтобы они обычно назначали дозы именно в этом диапазоне. Врачи должны поощрять пациентов к приему этих высоких доз и не снижать свою дозу, особенно когда они продолжают употреблять незаконные опиоиды.

Рекомендация

В среднем поддерживающие дозы метадона должны находиться в диапазоне 60-120 мг в сутки.

- **Категоричность рекомендации – высокая.**
- **Качество фактических данных – низкое**

6.3.6 ПОДДЕРЖИВАЮЩИЕ ДОЗЫ БУПРЕНОРФИНА

Эффективность

Систематических обзоров эффективности бупренорфина в различных дозах выявлено не было. В рандомизированных испытаниях, проведенных с целью сравнения доз, было установлено, что 6 мг в день ведут к меньшему употреблению героина, чем 2 мг[141], 8 мг в день лучше обеспечивают удержание в лечении, чем 3 мг в день[142], а 12 мг в день приводят к меньшему употреблению героина, чем 4 мг в день[143]. Два исследования, посвященные изучению более высоких доз, указывают на тенденцию (не имеющую статистической значимости ни в одном из них), в соответствии с которой 16 мг в день более эффективны, чем 8 мг в день[110, 144].

Безопасность

По всей видимости, доза бупренорфина никак не влияет на безопасность. Однако из одного РКИ следует предположение о том, что у пациентов, принимающих более высокие дозы бупренорфина, более высока вероятность повышенных уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ).

Соотношение затрат и результатов

В данном обзоре не было выявлено ни одного исследования, в котором рассматривалось бы соотношение затрат и результатов при различных дозах бупренорфина. Стоимость бупренорфина является важным компонентом лечения бупренорфином, и хотя вероятно, что более высокие дозы будут более эффективными, их экономическая целесообразность не очевидна.

Недостатки данных

Данных о сравнении низких доз с дозами выше 6 мг мало.

Другие фактические данные

Высокие дозы бупренорфина (16-32 мг) блокируют дополнительные эффекты героина лучше, чем более низкие дозы[145, 146, 147, 148, 149, 150], и действуют на протяжении более длительного времени, не вызывая значительного дополнительного седативного действия.

Заключение

Хотя качество фактических данных низкое, при более высоких дозах удержание пациентов в лечении может быть лучше, а употребление героина меньше, чем при низких дозах, и при этом минимальны негативные эффекты, кроме стоимости. В среднем дозы должны быть не менее 8 мг в день. В случае, если пациенты продолжают употреблять незаконные опиоиды, следует рассмотреть возможность повышения дозы на 4-8 мг, до предела в 32 мг в день.

Рекомендация

Средние поддерживающие дозы бупренорфина должны составлять не менее 8 мг в день.

- **Категоричность рекомендации – стандартная.**
- **Качество фактических данных – очень низкое.**

6.3.7 НАДЗОР ЗА ПРИЕМОМ ДОЗ ПРИ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕМ ЛЕЧЕНИИ ОПИОИДНЫМИ АГОНИСТАМИ

Следует ли осуществлять надзор за приемом доз опиоидных агонистов при поддерживающем лечении

Существует очень немного систематических исследований по вопросу надзора за приемом доз при поддерживающем лечении опиоидными агонистами. Все клинические исследования, демонстрирующие эффективность и безопасность метадона и бупренорфина по сравнению с плацебо или отменой опиоидов, проводились в условиях приема лекарственных средств под надзором, равно как и исследования, сравнивающие метадон и бупренорфин. В некоторых странах при лечении бупренорфином прием доз проходит без надзора, особенно во Франции, а в некоторых странах для стабильных пациентов, проходящих лечение метадоном, практикуется ограниченный надзор за приемом доз (например, раз в неделю или реже). Переход в незаконный оборот имеет место как в отношении метадона, так и в отношении бупренорфина, если эти лекарственные средства принимаются не под надзором, хотя, по всей видимости, бупренорфин даже в комбинации с налоксоном переходит в незаконный оборот и употребляется в форме инъекций гораздо больше чем метадона[151].

Это, вероятно, обусловлено целым рядом факторов.

- Бупренорфин является средством, привлекательным для употребления в форме инъекций, потому что он вызывает сильные эффекты даже при небольших дозах, в результате чего складывается целая группа лиц, употребляющих бупренорфин в качестве первого и основного наркотика – предмета злоупотребления.
- Более легкие симптомы отмены при снижении дозы бупренорфина означают, что пациенты часть своего лекарственного средства могут принять, а остальное направить в незаконный оборот, не испытывая при этом сильных симптомов отмены.
- Полноценный надзор за приемом бупренорфина осуществлять сложно, поскольку он принимается сублингвально и на его растворение уходит 5-15 минут, тогда как метадон проглатывается.

Метадон сложно перевести в незаконный оборот, если прием дозы проходит под надзором, а когда он выдается для приема на дому в разбавленном виде (например, 200 мл), его употребление путем инъекции бывает редко. Он обладает большой продолжительностью действия, что делает его менее привлекательным для регулярных

инъекций. Обычно лица, нелегально приобретающие метадон, используют его для самолечения[152].

Данные о переводе в незаконный оборот и о смертельных случаях передозировки неизменно указывают на то, что неконтролируемый прием метадона является фактором риска, поскольку он приводит к существенному числу случаев смерти от передозировки у лиц, которым он не был назначен[153]. С другой стороны, бупренорфин в незаконном обороте реже приводит к смертельному исходу (хотя случаи смерти при его комбинации с другими седативными средствами имели место); однако более высока вероятность его употребления в форме инъекций. Главная проблема в отношении перехода в незаконный оборот бупренорфина заключается в том, что образуется группа лиц с основной зависимостью от незаконно приобретенного бупренорфина, которые подвергаются риску из-за проблем, связанных с инъекционным употреблением бупренорфина, что может привести к гепатиту С, ВИЧ, эндокардиту и местным инфекциям. Является ли эпидемия употребления переведенного в незаконный оборот бупренорфина чистым выигрышем или вредом – сказать трудно, поскольку она может вести к соответствующему снижению употребления героина, однако для многих стран это было бы неприемлемо, поскольку это поставит под угрозу жизнеспособность системы лечения наркозависимости.

Эти факты служат аргументом общественного здравоохранения в пользу лечения под надзором. С другой стороны, неконтролируемое лечение дешевле организовать и легче расширить. Во многих районах, где существует проблема распространения ВИЧ-инфекции среди потребителей инъекционных наркотиков, а нынешние масштабы лечения малы, расширение лечения является первоочередной задачей. Утверждается, что скорейшее расширение приема бупренорфина без надзора в краткосрочной перспективе является наиболее реальным методом удовлетворения пока не удовлетворенной потребности в лечении [154]. Однако неясно, позволит ли неконтролируемое лечение бупренорфином, с которым связана проблема инъекционного употребления бупренорфина, снизить распространение ВИЧ-инфекции до такой степени, как это было продемонстрировано в отношении контролируемого лечения метадоном.

Следует принять во внимание и то, как надзор за лечением влияет на самих пациентов. Опиоидная зависимость подразумевает отсутствие контроля за употреблением опиоидов, поэтому существуют серьезные теоретические основания полагать, что – по крайней мере, в начале лечения – надзор за приемом метадона и бупренорфина может благотворно действовать на пациентов. К сожалению, данные клинических исследований по этой теме отсутствуют. Исследования в большей степени ориентированы на пациентов, которые уже проходят лечение в течение некоторого времени, в них изучаются последствия лечения без надзора для тех пациентов, которые удовлетворяют определенным критериям стабильности. В такой ситуации РКИ показывают, что, когда лечение без надзора ставится в зависимость от прекращения употребления незаконных наркотиков, это приводит к снижению употребления незаконных опиоидов.

Принимая во внимание все эти факторы, можно говорить о том, что начало лечения с надзором за приемом доз, оценка отклика на лечение и последующее разрешение принимать стабильным пациентам дозы без надзора существенно снижает перевод лекарственных средств в незаконный оборот, не ведет, вероятно, к снижению эффективности и пользуется поддержкой групп пациентов.

В число ключевых элементов "стабильности" входят наличие жилья и работы, отсутствие зависимости одновременно от нескольких наркотиков и прекращение инъекционного употребления после начала лечения.

Есть утверждения о том, что, поскольку риск передозировки при лечении бупренорфином ниже, чем при лечении метадоном, и поскольку прием доз без надзора обходится дешевле и хорошо воспринимается пациентами, то в местах, где в настоящее время лечение опиоидными агонистами недоступно, наибольшую пользу для общественного здравоохранения принесет введение лечения бупренорфином без надзора за приемом доз. На основании имеющихся данных дать этому предложению однозначную оценку сложно. Потенциальную выгоду от повышения доступности, снижения стоимости и, может быть, большей привлекательности лечения для пациентов следует соразмерять с риском снижения эффективности лечения, возникновения незаконного рынка бупренорфина и потенциального антагонизма со стороны общества.

Практические соображения

Прием доз метадона под надзором предполагает следующее: сначала жидкий метадон наливается в чистую чашку, после чего жидкость выпивается под прямым наблюдением медсестры, фармацевта или врача. Обычно для того, чтобы убедиться, что доза была принята, достаточно разговора с пациентами после употребления ими метадона.

Надзор за приемом бупренорфина сложнее, поскольку таблетку, для растворения которой требуется до 15 минут, легко спрятать в углу рта. Таблетку следует положить в чистую емкость и оттуда опрокинуть в рот пациенту, под язык. Периодические осмотры позволяют убедиться в том, что таблетка находится на разных стадиях растворения.

Если по той или иной причине неиспользованные дозы, выданные для неконтролируемого приема, больше не нужны, их следует возвратить в то место, где они были выданы.

Заключение

Для всех пациентов рекомендуется в порядке обычной практики осуществлять надзор за приемом доз метадона и бупренорфина, за исключением случаев, когда пациенты продемонстрировали, что они удовлетворяют общепринятым критериям для получения доз для приема на дому, разработанным на региональном или национальном уровне.

Рекомендация

Дозы метадона и бупренорфина на ранней стадии лечения должны приниматься под непосредственным надзором.

- **Категоричность рекомендации – высокая.**
- **Качество фактических данных – очень низкое**

Рекомендация

Дозы для приема на дому могут выдаваться пациентам, когда выгода от снижения частоты прихода на прием в учреждение считается большей, чем риск перевода лекарственного средства в незаконный оборот, при условии регулярных проверок.

- **Категоричность рекомендации – стандартная.**
- **Качество фактических данных – низкое.**

6.3.8 ОПТИМАЛЬНАЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ОПИОИДНЫМИ АГОНИСТАМИ

Какова оптимальная продолжительность лечения опиоидными агонистами?

Исследований, посвященных изучению оптимальной продолжительности лечения опиоидными агонистами, мало. Исследования, в которых кратковременное лечение опиоидными агонистами (т.е. от нескольких недель до нескольких месяцев) сравнивалось с долгосрочным лечением (6-12 месяцев), указывают на лучшие результаты долгосрочного лечения. Это соответствует классификации опиоидной зависимости как продолжительной болезни. Никаких РКИ, посвященных сравнению более длительных сроков лечения, выявлено не было. Обсервационные исследования указывают на то, что лица, проходящие долгосрочное лечение опиоидными агонистами, имеют больше шансов выжить, чем те, кто отказывается от лечения, и что прекращение поддерживающего лечения опиоидной зависимости связано с риском рецидива употребления опиоидов. Учитывая эти результаты, в данном руководстве рекомендуется воспринимать лечение опиоидными агонистами как лечение без конечного срока, которое должно продолжаться до тех пор, пока для этого сохраняются клинические показания. Пациенты и клинический персонал не должны легкомысленно относиться к решениям о прекращении поддерживающей терапии опиоидными агонистами (например, по административным причинам). Хорошего описания прогнозных факторов скорого успешного прекращения поддерживающего лечения опиоидными агонистами нет, но, скорее всего, к ним относится устройство на работу или занятие другой осмысленной деятельностью, воздержание от употребления опиоидов и других наркотиков во время приема опиоидных агонистов, а также изменения в психосоциальной среде после начала лечения опиоидными агонистами.

Практические соображения

Решение о прекращении опиоидной заместительной терапии может быть непростым для пациентов, и часто они обращаются за советом к лечащему персоналу. С другой стороны, некоторые пациенты просто принимают

решение о том, что они хотят прекратить лечение опиоидными агонистами. В обеих ситуациях пациенты должны быть проинформированы о рисках, связанных с прекращением лечения, и ориентированы на принятие решений в интересах своего здоровья. В случае, когда пациенты успешно проходят заместительную опиоидную терапию, это также может быть поводом для рассмотрения возможности выдачи доз для приема на дому в качестве альтернативы прекращению заместительной опиоидной терапии.

6.3.9 ПРИМЕНЕНИЕ ПСИХОСОЦИАЛЬНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПРИ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕМ ЛЕЧЕНИИ

Следует ли в дополнение к фармакологическому поддерживающему лечению применять психосоциальные воздействия?

См. краткую характеристику качества данных в разделе A1.12 приложения 1.

Эффективность

В одном из недавних Кокрановских обзоров было выявлено восемь РКИ, посвященных тому, следует ли применять меры психосоциального характера в дополнение к фармакологическому поддерживающему лечению. При сравнении метадона в комплексе с психосоциальным воздействием и лечения одним только метадоном сводный анализ не выявил различий в удержании в лечении (ОР 0,94; 95% ДИ 0,85-1,02, качество фактических данных высокое); однако добавление психосоциального воздействия привело к существенному снижению употребления героина (ОР 0,69; 95% ДИ 0,53-0,91, качество фактических данных высокое).

Соотношение затрат и результатов

Исследования соотношения затрат и результатов, проведенные в США, показали, что применение метадона вместе с оказанием психосоциальных услуг средней интенсивности (1-2 часа в неделю) эффективнее с экономической точки зрения, чем применение метадона либо без оказания психосоциальных услуг, либо с услугами высокой интенсивности (то есть несколько часов в день)[155, 156, 157].

Недостатки данных

В ходе исследований применялись различные методы, включая гипнотерапию, терапию отреагирования и приверженности, межличностную психотерапию, поддерживающе-экспрессивную психотерапию, консультирование, когнитивно-поведенческую терапию (КПТ), ситуационные вмешательства, диалектико- поведенческую терапию и всеобъемлющую валидационную терапию. В рамках мета-анализов сложно провести сравнение этих вмешательств. Исследования, посвященные ситуационным вмешательствам, демонстрируют наиболее последовательно положительные результаты независимо от того, использовались ли при вмешательствах ваучеры для поощрения, привилегии по получению метадона для приема на дому или лотереи с призами. Неясно, возможно ли обобщение этих вмешательств на другие условия помимо тех, в которых они осуществлялись (главным образом, в Соединенных Штатах).

Заключение

Психосоциальная помощь при поддерживающем лечении метадоном может снизить употребление героина. В США подобные услуги наиболее эффективны с точки зрения соотношения затрат и результатов, когда они оказываются с умеренной интенсивностью (1-2 часа в неделю).

Рекомендация

Психосоциальная поддержка должна предлагаться в порядке обычной практики в комплексе с фармакологическим лечением опиоидной зависимости.

- **Категоричность рекомендации – высокая.**
- **Качество фактических данных – высокое.**
- **Примечания: Хотя пациентам и нужно предлагать психосоциальную поддержку, им не следует отказывать в поддерживающем лечении опиоидными агонистами в том случае, если они откажутся от такой поддержки.**

6.4 Ведение отмены опиоидов

Хотя синдром отмены опиоидов и причиняет немалые страдания, он редко угрожает жизни человека; в то же время фармакологическое ведение отмены опиоидов

может сделать это состояние более комфортным и повысить вероятность успеха отмены. Учитывая высокий процент рецидивов, отмена опиоидов с фармакологическим сопровождением не считается самостоятельным эффективным способом лечения опиоидной зависимости (см. раздел 6.3).

6.4.1 ПРИЗНАКИ, СТЕПЕНЬ ТЯЖЕСТИ И ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

Степень тяжести синдрома отмены опиоидов зависит от дозы и фармакологических свойств принимаемого опиоида, а также от степени нейроадаптивных изменений, которые произошли в организме пациента. Наркотики с коротким периодом полувыведения вызывают симптомы отмены раньше, чем наркотики с более длительными периодами полувыведения; также раньше наступает пик симптоматики и раньше исчезают симптомы. Без лечения пик синдрома отмены героина или морфина обычно наступает через 36-72 часов после приема последней дозы, а существенное ослабление симптомов происходит через 5 дней. Синдром отмены метадона или других опиоидов длительного действия без лечения обычно достигает пика на четвертый-шестой день, и симптомы существенно не ослабевают в течение 10-12 дней. Без лечения синдром отмены бупренорфина после резкого прекращения длительного лечения этим препаратом наступает через 3-5дней после приема последней дозы, и легкие признаки синдрома могут сохраняться в течение нескольких недель.

Опиоидные антагонисты (например, налтрексон), вызывающие быстрые изменения в активности рецепторов, могут ускорить наступление симптоматики отмены с большей степенью тяжести по сравнению с симптомами, обычно наблюдаемыми при отмене героина, если их назначают в тесной связи с приемом опиоидов. Лечение налтрексоном можно начинать в через неделю после прекращения приема опиоидов кратковременного действия и бупренорфина. Но в случае метадона лечение налтрексоном обычно начинается не ранее, чем через 10-14 дней после прекращения приема метадона.

Степень тяжести синдрома отмены обусловлена степенью и скоростью реверсии нейроадаптивных изменений, связанных с употреблением опиоидов. Наиболее тяжелый синдром возникает при резкой реверсии значительных уровней нейроадаптации, например, когда налтрексон принимают пациенты, принимающие большие дозы метадона.

6.4.2 ОЦЕНКА СИНДРОМА ОТМЕНЫ ОПИОИДОВ

При оценке степени тяжести признаков наблюдаемого синдрома отмены опиоидов значение имеют как субъективные, так и объективные признаки. Субъективные признаки представляют собой более чувствительное мерило синдрома отмены опиоидов, однако объективные признаки, когда они присутствуют, более достоверны. Для целей подбора дозы лучше всего обращать больше внимания на наблюдаемые признаки, чем на субъективные симптомы.

Ниже перечислены симптомы и признаки синдрома отмены опиоидов и оценки степени тяжести синдрома. Звездочкой отмечены симптомы отмены, которые могут быть оценены количественно по "Субъективной шкале тяжести синдрома отмены опиатов" (SOWS):

- потливость*
- слезотечение*
- зевота*
- ощущение жара и озноба*
- анорексия и абдоминальные спазмы*
- тошнота
- рвота и понос*
- тремор
- бессонница и беспокойство*
- генерализованные боли*
- тахикардия
- гипертензия*
- пилоэроекция ("гусиная кожа")
- расширение зрачков
- усиление кишечных шумов.

Степень тяжести симптомов отмены можно также количественно оценить с помощью "Объективной шкалы тяжести синдрома отмены опиатов" (COWS) (Приложение 11).

При оценке состояния пациента на предмет планируемой отмены опиоидов, включающей помещение в стационарное учреждение по проведению детоксикации или предоставление лекарственных средств для купирования симптомов отмены, важно

провести оценку пациента самым тщательным образом (см. раздел 6.1) и, сообразно с обстоятельствами, проинформировать пациента о предполагаемых рисках отмены опиоидов (включая эффекты последующего рецидива) по сравнению с поддерживающим лечением опиоидными агонистами. Поскольку отмена опиоидов ассоциирует с более высокой смертностью, чем поддерживающее лечение опиоидными агонистами, рекомендуется получить какое-нибудь подтверждение информированного согласия пациента на опиоидную детоксикацию. Меры предосторожности при опиоидной детоксикации необходимы при беременности (особенно в первом и третьем триместрах) и имеющихся острых коморбидных состояниях.

6.4.3 ВЫБОР ВАРИАНТОВ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ОТМЕНЕ ОПИОИДОВ

Помощь при отмене опиоидов может осуществляться посредством регулирования скорости прекращения приема опиоидов и путем предоставления лекарственного средства, которое купирует симптомы, или сочетанием того и другого.

В данном анализе основное внимание уделяется трем подходам к оказанию помощи при отмене опиоидов, которые стали предметом наиболее широких оценок: назначение метадона перорально уменьшающимися дозами, назначение бупренорфина сублингвально уменьшающимися дозами и назначение агонистов альфа-2-адреностимулирующего действия перорально уменьшающимися дозами.

Существует много других альтернативных способов лечения, например:

- назначение перорально опиоидов более кратковременного действия: здесь они не рассматриваются ввиду отсутствия исследований, посвященных их применению, и трудностей в обеспечении приема под наблюдением, если это потребуется;
- разработанные недавно формулы опиоидов и агонистов альфа-2-адреностимулирующего действия для трансдермального приема: они, возможно, найдут свое место в практике лечения, однако на данном этапе посвященных им исследований тоже мало;
- лекарственные препараты для купирования отдельных симптомов отмены, используемые в сочетании с опиоидами или агонистами альфа-2-адреностимулирующего действия (например, бензодиазепины от состояния тревожности и бессонницы, противорвотные средства от тошноты и рвоты и парацетамол и нестероидные противовоспалительные средства от болей в мышцах).

Подробные указания по использованию этих лекарственных средств выходят за рамки данного руководства.

Какие методы лечения следует использовать для оказания помощи при отмене опиоидов?

См. краткую характеристику качества фактических данных в разделе A1.6 Приложения 1.

Эффективность

Метадон в сравнении с агонистами альфа-2-адреностимулирующего действия

В результате сводного анализа (7 исследований, 577 участников) не было выявлено никакой значимой разницы между метадоном и агонистами альфа-2-адреностимулирующего действия с точки зрения прохождения курса лечения до конца (ОР 1,09; 95% ДИ 0,90-1,32, качество фактических данных среднее). В период катамнестического наблюдения разницы в частоте рецидивов выявлено не было (анализ "намерения лечить") (ОР 1,06; 95% ДИ 0,55-2,02, качество фактических данных низкое).

Метадон в сравнении с бупренорфином

В результате сводного анализа (2 исследования, 63 участника) не было выявлено значительной разницы между метадоном и бупренорфином с точки зрения прохождения курса лечения до конца (ОР 0,88; 95% ДИ 0,67-1,15, качество фактических данных низкое).

Бупренорфин в сравнении с агонистами альфа-2-адреностимулирующего действия

В результате сводного анализа (8 исследований, 884 участника) с целью сравнения бупренорфина и

агонистов альфа-2-адреностимулирующего действия были выявлены более высокие показатели прохождения курса лечения до конца при лечении бупренорфином (ОР 1,67; 95% ДИ 1,24-2,25, качество фактических данных среднее), более низкие максимальные баллы по объективной шкале оценки тяжести синдрома отмены (ССР -0,61; 95% ДИ от -0,86 до -0,36, качество фактических данных среднее) и более низкие общие уровни синдрома отмены опиоидов со слов пациентов (ССР -0,59; 95% ДИ от -0,78 до -0,39, качество фактических данных высокое).

Безопасность

При приеме метадона наиболее высок риск чрезмерного седативного эффекта, хотя при приеме меньших доз (<20 мг) он уменьшается. Бупренорфин хотя и безопаснее, чем большие дозы метадона, но остается сильнодействующим даже при малых дозах и может вызывать значительное угнетение дыхания при приеме в сочетании с другими седативными средствами, такими как бензодиазепины, алкоголь, трициклические антидепрессанты, седативные антигистаминные препараты и основные транквилизаторы. Имеются сообщения о целом ряде случаев смерти, связанных с приемом комбинации бупренорфина с бензодиазепинами и другими седативными средствами. Будучи частичным агонистом, бупренорфин может вызывать стремительное наступление синдрома отмены, если принять его в тот момент, когда героин все еще остается связанным с рецепторами. Число таких случаев может составлять до 10% от всех случаев приема бупренорфина при отмене опиоидов. Главным отрицательным эффектом бупренорфина является головная боль. Агонисты альфа-2 могут вызывать постуральную артериальную гипотензию, которая может приводить к головокружению и обмороку. При передозировке агонисты альфа-2 вызывают глубокую брадикардию, при которой может потребоваться интенсивная терапия, но которая обычно проходит без летального исхода. Лофексидин вызывает постуральную артериальную гипотензию меньше, чем клонидин. В Кокрановских обзорах клинических испытаний различий в безопасности выявлено не было.

Соотношение затрат и результатов

Для того, чтобы провести различие между этими лекарственными средствами по критерию соотношения затрат и результатов (экономической эффективности) при их использовании в качестве лекарственных средств для отмены опиоидов, данных недостаточно. Бупренорфин и лофексидин дороже метадона. Несмотря на это, проведенным в Австралии анализом было установлено, что по соотношению затрат и результатов принимаемый амбулаторно бупренорфин превосходит принимаемый амбулаторно клонидин[158].

Недостатки данных

Оценить относительную эффективность ведения отмены опиоидов по результатам испытаний с детоксикацией трудно из-за различий в практике и из-за того, что участники часто уходят из учреждений, занимающихся ведением отмены, в день приема последней дозы, до завершения симптомов отмены. Данные о степени тяжести синдрома отмены полезны для сравнения методов лечения, но в их сборе нет единообразия и их трудно включать в метаанализ. Кроме того, методы отмены бывают разные, и в немногих исследованиях применяются одни и те же приемы и методики.

Соображения, касающиеся лечения, продолжительность лечения

Все методы лечения можно применять при отмене опиоидов в условиях стационаров и амбулаторных учреждений. Метадон и бупренорфин можно давать в виде контролируемых доз один раз в день, чтобы уменьшить перевод этих препаратов в незаконный оборот и повысить безопасность (гуанфацин также можно давать один раз в день, хотя в случае агонистов альфа-адреностимулирующего действия необходимость в контроле за приемом доз меньше). Постепенным уменьшением метадона и бупренорфина можно уменьшить тяжесть и повысить длительность воздержания от опиоидов. Такие постепенные уменьшения улучшают удержание пациентов в курсе лечения, но снижают процент успешного доведения отмены до конца[159].

Заключение

- Бупренорфин подходит для приема один раз в сутки. Он приводит к менее тяжелому синдрому отмены и более высокому проценту завершения, чем агонисты альфа-2-адреностимулирующего действия.

- Метадон дешевле бупренорфина и не создает риска стремительного наступления синдрома отмены; он пригоден для применения во время беременности.
- Агонисты альфа-2-адреностимулирующего действия могут приводить к сокращению продолжительности симптомов отмены и сокращают период перед началом приема налтрексона.

Все три описанных выше лекарственных средства могут быть использованы при отмене опиоидов. Клинические испытания ясно показывают, что бупренорфин эффективнее, чем агонисты альфа-2-адреностимулирующего действия, а метадон, судя по клиническому опыту, находится где-то посередине между бупренорфином и агонистами альфа-2-адреностимулирующего действия, хотя в обзорах в рамках Кокрановского сотрудничества он представлен как эквивалентный тому и другому. Выбор препарата должен определяться ситуацией, в которой находится каждый отдельный пациент, способностью переносить симптомы отмены, временными рамками лечения и предпочтениями пациента.

Рекомендация

Для ведения отмены опиоидов следует, как правило, назначать опиоидные агонисты уменьшающимися дозами, хотя можно также назначать и агонисты альфа-2-адреностимулирующего действия.

- **Категоричность рекомендации – стандартная.**
- **Качество фактических данных – среднее.**
- **Примечания: Для ведения отмены опиоидов рекомендуются как бупренорфин, так и метадон. Как частичный агонист с медленной диссоциацией комплекса лиганд-рецептор бупренорфин обладает наилучшими фармакологическими свойствами для применения при отмене опиоидов, уменьшает риск рецидивирующего синдрома отмены после прекращения приема опиоидов. Хотя бупренорфин, возможно, чуть более эффективен, он и дороже. Продолжительность приема уменьшенной дозы должна быть не менее 3 дней. Для бупренорфина этот период должен составлять более 5 дней, для метадона – 10 дней, что дает приемлемые для пациента симптомы отмены опиоидов во время лечения и минимальные рецидивирующие симптомы отмены после прекращения приема опиоидных агонистов. Использование лофексидина более предпочтительно, чем клонидина, особенно в амбулаторных условиях, т.к. у лофексидина меньше отрицательных побочных эффектов.**

6.4.4 МЕТОДЫ ВЕДЕНИЯ УСКОРЕННОЙ ОТМЕНЫ

При ускоренных методах отмены используются опиоидные антагонисты, которые индуцируют синдром отмены и тем самым ускоряют завершение процесса. В этом случае методы разделяются в зависимости от того, создается ли попутно с этим минимальный или сильный седативный эффект. Минимальный седативный эффект означает такие уровни седации, которые можно обычно назначать при ведении отмены опиоидов в амбулаторных или стационарных условиях, так как при них риск того, что будет индуцировано угнетение дыхания, невысок. Сильный седативный эффект означает введение либо перорально, либо парентерально седативных или обезболивающих средств, которые связаны со значительным риском индуцирования угнетения дыхания. При назначении сильнодействующих седативных средств требуется интенсивный мониторинг и наличие возможностей осуществлять вспомогательное дыхание, какое осуществлялось бы в условиях интенсивной терапии.

Следует ли для отмены опиоидов применять антагонисты с минимальным седативным эффектом?

См. краткую характеристику качества фактических данных в разделе A1.8 Приложения 1.

Эффективность

Было обранужено четыре исследования (394 участника), в которых изучался вопрос о том, следует ли для отмены опиоидов назначать антагонисты с минимальным седативным эффектом. В сводном анализе не было выявлено никаких значимых различий между методами, в которых применяются разные опиоидные антагонисты, с точки зрения прохождения курса лечения до конца. Не было выявлено никакой разницы в частоте рецидивов (ОР 0,83; 95% ДИ 0,52-1,35, качество фактических данных низкое)[160].

Безопасность

Данные обсервационных исследований указывают на более высокую частоту неблагоприятных эффектов при назначении опиоидных антагонистов (ОР 3,7; 95% ДИ 0,65-21.32, качество фактических данных очень низкое).

Соотношение затрат и результатов

Хотя применение опиоидных антагонистов и повышает стоимость лекарственных препаратов для ведения отмены опиоидов, общее соотношение затрат и результатов может быть лучше, чем в случае обычного ведения отмены, если будет сокращена продолжительность ведения отмены[158].

Соображения, касающиеся лечения

Налтрексона гидрохлорид в основном выпускается в твердой форме для перорального приема в таблетках 25 мг и 50 мг. Налоксон выпускается в ампулах для инъекций с концентрацией 0,4 мг на 1 мл или в виде готового к использованию шприца-тюбика.

Схемы лечения

Схемы приема лекарственных средств, которые применялись в клинических испытаниях, колебались от однократной суточной дозы 50 мг налтрексона до ступенчатого увеличения на 12,5 мг в сутки. Методы бывают разные - от однократной суточной дозы налоксона до вливаний налоксона. Если не считать замечания о том, что схемы лечения, при которых назначаются более высокие начальные дозы налтрексона, ассоциируют с повышенной частотой делирия, остается неясным, какой из этих подходов более эффективен. В часы непосредственно после введения опиоидных антагонистов нужно осуществлять внимательный и непрерывный мониторинг, т.к. у пациента возможны делирий, рвота и понос. Для профилактики и лечения обильных поноса и рвоты часто требуются такие дорогостоящие препараты, как ондансетрон и октреатид в сочетании с внутривенным замещением потери жидкости. Методы отмены опиоидов на основе применения опиоидных антагонистов не должны применяться в отношении пациентов, имеющих в анамнезе болезнь сердца, хроническую почечную недостаточность или декомпенсированную болезнь печени, или же в настоящее время зависимых от алкоголя, бензодиазепинов или стимуляторов.

Положительные эффекты

Применение антагонистов может уменьшить продолжительность процесса отмены и тем самым снизить общую степень тяжести синдрома отмены и повысить вероятность успешного доведения отмены до конца. В условиях стационара, где высока стоимость помещений и оборудования по сравнению со стоимостью лекарственных средств, это может дать значительную экономию затрат. Данный метод облегчает начало лечения налтрексоном.

Нежелательные эффекты и последствия

К отрицательным эффектам лечения при отмене опиоидов могут относиться более высокий пик тяжести симптомов отмены, который может приводить к обезвоживанию организма (с вытекающими из него осложнениями, такими как почечная недостаточность), и делирий. К осложнениям в результате чрезмерного седативного действия, создаваемого при купировании повышения пика тяжести синдрома отмены, могут относиться аспирационная пневмония и угнетение дыхания.

Заключение

В тех немногих клинических испытаниях, которые были проведены для изучения методов лечения при отмене опиоидов, использовались разнообразные подходы, из-за чего трудно делать какие-либо обобщения. Результаты этих испытаний позволяют предположить, что методы индуцирования синдрома отмены антагонистами первоначально ведут к повышению степени тяжести синдрома отмены и могут усиливать отрицательные эффекты отмены. При таком потенциале причинения вреда нет достаточных фактических данных о положительном эффекте, чтобы можно было рекомендовать использование этих методов в порядке обычной практики.

Рекомендация

Клиницистам не следует в порядке обычной практики применять комбинацию опиоидных антагонистов и минимальной седации при ведении отмены опиоидов.

- **Категоричность рекомендации – стандартная.**
- **Качество фактических данных – очень низкое.**
- **Примечания: В данной рекомендации профилактике неблагоприятных исходов вследствие делирия и обезвоживания организма придается большее значение, чем какому-либо потенциалу уменьшения**

см. продолжение на следующей странице

продолжение рекомендации

продолжительности или общей степени тяжести симптомов отмены. Если принято решение применить опиоидные антагонисты, необходимо обеспечить внимательный и непрерывный мониторинг в течение не менее 8 часов после введения опиоидных антагонистов ввиду возможности делирия, рвоты и поноса, при этом должны быть в наличии системы для идентификации и ведения пациентов, у которых наступает обезвоживание или делирий. Отмена опиоидов с помощью опиоидных антагонистов не должна назначаться беременным женщинам ввиду риска индуцирования аборта или преждевременных родов.

Следует ли для отмены опиоидов применять антагонисты на фоне сильного седативного или обезболивающего действия?

Отмена опиоидов с применением опиоидных антагонистов и сильного седативного или обезболивающего действия определяется как отмена, при которой требуется мониторинг жизненных функций организма, таких как частота дыхания и насыщение крови кислородом. Обычно такая отмена проводится в условиях интенсивной терапии.

См. краткую характеристику качества фактических данных в разделе A1.9 Приложения 1.

Эффективность

Проведенный недавно Кокрановский обзор[161] позволил выявить РКИ, в которых сверхбыстрая опиоидная детоксикация (СБОД) сравнивалась с:

- исследования[162, 163]);
- отменой опиоидов с использованием бупренорфина в условиях стационара (одно исследование[163]);
- методы с использованием опиоидного антагониста и минимального седативного эффекта (два исследования[164, 165]).

Прохождение лечения до конца и начало приема налтрексона

В сводном анализе не было выявлено никакой разницы с точки зрения прохождения до конца курса лечения при использовании налтрексона по сравнению либо с клонидином (ОР 1,15; 95% ДИ 0,79-1,68, качество фактических данных среднее), либо с бупренорфином (ОР 0,82; 95% ДИ 0,34-1,97, качество фактических данных низкое). Применение антагонистов и сильного седативного действия приводило к более высокому проценту начала приема налтрексона, чем отмена с использованием клонидина в условиях стационара (ОР 3,40; 95% ДИ 2,32-4,98, качество фактических данных среднее), но не более, чем отмена с применением бупренорфина в условиях стационара (ОР 0,97; 95% 0,88-1,07, качество фактических данных низкое).

Рецидивы в течение катамнестического наблюдения

Сильное седативное или обезболивающее действие не приводило к какой-либо разнице в частоте рецидивов приема героина в течение 6-месячного катамнестического наблюдения (ОР 0,97; 95% ДИ 0,88-1,08, качество фактических данных среднее).

Удержание пациентов в лечении на протяжении 12 месяцев

Сильное седативное или обезболивающее действие не приводило к какой-либо разнице в показателях удержания пациентов в лечении на протяжении12 месяцев (ОР 0,95; 95% ДИ 0,69-1,30, качество фактических данных среднее).

Безопасность

Неблагоприятные эффекты чаще наблюдались при использовании методов, связанных с сильным седативным или обезболивающим действием (ОР 3,21; 95% ДИ 1,13-9,12, качество фактических данных среднее). К потенциальным неблагоприятным эффектам относятся тяжелый синдром отмены опиоидов, приводящий к обезвоживанию организма (и вытекающим из этого осложнениям, таким как почечная недостаточность) и делирию. Потенциальные осложнения от чрезмерного седативного действия включают аспирационную пневмонию и угнетение дыхания[166].

В группах с сильным седативным действием из 35 участников неблагоприятные явления, угрожающие жизни, возникали у трех человек, тогда как в группах без сильного седативного действия ни у кого из 71

участников таких явлений не возникало (ОР 14; 95% ДИ 0,74-264, качество фактических данных низкое).

Соотношение затрат и результатов

Методы, при которых используется сильное седативное действие и обезболивание, стоят дорого. В исследовании, проведенном в Австралии, было установлено, что эти методы не дают никаких преимуществ с точки зрения соотношения затрат и результатов по сравнению с другими методами, в которых используются антагонисты и минимальное седативное действие[158].

Недостатки данных

В исследованиях недостаточно численных величин, чтобы можно было точно определить данные, касающиеся безопасности. Различия в применяемых методах могут приводить к разным закономерностям в отношении безопасности и эффективности.

Соображения, касающиеся лечения

Как минимум, методы, связанные с сильным седативным действием, должны применяться в учреждении, которое приспособлено для ведения состояния угнетения дыхания, например, в отделении интенсивной терапии или в палате с постоянным сестринским постом. Когда этот метод применялся не в отделениях интенсивной терапии, несколько пациентов умерли[166, 167].

Резюме

По сравнению с ведением опиоидной детоксикации с применением метадона и агонистов альфа-2-адреностимулирующего действия использование опиоидных антагонистов и сильного седативного эффекта может означать возможность более раннего начала приема налтрексона. Однако по сравнению с ведением отмены с использованием бупренорфина или по сравнению с назначением опиоидных антагонистов с минимальным седативным эффектом назначение опиоидных антагонистов на фоне сильного седативного действия преимуществ практически не имеет. Кроме того, применение опиоидных антагонистов и сильного седативного эффекта ведет к значительно более высокой частоте осложнений. При таком соотношении сильных сторон и недостатков применение методов, сочетающих опиоидные антагонисты и сильную седацию, не рекомендуется.

Рекомендация

Клиницистам не следует применять комбинацию опиоидных антагонистов с сильным седативным действием при ведении отмены опиоидов.

- **Категоричность рекомендации – высокая.**
- **Качество фактических данных –низкое.**

6.4.5 УСЛОВИЯ ЛЕЧЕНИЯ, В КОТОРЫХ ПРОВОДИТСЯ ОТМЕНА ОПИОИДОВ

Следует ли отмену опиоидов проводить в условиях стационара или в амбулаторных условиях?

См. краткую характеристику качества фактических данных в разделе А1.10 Приложения 1.

Эффективность

Проведенный недавно Кокрановский обзор[168] позволил выявить одно РКИ, в котором непосредственно рассматривался вопрос о том, следует ли проводить отмену опиоидов в стационарных или амбулаторных условиях. В обзоре было установлено, что лучшие показатели прохождения лечения до конца наблюдались в группе пациентов, лечившихся в стационаре (ОР 1,91; 95% ДИ 1,03-3,55, качество фактических данных очень низкое). Разницы в частоте рецидивов между стационарной и амбулаторной группами выявлено не было (ОР 1,07; 95% ДИ 0,97-1,18).

Безопасность

Данных для сравнения безопасности отмены опиоидов в стационарных и амбулаторных условиях не было. Можно было бы ожидать, что отмена в условиях стационара будет безопаснее, чем в амбулаторных условиях, но каких-либо данных по этому вопросу нет.

Соотношение затрат и результатов

Опиоидная детоксикация в условиях стационара намного дороже, чем опиоидная детоксикация в амбулаторных

условиях. Полученные в Австралии данные показывают, что ведение отмены с применением бупренорфина в амбулаторных условиях значительно более эффективно с точки зрения соотношения затрат и результатов[158].

Недостатки данных

У рандомизированного контролируемого исследования (РКИ), на котором основаны данные об эффективности лечения, есть серьезные недостатки, в результате чего качество фактических данных низкое. По-видимому, многие пациенты, включенные в стационарную группу, либо отказались от лечения в стационаре, либо выбыли из лечения до того, как была организована отмена опиоидов.

Соображения, касающиеся лечения

Проводить лечение в стационаре дорого, так как для этого обычно требуется безопасная среда, круглосуточный сестринский уход и ежедневная врачебная помощь. Пациенты, проходящие отмену опиоидов, обычно проявляют беспокойство и раздражительность, поэтому работать в такой обстановке может быть непросто. Для обеспечения здоровья и безопасности персонала стационарных учреждений по ведению отмены опиоидов требуются достаточно высокие уровни укомплектованности кадрами и подготовленности сотрудников.

Положительные эффекты

Отмена опиоидов в стационарных учреждениях характеризуется более высокими показателями успешного завершения и, возможно, более безопасна.

Нежелательные эффекты и последствия

Отмена опиоидов в стационарных учреждениях обходится дорого и для многих пациентов неудобна.

Заключение

Представляется, что детоксикация в стационарных условиях характеризуется более высокими показателями прохождения отмены до конца, чем детоксикация, проводимая в амбулаторных условиях, однако явной разницы в частоте рецидивов нет. Данных для того, чтобы можно было оценить относительную безопасность детоксикации в стационарных и амбулаторных условиях, нет. С точки зрения соотношения затрат и результатов выгоднее проводить большинство случаев опиоидной детоксикации амбулаторно, оставляя детоксикацию в стационаре для пациентов, которые:

- ранее не довели до конца амбулаторную детоксикацию;
- имели осложнения в процессе отмены опиоидов;
- не имеют достаточной социальной поддержки или страдают сочетанными соматическими или психиатрическими расстройствами.

6.4.6 ПСИХОСОЦИАЛЬНАЯ ПОМОЩЬ В ДОПОЛНЕНИЕ К ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ ОТМЕНЕ ОПИОИДОВ

Дает ли психосоциальная помощь в сочетании с фармакологической помощью при отмене опиоидов больше пользы, чем только фармакологическая помощь?

См. краткую характеристику качества фактических данных в разделе A1.13 Приложения 1.

Эффективность

Сводные результаты пяти РКИ (184 участника) указывают на то, что сочетание психосоциальной и фармакологической помощи приводит к более высоким показателям прохождения лечения до конца (ОР 1,68; 95% ДИ 1,11-2,55, качество фактических данных среднее) и к более низкой частоте рецидивов в период катамнестического наблюдения (ОР 0,41; 95% ДИ 0,27-0,62, качество фактических данных среднее), несмотря на тенденцию к более высокой частоте употребления опиоидов в период детоксикации (ОР 1,3; 95% ДИ 0,99-1,70, качество фактических данных среднее). Различий в частоте употребления других веществ в период детоксикации выявлено не было[169].

Соображения, касающиеся лечения

Виды психологической помощи, которая предоставлялась в исследованиях, включали ситуационные вмешательства, подкрепление путем одобрения со стороны местного

сообщества, психотерапевтическое консультирование и семейную терапию. Данные показывают, что какого-либо явного преимущества одного метода над другими нет, хотя наиболее убедительные факты (полученные в четырех исследованиях) указывают на эффективность подходов, основанных на преодолении кризисных ситуаций, в сочетании с приемом метадона или бупренорфина.

Положительные эффекты

Психосоциальная помощь может:

- помочь пациентам прояснить свои цели, касающиеся употребления наркотиков;
- повысить мотивацию пациентов к прекращению или уменьшению употребления наркотиков;
- повысить ответственность за исходы попыток опиоидной детоксикации.

Кроме того, психосоциальная поддержка может дать пациентам возможность узнать о том, с какими симптомами отмены они будут сталкиваться, вооружить их полезными способами минимизации симптомов отмены и помочь интерпретировать имеющиеся у них явления отмены. Она также может облегчить переход к вариантам лечения по завершении отмены и помочь пациентам реинтегрироваться в общество.

Нежелательные эффекты и последствия

Существует теоретический риск того, что психосоциальные вмешательства с целью помочь людям отказаться от употребления опиоидов могут неумышленно поощрять людей к продолжению опиоидной детоксикации вместо того, чтобы перейти к более действенным долгосрочным вмешательствам, таким как поддерживающее лечение опоиодными агонистами.

Заключение

Сочетание психосоциальной и фармакологической помощи повышает шансы на успешное завершение отмены опиоидов у тех, кто желает отказаться от их употребления. Наиболее убедительные фактические данные имеются в отношении эффективности подходов на основе поддержки со стороны местного сообщества.

Рекомендация

Вместе с фармакологическим лечением при отмене опиоидов необходимо в порядке обычной практики предлагать психосоциальные услуги.

- **Категоричность рекомендации – стандартная.**
- **Качество фактических данных – среднее.**

6.5 Лечение опиоидными антагонистами (налтрексоном)

Следует ли применять лечение опиоидными антагонистами при лечении опиоидной зависимости, и если да, то каковы показания для его применения?

Налтрексон представляет собой высокоспецифичный опиоидный антагонист с высокой степенью сродства к участкам опиоидных рецепторов. Он эффективно реверсирует и блокирует опиоидные эффекты обратимых агонистов с более низкой степенью сродства, таких как метадон и героин. Налтрексона гидрохлорид отпускается по рецепту во многих странах в форме таблеток 25 и 50 мг; он также применяется при лечении алкогольной зависимости.

6.5.1 ПОКАЗАНИЯ К ЛЕЧЕНИЮ ОПИОИДНЫМИ АНТАГОНИСТАМИ

См. краткую характеристику качества фактических данных в разделе A1.11 Приложения 1.

Эффективность

Налтрексон сравнивали с плацебо при использовании после отмены опиоидов (с психосоциальным воздействием или без него). Налтрексон не влиял на удержание пациентов в курсе лечения (ОР1,08; 95% ДИ 0,74-1,57, качество фактических данных среднее). Отмечалось уменьшение употребления героина при приеме налтрексона (ОР 0,72; 95% ДИ 0,58-0,90, качество фактических данных низкое). Разницы в рецидивах при катамнестическом наблюдении не выявлено (ОР 0,94; 95% ДИ 0,67-1,34, качество фактических данных очень низкое). Также при приеме налтрексона имело место значительное снижение в преступном поведении (ОР 0,50; 95% ДИ 0,27-0,91, качество фактических данных очень низкое).

Безопасность

В зарегистрированных показателях частоты неблагоприятных эффектов различий не было (ОР 1,21; 95% ДИ 0,81-1,81). Однако в некоторых обсервационных исследованиях были установлена высокая частота случаев передозировки опиоидов в период после прекращения лечения налтрексоном.

Недостатки данных

Применение налтрексона для предупреждения рецидивов опиоидной зависимости изучалось лишь в малом числе исследований.

Положительные эффекты

Лечение налтрексоном приводит к уменьшению употребления героина и проявлений преступного поведения. Часто членам семьи больных опиоидной наркоманией нравится лечение налтрексоном, потому что ясно, что, если пациент принимает налтрексон, он не принимает героина. Также, когда члены семьи непосредственно наблюдают употребление налтрексона, это дает им возможность участвовать в лечении данного лица. После каждой дозы 50 мг налтрексон блокирует действие героина в течение примерно 24 часов.

Нежелательные эффекты и последствия

Пациенты часто прекращают прием налтрексона с намерением вернуться к употреблению героина, и когда они это делают, им бывает трудно оценить, какую нужно принять дозу героина, поскольку действие налтрексона прекращается. В пределах 12 часов одна и та же доза героина может быть блокирована или оказаться смертельной. Это может приводить к более частым случаям непреднамеренной передозировки опиоидов у тех, кто прекращает лечение налтрексоном.

Есть определенная озабоченность по поводу того, что налтрексон может использоваться для принудительного лечения. Подобное принудительное фармакологическое лечение было бы нарушением этики. Более того, при использовании таким образом налтрексон может и не иметь такой же эффективности, как при его приеме лицами, добровольно участвующими в лечении.

Соображения, касающиеся лечения

Налтрексон выпускается в форме таблеток по 15 и 50 мг. Стоимость этого лекарственного средства в настоящее время колеблется от примерно 50 центов США до 5 долларов за одну таблетку. Каждая таблетка блокирует действие героина в течение 24-48 часов. Поскольку налтрексон полностью блокирует действие героина, он должен назначаться тем лицам, которые настроены на полное воздержание от опиоидов, и это ограничивает его применение категорией пациентов с более высокой степенью мотивации.

Другие научные исследования и основные результаты исследований

Налтрексон может обладать большей эффективностью, когда в лечении участвуют родственники или когда они непосредственно наблюдают, как пациент принимает налтрексон. Между странами существуют значительные различия в клиническом опыте применения налтрексона: в одних странах уровни удержания в лечении оказываются такими же, как и при опиоидных агонистах, а в других странах показатели удержания оказываются очень низкими. Возможно, что различия в эффективности и приемлемости лечения налтрексоном объясняются культурными и социальными различиями. Клинический опыт показывает, что налтрексон может быть более действенным у пациентов, имеющих мотивацию к воздержанию от опиоидов – например, у лиц умственного труда, рискующих потерять работу, или пациентов, которые предстали перед судом и которым грозит лишение свободы.

Заключение

Те ограниченные фактические данные, которые у нас имеются, свидетельствуют о том, что среди зависимых потребителей опиоидов, прекративших прием опиоидов, те, кто принимает налтрексон, с меньшей вероятностью будут употреблять героин или участвовать в преступной деятельности, чем те, кто налтрексона не принимает. Опиоидная зависимость характеризуется целым спектром тяжести, и на ранних стадиях зависимости отклик на налтрексон может быть лучше, чем при более тяжелой степени зависимости. Удержание пациентов в лечении в целом может быть ниже, чем при

поддерживающем лечении опиоидными агонистами; тем не менее, у пациентов, отказавшихся от употребления опиоидов и мотивированных к полному прекращению их употребления, усилия по профилактике рецидивов при приеме налтрексона чаще всего оказываются более успешными, чем у пациентов, не принимающих налтрексона.

Рекомендация

В том случае, когда пациенты с опиоидной зависимостью еще не начали поддерживающего лечения опиоидными агонистами, следует подумать о проведении фармакологического лечения антагонистами с применением налтрексона после завершения отмены опиоидов.

- **Категоричность рекомендации – стандартная.**
- **Качество фактических данных – низкое.**
- **Примечания: В основу этой рекомендации положены фактические данные клинических испытаний, согласно которым при приеме налтрексона употребление героина уменьшается, а также клинический опыт ряда стран, свидетельствующий о приемлемых процентах удержания в курсе лечения пациентов, принимающих налтрексон. Некоторую озабоченность вызывает то, что налтрексон может использоваться в качестве средства принудительного лечения. Подобное лечение означало бы нарушение принципов этики.**

6.5.2 ПОКАЗАНИЯ К ЛЕЧЕНИЮ НАЛТРЕКСОНОМ

Отбор пациентов

Учитывая возможность передозировки после рецидива, лечение опиоидными антагонистами скорее всего будет наиболее полезным для тех, у кого имеется достаточно шансов на устойчивое воздержание (подобное утверждение основано на мнении экспертов). К числу таких пациентов относятся лица, имеющие работу, лица, принимающие наркотики только непродолжительное время (например, пациенты более молодого возраста), и лица, которым угрожают правовые санкции.

Представляется, что наиболее полезен налтрексон в тех случаях, когда имеется "значимое третье лицо", которое могло бы давать лекарственное средство и контролировать его прием – например, член семьи, близкий друг или в некоторых случаях работодатель.

Пациентам с тяжелой степенью опиоидной зависимости при приеме налтрексона следует быть осторожными; налтрексон также не рекомендуется лицам с циррозом печени, входящим в группу С и выше по шкале Чайльда-Пью.

Применение во время беременности

Опыт применения налтрексона во время беременности ограничен, однако считается, что вероятность пороков развития низка. Если принимающая лечение налтрексоном женщина забеременеет, пользу от продолжения налтрексона следует оценивать в сопоставлении с возможными непредсказуемыми рисками.

Роль психосоциальной терапии в лечении налтрексоном

Как и в случае других методов фармакологического лечения, в порядке обычной практики следует также предлагать психосоциальное воздействие. Для того, чтобы в сочетании с лечением налтрексоном можно было рекомендовать конкретные психосоциальные методы, нет достаточных данных; однако было установлено, что для пациентов, принимающих налтрексон, пользу для устойчивости воздержания от опиоидов и удержания в лечении дают ситуационные вмешательства с выдачей ваучеров за достижение успехов[171]. Во втором исследовании метод структурированного группового консультирования не дал лучших результатов по сравнению с факультативным неструктурированным индивидуальным консультированием в контрольной группе[172]. В одном исследовании, в ходе которого индивидуальное консультирование плюс налтрексон сравнивалось с семейным консультированием плюс налтрексон, было установлено, что семейное консультирование более эффективно как в период лечения, так и в период 12-месячного катамнестического наблюдения[173].

6.6 Психосоциальные вмешательства

Под термином "психосоциальная поддержка" в данном случае подразумевается широкий спектр мер на социальном и психологическом уровне. Вмешательства на социальном уровне включают в себя помощь в удовлетворении основных жизненных потребностей, таких как пища, одежда, жилье и работа, а также базовую

медико-санитарную помощь, дружбу, принадлежность к сообществу людей и стремление к счастливой жизни. Вмешательства на психологическом уровне варьируют от неструктурированной вспомогательной психотерапии и мотивационных методов собеседования до высокоструктурированных психологических методик. Клинические специалисты и поставщики медицинских услуг должны выбирать психосоциальные вмешательства, которые будут предлагаться пациентам с опиоидной зависимостью, на основании данных исследований и учитывать при этом, насколько адекватен данный метод индивидуальной ситуации пациента, насколько он приемлем для пациента, имеется ли подготовленный персонал и соответствует ли вмешательство культурной традиции.

6.6.1 ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Полное рассмотрение всего спектра психологических вмешательств выходит за рамки данного документа; в литературе, однако, преобладают два подтипа терапии – КПТ и ситуационные вмешательства.

В настоящее время КПТ стала ведущим подходом к лечению различных психических и поведенческих расстройств, включая фобии, тревогу и обсессивно-компульсивные расстройства; она также может эффективно применяться при лечении депрессии и расстройств пищевого поведения. КПТ при лечении зависимостей от психоактивных веществ основана на принципе, в соответствии с которым зависимости являются приобретенными формами поведения, которые можно изменить. Когнитивные подходы в первую очередь направлены на изменение аддиктивных форм поведения путем изменения ошибочных понятий (когниций), которые поддерживают данное поведение, или путем содействия положительным понятиям или мотивации к изменению поведения. Часто используемыми вариантами КПТ являются когнитивная терапия и мотивационно-усилительная терапия.

Поведенческие подходы в первую очередь направлены на изменение видов поведения на основе условно-рефлекторного научения, то есть, путем классического и оперантного обусловливания. Сюда входят вмешательства, направленные на искоренение классически обусловленных реакций (например, воздействие стимулами и предупреждение реакции), или вмешательства, основанные на инструментальном обусловливании (например, подкрепление путем одобрения со стороны местной общины или ситуационные вмешательства), то есть подход, при котором вознаграждается положительное поведение - отказ от принятия наркотиков. Поведенческие подходы, включающие в себя выработку условного рефлекса отвращения, всегда играли важную роль, главным образом в лечении алкогольной зависимости, но в настоящее время от их применения отказались, в первую очередь по этическим причинам. КПТ требует обучения персонала, например, в области клинической психологии.

Ситуационные вмешательства предусматривают вознаграждение или наказание за определенные типы поведения с применением структурированного, прозрачного подхода, повышающего усвоение желаемых типов поведения. В большинстве программ упор делается на положительные типы поведения, с подкреплением желаемого поведения. Элементами ситуационных вмешательств являются:

- четкие определения желаемого поведения (например, воздержание от опиоидов);
- регулярный мониторинг наличия или отсутствия желаемого поведения (например, регулярные анализы мочи);
- определенные вознаграждения за желаемое поведение (например, деньги, ваучеры для обмена на товары или услуги, дозы метадона для приема на дому или лотерейные билеты);
- положительные личные комментарии персонала при желаемом поведении.

Ситуационные вмешательства могут осуществляться персоналом с относительно небольшой подготовкой.

Консультанты должны знать о связях с имеющимися социальными службами или другими социальными ресурсами в местном сообществе.

6.6.2 СОЦИАЛЬНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Профессионально-техническое обучение

Профессионально-техническое обучение включает в себя ряд программ, предназначенных для помощи пациентам

в поиске и сохранении работы. Профессионально-техническое обучение может включать в себя обучение рабочим навыкам, создание защищенных условий труда и мониторинг употребления наркотиков во время трудовой деятельности[174, 175, 176].

Жилье

Услуги по обеспечению жильем могут варьировать от организации группового проживания для бездомных до более стабильного и доступного долговременного жилья. Важность обеспечения жильем такова, что помощь в поиске жилья может быть необходимой еще до того, как будет предпринята попытка прекратить употребление наркотиков. В то время как размещение потребителей наркотиков вместе в одном организованном жилье может быть сопряжено с определенным риском, представляется желательным обеспечить стабильное жилье в условиях, свободных от наркотиков. Принятые стратегии будут зависеть от местных ресурсов и норм.

Занятия на досуге

Важным аспектом психосоциальной поддержки является возможность пациентов с удовольствием принимать участие в различных занятиях на досуге. Программы могут обеспечивать доступ к целому ряду здоровых мероприятий в свободное время.

Группы самопомощи

В контексте лечения опиоидной зависимости группы самопомощи являются добровольными структурами, состоящими из небольших групп лиц равного статуса для помощи друг другу в борьбе с опиоидной зависимостью. Будучи обычно ориентированными на абстиненцию, часто они оказывают как материальную помощь, так и эмоциональную поддержку и провозглашают идеологию или ценности, с помощью которых их члены могут достичь большего ощущения себя как личности [177].

Пациенты, получающие фармакологическое лечение, должны поощряться к членству в группах самопомощи. Хотя исследований по изучению такой формы воздействия было проведено немного, обсервационные исследования групп, принявших "Программу 12 шагов" (например, "Анонимные наркоманы"), демонстрируют положительные результаты и дают устойчивые эффекты с точки зрения удержания в лечении. Такая форма терапии не является дорогостоящей и обеспечивает важную психосоциальную поддержку.

Обучение социальным навыкам

Под обучением социальным навыкам понимаются методы, использующие принципы теории научения для приобретения, обобщения и обеспечения длительности навыков, необходимых в различных социальных и межличностных ситуациях. Обучение должно осуществляться в контексте переживаний повседневной жизни, а не в каких-то закрытых и нереальных условиях.

Традиционные целители

Традиционные и духовные целители, если они приемлемы для пациентов с культурной точки зрения, могут играть свою роль в оказании психосоциальной помощи. Хотя оценка этих методов выходит за рамки данного документа, у клинического персонала может возникнуть желание изучить, какие существуют возможности для оказания такой поддержки своим пациентам.

6.6.3 ОКАЗАНИЕ ПСИХОСОЦИАЛЬНОЙ ПОМОЩИ

Персонал и люди, работающие на общественных началах, могут оказывать психосоциальную помощь соразмерно уровню своих знаний и опыта. В качестве минимального требования, любой человек, оказывающий психосоциальную помощь лицам с опиоидной зависимостью, должен принять участие в короткой программе обучения, чтобы исключить риск непредумышленного причинения вреда. От профессионального персонала без специальной психотерапевтической подготовки может требоваться умение осуществлять вспомогательную психотерапию или структурированную терапию на основании соответствующего руководства после короткого курса обучения (например, 1-2 недели).

6.7 Лечение передозировки

Опиоидная передозировка выявляется на основании совокупности признаков и симптомов, включая сужение

зрачков и угнетение дыхания. Расширенные зрачки являются признаками альтернативного диагноза. Пациенты с подозрением на опиоидную передозировку должны лечиться, если интенсивность дыхания составляет менее 10 вдохов в минуту или если пульсовая оксигемометрия указывает на гипоксию (насыщение кислородом <92%).

Начальное лечение пациентов с гипоксией должно включать в себя, по мере необходимости, снабжение дополнительным кислородом и вспомогательную искусственную вентиляцию легких. Обычно эта процедура включает в себя прочистку дыхательных путей и применение кислородной подушки с маской.

Налоксон является неселективным антагонистом опиоидных рецепторов кратковременного действия с долгой клинической историей успешного применения при лечении передозировки. Это эффективный антидот от передозировки опиоидов с кратковременным действием, таких как героин. При лечении опиоидной передозировки в первую очередь всегда необходимо обеспечить дыхание и насыщение кислородом. При любой остановке дыхания в ожидании применения или начала действия налоксона следует применять вспомогательную искусственную вентиляцию легких и кислород. Обычно нормальное дыхание восстанавливается в течение 30 секунд после применения налоксона. Идеальной дозой налоксона считается доза, которая улучшает насыщение легких воздухом, не вызывая синдрома отмены. При возникновении сомнений лучше допустить ошибку в сторону завышения дозы, а не занижения. Стандартная доза для лечения возможной передозировки героина составляет 400 мкг внутримышечно или 800 мкг подкожно. При необходимости, дозировку можно повторить спустя 2 минуты. При наличии внутривенного доступа и адекватного дыхания можно давать пациенту повторяющиеся аликвотные дозы по 100 мкг до тех пор, пока интенсивность дыхания пациента не превысит 10 вдохов в минуту, при этом не вызывая синдрома отмены опиоидов.

Начальное использование слишком высоких доз налоксона (>2 мг) может спровоцировать тяжелый синдром отмены с вероятностью рвоты и закупорки дыхательных путей, а очень высокие дозы (>10 мг) могут даже создать угрозу для жизни[178].

Передозировка опиоидов длительного действия лечится сложнее. В данной ситуации продолжительность седации будет дольше, чем действие налоксона. Наиболее безопасным методом лечения передозировки опиоидов длительного действия является, по всей видимости, вентиляция, если таковую можно обеспечить. Хотя пациентов также можно лечить с помощью многократных болюсов или инфузий налоксона, может наступить смерть в случае, если инфузия налоксона незаметно прервется или если пациент проснется и откажется от медико-санитарной помощи.

В идеальной ситуации пациенты должны находиться под наблюдением в течение двух часов после введения налоксона, после чего они выписываются. На практике обеспечить это бывает сложно, но это крайне важно для пациентов с подозрением на передозировку опиоидов длительного действия.

В некоторых странах пациентам и членам их семей раздаются шприцы, заполненные налоксоном, а также проводится обучение навыкам реанимации[78, 79]. Хотя применение налоксона лицами без медицинской подготовки и связано с некоторым риском[80, 178], а в некоторых странах даже может быть незаконным, это может предотвращать передозировку. Таким системам распространения лекарств была дана положительная оценка[78, 79], и выдача налоксона, по всей видимости, является приемлемым по стоимости подходом к профилактике передозировки опиоидов, особенно при наличии недорогих предварительно заполненных шприцев.

6.8 Особые соображения, касающиеся определенных групп и условий

6.8.1 ПАЦИЕНТЫ, БОЛЬНЫЕ ВИЧ/СПИДОМ, ГЕПАТИТОМ И ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Как было описано в разделе 5.6.8, лечение опиоидными агонистами повышает приверженность лечению больных с опиоидной зависимостью антибактериальными средствами (более подробное рассмотрение этого вопроса см. в разделе 5.6.8).

При обращении активного потребителя наркотиков с туберкулезом и опиоидной зависимостью первым

приоритетом службы по лечению должно быть лечение активного туберкулеза с целью недопущения его дальнейшего распространения. Если есть способ начать лечение опиоидной зависимости, не ставя под угрозу других пациентов, то это идеальный вариант. В других случаях лучшим вариантом будет отложить лечение до тех пор, пока пациент не перестанет быть заразным.

При обращении активного потребителя наркотиков с ВИЧ и опиоидной зависимостью проще отложить антиретровирусное лечение до тех пор, пока пациент не будет стабилизирован посредством опиоидного заместительного лечения, нежели пытаться начать применение антиретровирусных лекарственных средств до опиоидного заместительного лечения. Нужды в задержке лечения антибиотиками, такими как ко-тримоксазол или изониазид, если таковые были назначены, нет.

6.8.2 ПОДРОСТКИ

У подростков в возрасте 12-18 лет, обращающихся в службы по лечению, может наблюдаться опиоидная зависимость всех степеней тяжести. Некоторых подростков могут приводить в клинику их родные, обеспокоенные употреблением наркотиков в последнее время, которое еще могло не достигнуть уровня выработки зависимости. С другой стороны, многие подростки, попадающие в службы по лечению, происходят из социально неблагополучной среды, являются беспризорными и могут иметь более тяжелую степень зависимости, чем многие взрослые пациенты. Между этими двумя группами выделяется третья – подростки из неблагополучных семей. Исследования указывают на то, что чем раньше начинается употребление психоактивных веществ, тем выше риск зависимости и негативных последствий для здоровья[179].

Работа с подростками требует осторожного подхода к вопросам, связанным со здоровьем подростков в целом, поскольку часто употребление наркотиков является следствием каких-либо других событий в жизни подростка. Необходимо проводить широкую оценку, охватывающую аспекты, связанные со здоровьем, психологией, образованием, семьей и другими моментами в жизни подростка. Лечение должно охватывать как можно больше аспектов в жизни подростка. Учитывая особые потребности в лечении, подростки с опиоидной зависимостью часто получают больше пользы, когда их лечат специализированные службы здравоохранения, ориентированные непосредственно на подростков.

Подходы к лечению должны учитывать особенности подростков, у которых нередко более высокие уровни рискованного поведения, поиска новых ощущений и реагирования на давление со стороны сверстников, чем у людей более старшего возраста (вероятно, по причине незаконченного развития областей мозга, которые отвечают за регуляцию торможения). Поэтому психосоциальные вмешательства должны включать в себя обучение самоконтролю, устойчивости к внешним воздействиям и принятию решений. Для того, чтобы обеспечить максимальную эффективность лечения, программа лечения должна быть индивидуально адаптированной и всеобъемлющей, а также должна учитывать сильные стороны подростка, типы психосоциальной помощи, образование, правовой и медицинский статус и модель незаконного употребления наркотиков.

Последние исследования дали важную информацию о клиническом профиле подростков с опиоидной зависимостью, а также показали высокую распространенность коморбидных психиатрических расстройств среди этой группы пациентов. Психиатрические расстройства, часто сопровождающие опиоидную зависимость, включают в себя депрессию, посттравматическое стрессовое расстройство, расстройство поведения и синдром дефицита внимания и гиперактивности. Некоторые из этих расстройств (например, депрессивные расстройства) более очевидно проявляются у больных опиоидной зависимостью подростков женского пола, нежели у подростков мужского пола. Неясно, в какой степени существующие психиатрические расстройства у этой группы подростков приводят к "самолечению" опиоидами и другими наркотиками, однако лечение психиатрической коморбидности одновременно с употреблением психоактивных веществ с большой вероятностью позволяет обеспечить более эффективную и целостную медико-санитарную помощь.

Подростки могут жить вместе с одним или с обоими родителями, которые, скорее всего, и являются их

законными попечителями. В отличие от взрослых пациентов, начинающих лечение, в жизни подростков, начинающих лечение злоупотребления психоактивными веществами, родители могут играть центральную роль. Поэтому подросткам может требоваться семейное консультирование, чтобы улучшить взаимоотношения с родителями или чтобы помочь родителям научиться максимально поддерживать своего ребенка-подростка, пока он проходит лечение от злоупотребления психоактивными веществами. Высокий уровень участия родителей в жизни подростков и низкие уровни отстраненности родителей защищают подростков от употребления опиоидов.

Часто эксперименты с употреблением психоактивных веществ начинаются в подростковом возрасте, поэтому нередко злоупотребление или зависимость от психоактивных веществ называется нарушением развития. Осуществление эффективных мер на ранней стадии употребления наркотиков подростками крайне важно для того, чтобы остановить развитие этого прогрессирования. Вмешательство на ранней стадии особенно важно в свете новых исследований, которые говорят о том, что перерастание употребления психоактивных веществ в зависимость у подростков происходит быстрее, чем у взрослых. Помимо этого, употребление психоактивных веществ может препятствовать умственному, социальному и эмоциональному развитию подростков[15, 180].

Эффективное раннее вмешательство, совмещающее фармакотерапию и психосоциальное воздействие, может удержать подростков с опиоидной зависимостью от жизненного пути, связанного с употреблением психоактивных веществ, и от перехода от внутриназального или перорального к инъекционному приему опиоидов. Более того, раннее психосоциальное вмешательство может помочь молодым людям, которые употребляли героин, но еще не выработали опиоидной зависимости, избежать такой зависимости.

Должно ли фармакологическое лечение подростков с опиоидной зависимостью отличаться от лечения взрослых?

Систематических обзоров, в которых рассматривался этот вопрос, обнаружено не было. Были выявлены клинические испытания, подтверждающие пользу применения фармакотерапии агонистами как при отмене опиоидов, так и при поддерживающем лечении. В одном РКИ было продемонстрировано, что по сравнению с клонидиновым пластырем 28-дневный курс лечения бупренорфином с понижающейся дозировкой позволяет удержать в лечении больше людей (72% по сравнению с 39%) и приводит к большему проценту начала лечения налтрексоном (61% по сравнению с 5%)[181]. Одно крупномасштабное обсервационное исследование показало, что приверженность лечению выше у пациентов, выбирающих лечение метадоном, нежели другие типы лечения[182].

Фармакотерапия агонистами по-прежнему является рекомендуемым методом лечения опиоидной зависимости у подростков. Однако подростки с коротким сроком зависимости и подростки, живущие с семьями, могут реагировать на отмену опиоидов с применением налтрексона или без него, и эти варианты вполне могут быть разумной альтернативой. Фармакотерапия опиоидными агонистами для этой группы пациентов может быть начата на временной основе или в качестве пробы, и тогда, если отклик на лечение положительный, может быть достаточно только краткосрочной терапии.

Скорее всего, всеобъемлющая программа лечения, затрагивающая все эти клинические характеристики, с большей вероятностью обеспечит лучшие результаты, нежели программа, направленная на какую-то одну изолированную клиническую проблему.

6.8.3 ЖЕНЩИНЫ

Известно, что модели употребления наркотиков женщинами отличаются от таковых у мужчин: женщины употребляют наркотики в меньших количествах, но у них быстрее вырабатывается зависимость, а также они употребляют больше успокоительных средств, продающихся по рецепту. Женщины, у которых выработалась опиоидная зависимость, чаще имеют более низкий уровень образования и финансовых средств, а также они чаще становятся жертвами сексуальной эксплуатации и физических оскорблений [183]. Часто потребности женщин в условиях лечения зависимости от психоактивных веществ также могут

носить иной характер. Они чаще имеют обязанности по уходу за детьми, что может ограничивать доступ к лечению, а также часто не желают участвовать в групповых психосоциальных мероприятиях вместе с мужчинами. В значительном числе случаев они сообщают о сексуальных домогательствах со стороны лечебного персонала мужского пола[183].

Данные об относительной эффективности услуг для женщин с учетом гендерных особенностей отсутствуют. Для того, чтобы удержать женщин в лечении, службам, вероятно, следует проводить консультации либо на индивидуальном уровне, либо в исключительно женских группах, учитывать потребности женщин с маленькими детьми (например, предоставлять услуги по уходу за детьми), а также предпринимать меры по предотвращению сексуальных домогательств к пациенткам со стороны персонала мужского пола.

6.8.4 БЕРЕМЕННОСТЬ И КОРМЛЕНИЕ РЕБЕНКА ГРУДЬЮ

Для беременных женщин или женщин, кормящих грудью, поддерживающее лечение опиоидными агонистами с применением метадона считается наиболее подходящим видом лечения, принимая во внимание воздействие на плод, абстинентный синдром новорожденных и последствия для послеродового ухода и воспитания детей до 5 лет. Женщины с опиоидной зависимостью, не получающие лечения, должны поощряться к тому, чтобы начинать поддерживающее лечение опиоидными агонистами с применением метадона или бупренорфина. Беременных женщин, проходящих поддерживающее лечение опиоидными агонистами, следует отговаривать от отказа от лечения во время беременности. Хотя многие женщины, когда они узнают о своей беременности, хотят прекратить употреблять опиоиды, отмена опиоидов сопряжена с высоким риском, потому что возвращение к употреблению героина подорвет их способность ухаживать за ребенком. Помимо этого, тяжелые симптомы отмены опиоидов могут спровоцировать спонтанный выкидыш в первые три месяца беременности или преждевременные роды в последнем триместре. Рецидив употребления героина также может привести к осложнениям при беременности и родах. Считается, что поддерживающее лечение опиоидными агонистами оказывает минимальное долгосрочное воздействие на развитие ребенка по сравнению с риском употребления героина матерью и обусловленного этим вреда.

Метадон более предпочтителен, нежели бупренорфин, поскольку существует больший опыт в отношении его безопасности при беременности по сравнению с бупренорфином, несмотря на тот факт, что ранние исследования бупренорфина говорят о том, что его применение ведет к менее выраженному абстинентному синдрому новорожденных, чем при применении метадона. Если женщины успешно лечатся бупренорфином, то также следует принимать во внимание выгоду от продолжения лечения, дающего эффект.

Во втором и третьем семестре может возникнуть потребность в повышении доз метадона по причине ускорения метаболизма и повышения объема циркуляции крови. Разделение одной дозы на две с интервалом 12 часов в этот период может обеспечить более адекватное замещение опиоидов. После родов также может возникнуть необходимость в коррекции дозы метадона по мере реверсии некоторых из этих изменений.

Хотя метадон и бупренорфин и могут быть выявлены в грудном молоке, их содержание невысоко, и считается, что они не могут оказать существенного воздействия на младенца. С другой стороны, грудное вскармливание имеет много положительных сторон, включая эмоциональную связь между матерью и ребенком, питание и профилактику детских болезней. Матерей, больных опиоидной зависимостью, следует поощрять кормить ребенка грудью, и вероятное исключение здесь составляют только ВИЧ-позитивные матери или матери, употребляющие алкоголь или кокаин и амфетаминные наркотические препараты; в таких случаях необходимо обращаться за специальными консультациями.

Оставленный без лечения абстинентный синдром новорожденных может причинять младенцам значительные страдания, а в редких случаях вызывать судороги. В обзорах в рамках программы Кокрановского сотрудничества отмечается, что опиоиды и барбитураты являются более эффективными

средствами, чем плацебо или бензодиазепины, причем опиоиды, по всей видимости, эффективнее, чем барбитураты.

Рекомендация

Для лечения опиоидной зависимости во время беременности следует назначать поддерживающее лечение опиоидными агонистами.

- **Категоричность рекомендации – высокая.**
- **Качество фактических данных – очень низкое**

Рекомендация

Для лечения опиоидной зависимости во время беременности предпочтение следует отдавать поддерживающему лечению метадоном, а не бупренорфином. Хотя данных о безопасности бупренорфина меньше, предлагать его также можно.

- **Категоричность рекомендации – стандартная.**
- **Качество фактических данных – очень низкое**

6.8.5 ПОТРЕБИТЕЛИ ОПИУМА

Люди с зависимостью от опиума и страдающие от связанного с этим вреда, могут получать поддерживающее лечение опиоидными агонистами в соответствии с подходом, принятым при лечении зависимости от других опиоидов. Эффективность применения бупренорфина в отношении этой группы пациентов была подтверждена двумя исследованиями[184, 185].

Важно обеспечить, чтобы курильщики опиума соответствовали критериям опийной зависимости, не ограниченными обычной толерантностью и синдромом отмены. В неопределенных случаях курильщикам опиума было бы разумно перед началом поддерживающего лечения опиоидными агонистами предпринять попытку отмены.

6.8.6 УПРАВЛЕНИЕ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И ПРОИЗВОДСТВЕННЫМ ОБОРУДОВАНИЕМ

В начале лечения метадоном или бупренорфином может иметь место опиоидная интоксикация. Пациентам следует сообщить о том, что управлять транспортными средствами в состоянии седации нельзя. Поскольку пациенты не знают, какое действие на них окажут первые несколько доз метадона и бупренорфина, им следует порекомендовать не планировать управление транспортными средствами в этот период.

6.8.7 ОПИОИДНАЯ ЗАВИСИМОСТЬ И КОМОРБИДНЫЕ ПСИХИАТРИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА

Сочетание психиатрических расстройств и опиоидной зависимости достаточно распространено; в частности, на начальных стадиях лечения, а затем регулярно необходимо обращать внимание на признаки депрессии, тревоги и личностного и посттравматического стрессового расстройства. Как и в случае с коморбидными соматическими расстройствами, вероятность большей эффективности лечения и приверженности лечению будет выше, если лечение будет осуществляться одним и тем же врачом или одним и тем же учреждением в рамках интегрированной службы. Если это невозможно, то следует установить тесные связи с другими службами в целях облегчения направления на специализированную помощь и создания основы для совместной работы; эта основа должна включать в себя разъяснение назначения психоактивного лекарственного средства и предоставление пациенту последовательной информации о лечении.

6.8.8 ЗАВИСИМОСТЬ ОТ НЕСКОЛЬКИХ ПАВ

В приложении 12 приводится список острых и хронических взаимодействий опиоидов, алкоголя, бензодиазепинов, стимуляторов и каннабиса.

При лечении зависимости от нескольких ПАВ поддерживающее лечение опиоидными агонистами компонента опиоидной зависимости (при необходимости в условиях стационара) может быть начато одновременно с ведением отмены алкоголя, бензодиазепинов и стимуляторов.

При отмене высоких доз бензодиазепинов может потребоваться постепенная их отмена. Если бензодиазепины получают амбулаторные пациенты, проходящие поддерживающее лечение опиоидными агонистами, то при этом необходима осторожность, поскольку фактических данных о долговременном применении этих лекарственных средств существует немного, и, кроме того, они повышают риск передозировки седативных средств. Если для содействия безопасной отмене бензодиазепинов назначается постепенное снижение доз бензодиазепинов, рецепт

должен быть выписан одним и тем же врачом, а отпуск по возможности должен осуществляться при введении дозы метадона. Пациентов следует проинформировать о нежелательности отмены поддерживающего лечения опиоидными агонистами до прекращения употребления бензодиазепинов.

6.9 Купирование боли у пациентов с опиоидной зависимостью

6.9.1 ОСТРАЯ БОЛЬ

Боль у пациентов с опиоидной зависимостью часто обостряется в результате снижения болевого порога, которое может быть вызвано толерантностью к опиоидам. Пациенты с опиоидной зависимостью более устойчивы к купированию боли опиоидами либо в силу своей толерантности к опиоидам, либо в силу блокирующих эффектов лекарственных средств, применяемых для лечения опиоидной зависимости, включая бупренорфин и налтрексон. Пациенты с опиоидной зависимостью имеют право на надлежащее обезболивание, однако некоторые из них будут пытаться манипулировать системой здравоохранения, чтобы получить опиоиды. Для минимизации таких случаев могут быть предприняты следующие меры:

- купирование боли через единую медицинскую службу (больницу или практику первичной медико-санитарной помощи, в зависимости от степени тяжести);
- правильное определение природы болезненного состояния;
- быстрое купирование острой боли и последующий быстрый переход к опиоидам более длительного действия с меньшим потенциалом для злоупотребления и со стабильными опиоидными эффектами (в отличие от циклических моделей интоксикации и отмены).

Для проведения различия между состоянием отмены опиоидов и опиоидной интоксикацией должна осуществляться клиническая оценка. Необходимо тщательно подбирать дозу опиоидов в соответствии с чувствительностью к боли и внимательно оценивать клинические характеристики отмены и интоксикации, чтобы определить адекватные уровни дозировки.

Пациенты, не проходящие поддерживающего лечения агонистами

В случае пациентов, принимающих незаконные опиоиды без поддерживающего лечения опиоидными агонистами, начало поддерживающего лечения опиоидными агонистами с использованием метадона позволяет одновременно осуществлять лечение опиоидной зависимости и купирование боли. Неправильное обезболивание часто способствует тому, что пациенты самостоятельно вводят себе незаконные опиоиды.

Пациенты, проходящие лечение антагонистами (налтрексон)

Пациенты, принимающие налтрексон, не реагируют на опиоидные анальгетики обычным образом. При легкой боли следует использовать неопиоидные анальгетики (например, парацетамол и нестероидные противовоспалительные лекарственные средства). Пациенты, принимающие налтрексон, не почувствуют эффекта от опиоидосодержащих лекарственных средств, таких как средства от кашля, простуды и диареи. При неотложных ситуациях купирование боли может осуществляться в виде местного обезболивания, применения успокоительных средств, при которых человек остается в сознании, таких как бензодиазепины или кетамин, а также применения неопиоидных методов общей анестезии. Для купирования боли при плановых хирургических вмешательствах в стационаре применение налтрексона должно быть прекращено как минимум за 72 часа до начала планового хирургического вмешательства (включая стоматологические хирургические вмешательства), если предполагается, что может потребоваться применение опиоидных анальгетиков. Выполняющий операцию хирург или лечащий врач должны быть проинформированы о том, что пациент применял налтрексон. После этого пациент должен воздерживаться от употребления опиоидов от трех до семи дней, в зависимости от продолжительности употребления опиоидов и периода полувыведения опиоида, после чего лечение налтрексоном может быть возобновлено. При возникновении сомнений можно провести провокационный тест с налоксоном, чтобы определить, можно ли рекомендовать применение налтрексона, не вызвав синдрома отмены опиоидов.

Пациенты, принимающие частичные агонисты (бупренорфин)

Учитывая высокое сродство бупренорфина к опиоидным рецепторам, у пациентов, проходящих лечение бупренорфином, может возникнуть потребность в более высокой действенности опиоидов для купирования острой боли. В данной ситуации более действенным, чем другие опиоиды, может оказаться фентанил – опиоидный агонист с высоким сродством. При слабой боли эффективным может быть повышение дозы бупренорфина или добавление слабых опиоидов (например, трамадола), хотя такие подходы не проходили систематического изучения.

Для купирования острой боли, при которой данные меры не помогают, существуют следующие варианты:

- прекращение приема бупренорфина и применение полных опиоидных агонистов, таких как метадон или морфин, и возобновление приема бупренорфина после исчезновения боли;
- продолжение приема бупренорфина с приемом высоких доз опиоидов, но, поскольку со временем блокирующее действие бупренорфина ослабевает, следует проявлять осторожность во избежание передозировки опиоидов, если прием бупренорфина прекращается, а прием высоких доз опиоидов продолжается;
- продолжение приема бупренорфина и применение неопиоидной анальгезии, такой как инфузия кетамина, или же дополнительное назначение клонидина или бензодиазепинов в разумных пределах.

Пациенты, принимающие полные агонисты (метадон)

При слабой или острой боли следует подумать о возможности назначения неопиоидных анальгетиков (например, парацетамол). В случае, когда требуются парентеральные анальгетики, следует применять нестероидное противовоспалительное средство кеторолак. При плановых хирургических вмешательствах рекомендуется купирование боли в стационаре. Пациенты, принимающие метадон, которые испытывают острую боль в стационаре, часто получают для обезболивания неадекватные дозы опиоидов. В случае с пациентами, получающими поддерживающее лечение метадоном, следует применять те же способы обезболивания и таким же образом, что и в случае других пациентов. Эти способы включают в себя применение инъекционного и контролируемого пациентом обезболивания. Учитывая толерантность принимающих метадон пациентов к опиоидам, для надлежащего облегчения боли им потребуются более высокие дозы опиоидных анальгетиков.

Применения частичных агонистов, таких как бупренорфин, следует избегать, поскольку они могут спровоцировать симптомы синдрома отмены. Существуют данные о перекрестной толерантности между метадоном и анестетическими средствами, поэтому пациентам, принимающим метадон, могут потребоваться более высокие дозы анестетических средств в случае стоматологических или хирургических операций. Для пациентов, которым требуется метадон для непрерывного купирования хронической боли, может быть целесообразно назначить всеобъемлющий план ведения. В отношении таких пациентов следует обращаться за специализированными консультациями.

6.9.2 ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЬ

Наблюдающийся в последнее время рост применения опиоидов для облегчения хронической боли в некоторых странах мира[186] позволяет говорить о существенной связи между купированием хронической боли и зависимостью от назначаемых врачом опиоидов. В данном документе не делается попытки рассматривать вопрос о применении опиоидов для купирования хронической боли, однако пациенты с хронической болью и закономерностями употребления назначаемых врачом опиоидов, которые соответствуют критериям зависимости (то есть больше, чем просто толерантность и синдром отмены), часто направляются (или сами отправляются) в учреждения по лечению опиоидной зависимости. Обычно они обращаются по поводу таких проблем, как инъекционное употребление назначенных врачом опиоидов, прием быстро увеличивающихся доз опиоидов и прием опиоидов в больших объемах, чем было назначено (что ведет к интоксикации или передозировке). Также они могут обращаться с другими симптомами, которые вызывают подозрение о злоупотреблении опиоидами, что сами они могут отрицать.

При ведении таких пациентов первый шаг может заключаться в выяснении того, была ли проведена всеобъемлющая оценка физической и психологической причины боли, а также было ли проведено лечение физической причины боли. У пациентов, не проходящих поддерживающего лечения опиоидными агонистами, следующим шагом должно стать введение надзора за приемом метадона или бупренорфина взамен неконтролируемого приема опиоидов, что позволит обеспечить стабильное действие опиоидов и устранить циклы синдрома отмены и интоксикации. В случае, если боль не проходит несмотря на поддерживающее лечение опиоидными агонистами, следует рассмотреть возможность ротации опиоидов.

В некоторых случаях опиоидная терапия может больше не приносить пользы либо по причине злоупотреблений ею, либо потому, что есть подозрение, что боль обостряется опиоидной гипералгезией[187]. В качестве одного из подходов к реверсированию опиоидной гипералгезии может рассматриваться отмена опиоидов, хотя это может вести к риску рецидива употребления незаконных опиоидов.

Меры, которые могут быть предприняты для профилактики злоупотребления назначаемыми врачом опиоидами, включают в себя системы, поощряющие осуществление обезболивания одним врачом, дифференцированный подход к надзору за приемом доз, назначение лекарственных форм, в меньшей степени допускающих злоупотребление (например, метадон в жидком виде) и тщательный отбор пациентов.

Приложение 1 Профили качества фактических данных

Приведенные ниже профили качества фактических данных были составлены путем применения метода определения качества данных, разработанного рабочей группы GRADE, к рассматриваемым вопросам. Дополнительная информация об этом методе содержится в разделе 2.

A1.1 Эффективен ли метадон как средство лечения опиоидной зависимости?

Характеристики качества данных GRADE

Автор(ы):	Amato L
Дата:	23 августа 2006 г.
Вопрос:	Следует ли при опиоидной зависимости назначать поддерживающее лечение метадоном или отмену опиоидов, или вовсе не назначать лечения?
Пациент или контингент:	лица с опиоидной зависимостью.
Условия:	амбулаторные.
Систематический обзор:	Mattick RP et al. (в печати) *Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence* (CLIB 3, 2003)[105]; Bargagli AM et al. (2007) *A systematic review of observational studies on treatment of opioid dependence.*[197]

(Во всех таблицах данного приложения обозначение (-1) используется для указания на то, что балл оценки был снижен на единицу из-за слабости в данной области).

Оценка качества						Резюме полученных данных					
						Количество пациентов		Эффект		Качество	Важность
Число исследований	Схема исследования	Недостатки	Постоянство результатов	Определенность	Прочие соображения	Опиоидные антагонисты на фоне сильного седативного действия	Отмена опиоидов по стандартной методике	Относительный риск (ОР)(95% ДИ)	Абсолютный риск (АР) (95% ДИ)		
Употребление опиоидов (субъективное катамнестическое наблюдение: от 1 месяца до 2 лет)											
3[a] [66,188,189]	Рандомизированные испытания[b]	Некоторые недостатки[b] (–1)	Без серьезного непостоянства	Неопределенности нет	Нет	28/104 (26,9%)	110/126 (87,3%)	ОР 0,32[c] (0,23 - 0,44)	АР меньше на 630/1000 (меньше на 830-430)	⊕⊕⊕○ Среднее	7
Преступное поведение (объективное катамнестическое наблюдение: от 1 месяца до 2 лет)											
3[a] [66,188,189]	Рандомизированные испытания[b]	Некоторые недостатки[b] (–1)	Без серьезного непостоянства	Неопределенности нет	Неточные или редкие данные (–1)	5/178 (2,8%)	18/185 (9,7%)	ОР 0,39[c] (0,12 - 1,25)	АР меньше на 250/1000 (от уменьшения на 700 до увеличения на 19)	⊕⊕○○ Низкое	6
Смертность по данным рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) (объективное катамнестическое наблюдение: 2–3 года)											
3[d] [188,106,189]	Рандомизированные испытания[e]	Недостатков нет	Без серьезного непостоянства	Неопределенности нет	Неточные или редкие данные (–2)	3/216 (1,4%)	7/219 (3,2%)	ОР 0,49[c] (0,06 - 4,23)	АР меньше на 16/1000 (от уменьшения на 100 до увеличения на 30)	⊕⊕○○ Низкое	9
Смертность (от любых причин) по данным обсервационных исследований (объективное катамнестическое наблюдение: от 2,5 лет до 21 года)											
5[f] [190-194]	Обсервационные исследования[g]	Недостатков нет	Без серьезного непостоянства	Неопределенности нет	Нет	257/19421 (1,3%)	1063/23614 (4,5%)	ОР 0,37 (0,29 - 0,48)	АР меньше на 20/1000 (меньше на 30 -10)	⊕⊕○○ Низкое	9
Смертность (от передозировки) по данным обсервационных исследований (объективное катамнестическое наблюдение: 2,5 –12 лет)											
5[h] [190,191,193,195,196]	Обсервационные исследования[g]	Недостатков нет	Непостоянные результаты между исследованиями (–1)[i]	Неопределенности нет	Крайне сильный эффект (+2)	70/37516 (0,2%)	416/32454 (1,3%)	ОР 0,17 (0.05 - 0,63)	АР меньше на 10/1000 (от уменьшения на 20 до 0,00)	⊕⊕⊕○ Среднее	9
Удержание в лечении (объективное катамнестическое наблюдение: 1 месяц - 2 года)											
3[k] [106,108,107]	Рандомизированные испытания[l]	Недостатков нет	Без серьезного непостоянства	Неопределенности нет	Нет	173/254 (68,1%)	63/251 (25,1%)	ОР 0,17 (1,75 - 5,35)	АР больше на 460/1000 (больше на 270 - 650)	⊕⊕⊕⊕ Высокое	7

[a] Три исследования в амбулаторных условиях; два были проведены в Соединенных Штатах Америки и одно в Швеции.
[b] Три рандомизированных контролируемых испытания (РКИ): одно с достаточным маскированием распредения, одно с неясным и одно с недостаточным.
[c] Модель случайного эффекта.
[d] Три РКИ: одно проведено в Соединенных Штатах Америки, одно в Швеции и одно в Китае.
[e] Одно с достаточным и два с неясным маскированием распределения.
[f] Пять исследований в амбулаторных условиях; проведены в Италии, Австралии, Швеции, Соединенных Штатах Америки и Испании (по одному в каждой стране).
[g] Качество исследований по Ньюкаслской – Оттавской шкале: отбор – два исследования оценены на 3 и три исследования оценены на 2 балла; сопоставимость – одно исследование оценено на 3, три исследования оценены на 1 и одно исследование оценено на 0 баллов; исход – два исследования оценены на 2 и три исследования оценены на 1 балл.
[h] Пять исследований в амбулаторных условиях: два проведены в Нидерландах и по одному в Италии, Соединенных Штатах Америки и Испании.
[i] Качество исследований по Ньюкаслской – Оттавской шкале: отбор – четыре исследования оценены на 3 и одно исследование оценено на 2 балла; сопоставимость – два исследования оценены на 2 и три исследования оценены на 1 и три исследования оценены на 1 балл; исход – одно исследование оценено на 2 и четыре исследования оценены на 1 балл.
[j] Высокая статистическая разнородность P < 0.00001, но все результаты согласуются между собой.
[k] Три исследования в амбулаторных условиях, проведены в Гонконге, Таиланде и Соединенных Штатах Америки (по одному в каждой стране).
[l] Три РКИ, каждое с неясным маскированием распределения.

A1.2 Снижает ли поддерживающее лечение опиоидными агонистами распространение ВИЧ-инфекции?

Характеристики качества данных GRADE

Автор(ы): Amato L., Minozzi S.
Дата: 22 мая 2006 г.
Вопрос: Следует ли использовать поддерживающее лечение агонистами для профилактики ВИЧ-инфекции или уменьшения форм поведения, сопряженных с высоким риском?
Пациент или контингент: лица с опиоидной зависимостью, принимающие опиоиды путем инъекции.
Условия: амбулаторные
Систематический обзор: Gowing L et al. (2004) *Substitution treatment of injecting opioid users for prevention of HIV infection* (CLIB 4, 2004)[203].

Оценка качества						Резюме полученных данных					
						Количество пациентов		Эффект		Качество	Важность
Число исследований	Схема исследования	Недостатки	Постоянство результатов	Определенность	Прочие соображения	Поддерживающее лечение метадоном	Без лечения	Относительный риск (ОР) (95% ДИ)	Абсолютный риск (АР) (95% ДИ)		
Инъекционная практика: распространенность инъекционного употребления, когортное исследование (субъективное катамнестическое наблюдение: 18 месяцев)											
1[a] [198]	Обсервационные исследования[b]	Недостатков нет	Без серьезного непостоянства	Неопределенности нет	Нет	125/152 (82,2%)	97/103 (94,2%)	ОР 0,87[c] (0,80 - 0,95)	АР меньше на 120/1000 (меньше на 200 - 40)	⊕⊕○○ Низкое	6
Инъекционная практика: распространенность инъекционного употребления (субъективное катамнестическое наблюдение: 4 месяца)											
1[d] [199]	Рандомизированные исследования[e]	Недостатков нет	Без серьезного непостоянства	Некоторая неопределенность (–1)[f]	Нет	44/129 (34,1%)	93/124 (75,0%)	ОР 0,45[c] (0,35 - 0,59)	АР меньше на 410/1000 (меньше на 520 - 300)	⊕⊕⊕○ Среднее	6
Инъекционная практика: доля пациентов, пользующихся общими принадлежностями для инъекции, обсервационные исследования (субъективное катамнестическое наблюдение: 0–18 месяцев)											
3[g] [198, 200, 201]	Обсервационные исследования[h]	Недостатков нет	Без серьезного непостоянства	Неопределенности нет	Нет	83/301 (27,6%)	424/1020 (41,6%)	ОР 0,54[c] (0,37 - 0,79)	АР меньше на 230/1000 (меньше на 400 - 60)	⊕⊕○○ Низкое	7
Сексуальное поведение: коммерческий секс (катамнестическое наблюдение: 18 месяцев)											
1[a] [198]	Обсервационные исследования[i]	Недостатков нет	Без серьезного непостоянства	Неопределенности нет	Нет	43/152 (28,3%)	47/103 (45,6%)	ОР 0,62[c] (0,45 - 0,86)	АР меньше на 170/1000 (меньше на 290 - 50)	⊕⊕○○ Низкое	7
Сексуальное поведение: незащищенный секс (катамнестическое наблюдение: 3–6 месяцев)											
2[j] [198, 200]	Обсервационные исследования[k]	Недостатков нет	Без серьезного непостоянства	Неопределенности нет	Нет	174/213 (81,7%)	554/654 (84,7%)	ОР 0,94[d] (0,87 - 1,02)	АР меньше на 60/1000 (от уменьшения на 130 до увеличения на 10)	⊕⊕○○ Низкое	6
Сероконверсия в ВИЧ (переменное катамнестическое наблюдение: до 5 лет)											
2[l] [198, 200]	Обсервационные исследования	Недостатков нет	Без серьезного непостоянства	Неопределенности нет	Нет	16/579 (2,8%)	24/297 (8,1%)	ОР 0,36[c] (0,19 - 0,66)	АР меньше на 50/1000	⊕⊕○○ Низкое	8

[a] Одно исследование в амбулаторных условиях, проведенное в Соединенных Штатах Америки (Metzger, 1993)[198].
[b] Одно описательное исследование, в котором автор оценивал качество исследования по шести пунктам (описание контингента, описание критериев пригодности для включения, поправка на смешивание, потери на катамнистическое наблюдение менее 20%, присутствие другого вмешательства, непостоянство в сборе данных между группами), оцениваемым от 0 до 1, где 0 = отсутствие систематической ошибки. По этой системе оценки исследование получило оценку 1.
[c] Модель случайного эффекта.
[d] Одно исследование, проведенное в Австралии в условиях стационара (в тюрьме).
[e] Исследование было оценено в 1 балл (см. сноску 2).
[f] Заключенные с опиоидной зависимостью.
[g] Все три исследования были проведены в амбулаторных условиях – два в Соединенных Штатах Америки и одно в Германии.
[h] Три когортных исследования; два получили 1 балл и одно 2 балла (см. сноску 2).
[i] Одно когортное исследование, получившее 1 балл (см. сноску 2).
[j] Оба в амбулаторных условиях, одно в Соединенных Штатах Америки и одно в Германии.
[k] Оба получили 1 балл (см. сноску 2).
[l] Два когортных исследования: Metzger (1993)[198] , контрольная группа без лечения, выбранная группой принимавших метадон, и Moss (1994)[202], контрольная группа, выбранная из числа одновременно начавших участвовать в программе отмены опиоидов.

A1.3 Эффективен ли бупренорфин как средство лечения опиоидной зависимости?

Характеристики качества данных GRADE

Автор(ы): Amato L., Minozzi S.
Дата: 23 мая 2006 г.
Вопрос: Следует ли использовать при опиоидной зависимости поддерживающее лечение бупренорфином, а не плацебо?
Пациент или контингент: Лица с опиоидной зависимостью.
Условия: амбулаторные и стационарные.
Систематический обзор: Mattick RP et al. *Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence* (2008, в печати)[118].

Оценка качества						Резюме полученных данных					
						Количество пациентов		Эффект		Качество	Важность
Число исследований	Схема исследования	Недостатки	Постоянство результатов	Определенность	Прочие соображения	Бупренорфин	Плацебо[e]	Относительный риск (ОР) (95% ДИ)	Абсолютный риск (АР) (95% ДИ)		
Удержание в лечении: 2-4 мг бупренорфина в сравнении с плацебо или 1 мг бупренорфина (объективное катамнестическое наблюдение: 2-16 недельd)											
2 [109, 110]	Рандомизированные испытания[b]	Недостатков нет	Без серьезного непостоянства	Одно исследование в стационаре (–1)	Нет	141/242 (58%)	114/245 (47%)	ОР 1,24[c] (1,06 - 1,45)	АР больше на 100/1000 (увеличение на 30 -210)	⊕⊕⊕○ Среднее	7
Положительные тесты на содержание морфина в моче: 2–4 мг бупренорфина в сравнении с плацебо или 1 мг бупренорфина											
2 [109, 110]	Рандомизированные испытания[b]	Недостатков нет	Непостоянство результатов между испытаниями (–1)	Одно исследование в стационаре (–1)	Нет	242	245	–	ССР 0,10[c] (–0,8 to 1,01)	⊕⊕○○ Низкое	7
Удержание в лечении: 8 мг бупренорфина в сравнении с плацебо или 1 мг бупренорфина (объективное катамнестическое наблюдение: 2–16 недель d											
2 [109, 110]	Рандомизированные испытания[b]	Недостатков нет	Без серьезного непостоянства	Одно исследование в стационаре (–1)	Нет	119/218 (54%)	114/245 (47%)	ОР 1,21[c] (1,02 - 1,44)	Больше на 80/1000 (увеличение на 9-191)	⊕⊕⊕○ Среднее	7
Положительные тесты на содержание морфина в моче: 8 мг бупренорфина в сравнении с плацебо или 1 мг бупренорфина											
2 [109, 110]	Рандомизированные испытания[b]	Недостатков нет	Непостоянство результатов между испытаниями (–1)	Одно исследование в стационаре (–1)	Нет	218	245	–	ССР –0,28c (от –0,47 до -0,10)	⊕⊕○○ Низкое	7
Удержание в лечении: 16 мг бупренорфина в сравнении с плацебо или 1 мг бупренорфина (объективное катамнестическое наблюдение: 2–16 недель d)											
1[110]	Рандомизированные испытания[b]	Недостатков нет	Без серьезного непостоянства	Неопределенности нет	Нет	110/181 (61%)	74/185 (40%)	ОР 1,52[c] (1,23 - 1,88)	Больше на 210/1000 (увеличение на 90-350)	⊕⊕⊕⊕ Высокое	7
Положительные тесты на содержание морфина в моче: 16 мг бупренорфина в сравнении с плацебо или 1 мг бупренорфина											
1 [110]	Рандомизированные испытания[b]	Недостатков нет	Без серьезного непостоянства	Неопределенности нет	Нет	181	185	–-	СРР –0,65[c] (от –0,44 до –0,86)	⊕⊕⊕⊕ Высокое	7

[a] Два РКИ: одно в стационарных, другое в амбулаторных условиях, оба в Соединенных Штатах Америки.
[b] Оба с неясным маскированием распределения по группам.
[c] Модель случайного эффекта.
[d] Продолжительность лечения.
[e] Плацебо или 1 мг бупренорфина ежежневно.

A1.4 Метадон в сравнении с бупренорфином

Характеристики качества данных GRADE

Автор(ы): Amato L., Minozzi S.
Дата: 22 марта 2006 г.
Вопрос: Следует ли для поддерживающего лечения опиоидами назначать поддерживающее лечение гибкими дозами бупренорфина или поддерживающее лечение гибкими дозами метадона?
Пациент или контингент: Лица с опиатной зависимостью.
Условия: амбулаторные.
Систематический обзор: Mattick RP et al. *Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence* (2008, в печати)[105].

Оценка качества						Резюме полученных данных					
						Количество пациентов		Эффект		Качество	Важность
Число исследований	Схема исследования	Недостатки	Постоянство результатов	Определенность	Прочие соображения	Поддерживающее лечение гибкими дозами бупренорфина	Поддерживающее лечение гибкими дозами метадона	Относительный риск (ОР) (95% ДИ)	Абсолютный риск (АР) (95% ДИ)		
Удержание в лечении при гибких дозах бупренорфина в сравнении с гибкими дозами метадона (объективное катамнестическое наблюдение: 6–48 недель[d])											
7[a] [68, 125, 205-209]	Рандомизированные испытания	Недостатков нет[b]	Без серьезного непостоянства	Неопределенности нет	Нет	255/484 (52,7%)	310/492 (63,0%)	ОР 0,82[c] (0,72 - 0,94)	130/1 000 (уменьшение на 220-40)	⊕⊕⊕⊕ Высокое	7
Прием опиатов во время лечения[g] (улучшение показано меньшим числом баллов)											
6[e] [125, 205, 207-210]	Рандомизированные испытания	Недостатков нет[f]	Без серьезного непостоянства	Неопределенности нет	Нет	411	426	—	ССР –0,12 (от -0,26 до +0,02)	⊕⊕⊕⊕ Высокое	7
Прием кокаина во время лечения[g] (улучшение показано меньшим числом баллов)											
5[h] [205, 207-210]	Рандомизированные испытания	Недостатков нет[i]	Без серьезного непостоянства	Неопределенности нет	Нет	384	395	—	ССР 0,11 (от –0,03 до +0,25)	⊕⊕⊕⊕ Высокое	5
Прием бензодиазепина во время лечения[g] (улучшение показано меньшим числом баллов)											
4[j] [207-210]	Рандомизированные испытания	Недостатков нет[k]	Без серьезного непостоянства	Неопределенности нет	Нет	329	340	—	ССР 0,11 (от –0,04 до +0,26)	⊕⊕⊕⊕ Высокое	4
Преступное поведение (улучшение показано меньшим числом баллов)											
1[l] [207]	Рандомизированные испытания	Недостатков нет[m]	Без серьезного непостоянства	Неопределенности нет	Неточные или редкие данные (–1)[n]	95	117	—	ССР –0,14 (от -0,41 до +0,14)	⊕⊕⊕○ Среднее	6

a Все в амбулаторных условиях, страны исследования: три в Соединенных Штатах Америки, одно в Австрии, одно в Швейцарии, одно в Австралии, одно в Соединенном Королевстве.
b Два исследования с достаточным маскированием распределения, в пяти других не описано; 5/7 двойным слепым методом.
c Модель случайного эффекта.
d Продолжительность лечения.
e Все в амбулаторных условиях, страны исследования: три в Соединенных Штатах Америки, одно в Австрии, одно в Швейцарии, одно в Австралии.
f 5/6 двойным слепым методом; одно с достаточным маскированием распределения, в пяти не указано.
g Данные основаны на исследовании мочи.
h Все в амбулаторных условиях, страны исследования: три в Соединенных Штатах Америки, одно в Австрии, одно в Австралии.
i 4/5 двойным слепым методом; одно с достаточным маскированием распределения, в пяти не указано.
j Все в амбулаторных условиях, страны исследования: два в Соединенных Штатах Америки, одно в Австрии, одно в Австралии.
k 3/4 двойным слепым методом; одно с достаточным маскированием распределения, в пяти не указано.
l В амбулаторных условиях, проведено в Австралии.
m Двойным слепым методом, с достаточным маскированием распределения.
n Только одно исследование со статистически не значимыми результатами.

Характеристики качества данных GRADE

Автор(ы): Amato L., Minozzi S.
Дата: 23 марта 2006 г.
Вопрос: Следует ли для лечения опиоидной зависимости назначать поддерживающее лечение умеренными дозами бупренорфина (6-12 мг/день) или умеренными дозами метадона (50-80 мг/день)?
Пациент или контингент: Лица с опиатной зависимостью.
Условия: амбулаторные.
Систематический обзор: Mattick RP et al. *Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence* (2008, в печати)[105].

Оценка качества						Резюме полученных данных					
						Количество пациентов		Эффект		Качество	Важность
Число исследований	Схема исследования	Недостатки	Постоянство результатов	Определенность	Прочие соображения	Поддерживающее лечение большими дозами бупренорфина (6-12 мг/день)	Поддерживающее лечение большими дозами метадона (50-80 мг/день)	Относительный риск (ОР) (95% ДИ)	Абсолютный риск (АР) (95% ДИ)		
Удержание в лечении (катамнестическое наблюдение: 17–52 неделие)											
7[a] [141, 143, 328-332]	Рандомизированные испытания	Недостатков нет[b]	Без серьезного непостоянства (–1)[c]	Неопределенности нет	Нет	158/356 (44,4%)	199/352 (56,5%)	RR 0.79[d] (0.64 - 0,99)	120/1000 (уменьшение на 230-10)	⊕⊕⊕○ Среднее	7
Употребление опиоидов[g] (улучшение показано меньшим числом баллов)											
3[f] [143, 329, 330]	Рандомизированные испытания	Недостатков нет[h]	Без серьезного непостоянства	Неопределенности нет	Неточные или редкие данные (–1)	157	157	––	CCP 0.27 (0,05 -0,50)	⊕⊕⊕○ Среднее	7
Употребление кокаина[g] (улучшение показано меньшим числом баллов)											
1[i] [143]	Рандомизированные испытания	Недостатков нет[a]	Без серьезного непостоянства	Неопределенности нет	Очень неточные или редкие данные (–2)[j]	29	28	––	CCP 0.22 (от –0.30 до 0,74)	⊕⊕○○ Низкое	5

a Все в амбулаторных условиях, шесть проведены в Соединенных Штатах Америки, одно в Италии.
b Все двойным слепым методом, одно с достаточным маскированием распределеничопе adequate allocation concealment, the others not described.
c Высокая разнородность P = 0,04
d Модель случйного эффекта.
e Продолжительность лечения.
f Все в амбулаторных условиях и все проведены в Соединенных Штатах Америки.
g На основании исследований мочи.
h Три двойныс слепым методом, одно с достаточным маскированием распределения, в остальных не указано.
i В амбулаторных условиях, в Соединенных Штатах Америки.
j Двойным слепым методом, маскирование распределения не указано.
k Только одно исследование, пациентов мало, результат статистически не значим.

A1.5 Какие нужно назначать поддерживающие дозы метадона?

Характеристики качества данных GRADE

Автор(ы): Amato L., Minozzi S.
Дата: 24 марта 2006 г.
Вопрос: Следует ли для лечения опиоидной зависимости назначать поддерживающие дозы метадона 40-59 мг/день или поддерживающие дозы метадона 1-39 мг/день?
Пациент или контингент: Лица с опиоидной зависимостью.
Условия: амбулаторные.
Систематический обзор: Faggiano F et al. *Methadone maintenance at different dosages for heroin dependence* (CLIB 3, 2003)[140].

Оценка качества						Резюме полученных данных					
						Количество пациентов		Эффект		Качество	Важность
Число исследований	Схема исследования	Недостатки	Постоянство результатов	Определенность	Прочие соображения	Поддерживающее лечение средними дозами метадона (40-59 мг/день)	Поддерживающее лечение малыми дозами метадона (1-39 мг/день)	Относительный риск (ОР) (95% ДИ)	Абсолютный риск (АР) (95% ДИ)		
Удержание в лечении (катамнестическое наблюдение: 20 неделье)											
1[a][108]	Рандомизированное испытание	Недостатков нет[b]	Без серьезного непостоянства	Неопределенности нет	Неточные или редкие данные (–1)[c]	44/84 (52,4%)	34/82 (41,5%)	RR 1.26[d] (0,91 - 1,75)	Больше на 110/1000 (от уменьшения на 40 до увеличения на 260)	⊕⊕⊕○ Среднее	7
Смертность (объективное катамнестическое наблюдение: 6 лет)											
1[e][196]	Обсервационные исследования[h]	Недостатков нет[f]	Без серьезного непостоянства	Неопределенности нет	Неточные или редкие данные (–1)[g]	1/362 (0,3%)	4/822 (0,5%)	RR 0.57[d] (0,06 - 5,06)	Меньше на 2/1000 (от уменьшения на 20 до увеличения на 5)	⊕○○○ Очень низкое	9

[a] В амбулаторных условиях, в Соединенных Штатах Америки.
[b] Двойным слепым методом, маскирование распределения неясно.
[c] Только одно исследование.
[d] Модель заданного эффекта.
[e] Одно КПИ, в амбулаторных условиях, проведенное в Голландии; для КПИ средние дозы = 55–70 мг/день, малые дозы = 5–55 мг/день.
[f] Одно КПИ среднего качества.
[g] Большой доверительный интервал.
[h] КПИ.

Характеристики качества данных GRADE

Автор(ы): Amato L., Minozzi S.
Дата: 24 марта 2006 г.
Вопрос: Следует ли для лечения опиоидной зависимости назначать поддерживающие дозы метадона 60-120 мг/день или поддерживающие дозы метадона 1-39 мг/день?
Пациент или контингент: Лица с опиоидной зависимостью.
Условия: амбулаторные.
Систематический обзор: Faggiano F et al. *Methadone maintenance at different dosages for heroin dependence* (CLIB 3, 2003)[140].

Оценка качества						Резюме полученных данных					
						Количество пациентов		Эффект		Качество	Важность
Число исследований	Схема исследования	Недостатки	Постоянство результатов	Определенность	Прочие соображения	Поддерживающее лечение дозами метадона 60-120 мг/день	Поддерживающее лечение дозами метадона 1-39 мг/день	Относительный риск (ОР) (95% ДИ)	Абсолютный риск (АР) (95% ДИ)		
Удержание в лечении через 7-26 недель (объективное катамнестическое наблюдение: 7-26 недель)											
5 [141, 143, 205, 329, 330]	Рандомизированные испытания	Недостатков нет	Без серьезного непостоянства	Неопределенности нет	Нет	138/247 (55,9%)	102/249 (41,0%)	ОР 1,36 (1,13 - 1,63)	На 150/1000 больше (50 - 260)	⊕⊕⊕⊕ Высокое	7
Воздержание от опиоидов (доля отрицательных анализов мочи в течение 12 недель)											
1 [330]	Рандомизированные испытания	Недостатков нет	Без серьезного непостоянства	Неопределенности нет	Очень неточные или редкие данные (–2)	55	55	––	СВР –2,0 (от –4,8 до –0,8)	⊕⊕○○ Низкое	7
Воздержание от опиоидов через 3–4 недели (исследование мочи)											
3 [141,143, 205]	Рандомизированные испытания	Недостатков нет	Непостоянные результаты (–1)[a]	Неопределенности нет	Неточные или редкие данные (–1)	55/118	34/119	––	ОР 1,59 (1,16 - 2,18)	⊕⊕○○ Низкое	7
Воздержание от кокаина через 3–4 недели (исследование мочи)											
2 [143, 205]	Рандомизированные испытания	Недостатков нет	Без серьезного непостоянства	Неопределенности нет	Неточные или редкие данные (–1)	35/83	20/85	––	ОР 1,81 (1,15 - 2,85)	⊕⊕⊕○ Среднее	6

[a] Значительная неоднородность.

Характеристики качества данных GRADE

Автор(ы):	Amato L., Minozzi S.
Дата:	24 марта 2006 г.
Вопрос:	Следует ли для лечения опиоидной зависимости назначать поддерживающие дозы метадона 60-120 мг/день или поддерживающие дозы метадона 40-59 мг/день?
Пациент или контингент:	Лица с опиоидной зависимостью.
Условия:	амбулаторные.
Систематический обзор:	Faggiano F et al. *Methadone maintenance at different dosages for heroin dependence* (CLIB 3, 2003)[140].

Оценка качества						Резюме полученных данных					
						Количество пациентов		Эффект		Качество	Важность
Число исследований	Схема исследования	Недостатки	Постоянство результатов	Определенность	Прочие соображения	Поддерживающее лечение дозами метадона 60-120 мг/день	Поддерживающее лечение дозами метадона 40-59 мг/день	Относительный риск (ОР) (95% ДИ)	Абсолютный риск (АР) (95% ДИ)		
Удержание в лечении через 7-13 недель (Объективное катамнестическое наблюдение: 7-13 недель)											
2[a] [211, 212]	Рандомизированные испытания	Недостатков нет[2b]	Без серьезного непостоянства	Неопределенности нет	Неточные или редкие данные (-1)	138/173 (79,8%)	137/174 (78,7%)	ОР 1,01[c] (0,91 - 1,12)	На 10 /1 000 больше (от уменьшения на 80 до увеличения на 90)	⊕⊕⊕○ Среднее	7
Удержание в лечении через 27-40 недель (Объективное катамнестическое наблюдение: 27-40 недель)											
3[d] [211, 213, 214]	Рандомизированные испытания	Недостатков нет[e]	Без серьезного непостоянства	Неопределенности нет	Нет	157/277 (56,7%)	130/283 (45,9%)	ОР 1,23[c] (1,05 - 1,45)	На 100/1 000 больше (увеличение на 30-190)	⊕⊕⊕⊕ Высокое	7
Воздержание от опиоидов (Объективное катамнестическое наблюдение: 3–4 недели)											
1[f] [212]	Рандомизированные испытания	Недостатков нет[h]	Без серьезного непостоянства	Неопределенности нет	Очень неточные или редкие данные (-2)[i]	10/31 (32,3%)	6/28 (21,4%)	ОР 1,51[c] (0,63 - 3,61)	На 110/1 000 больше (от уменьшения на 120 до увеличения на 330)	⊕⊕○○ Низкое	7
Преступная деятельность (объективно и субъективно12, Диапазон: до , Улучшение показано меньшим числом баллов)											
1[k] [212]	Рандомизированные испытания	Недостатков нет[h]	Без серьезного непостоянства	Неопределенности нет	Очень неточные или редкие данные (-2)[i]	31	28	-	СВР 0,05 (от -0,03 до 0,13)	⊕⊕○○ Низкое	6
Смертность (Объективное катамнестическое наблюдение: 6 лет)											
1[m] [196]	Обсервационные исследования[n]	Недостатков нет[n]	Без серьезного непостоянства	Неопределенности нет	Очень неточные или редкие данные (-2)[o]	0/316 (0%)	1/362 (0,3%)	ОР 0,38[c] (0,02 - 9,34)	0/1 000 (от увеличения на 10 до уменьшения на 10)	⊕○○○ Очень низкое	9

[a] Оба в амбулаторных условиях и оба проведены в США
[b] Оба двойным слепым методом, маскирование распределения неясное
[c] Модель заданного эффекта
[d] Все в амбулаторных условиях и все проведены в США
[e] 1 с недостаточным маскированием распределения, 2 с неясным; 2 двойным слепым методом, 1 одинарным слепым методом
[f] В амбулаторных условиях, проведено в США
[g] На основании исследования мочи
[h] Двойным слепым методом, маскирование распределения неясное
[i] Только 1 исследование, участников мало
[j] Во время лечения
[k] В амбулаторных условиях, проведено в США
[l] Среднее число преступных деяний в неделю
[m] 1 КПИ, в амбулаторных условиях, проведено в Голландии. Для КПИ большие дозы = >75 мг/день, средняя доза = 55–70 мг/день
[n] 1КПИ среднего качества
[o] Событий мало

Характеристики качества данных GRADE

Автор(ы):	Amato L., Minozzi S.
Дата:	24 марта 2006 г.
Вопрос:	Следует ли для лечения опиоидной зависимости назначать очень высокие поддерживающие дозы метадона (>120 мг/день) или высокие поддерживающие дозы метадона (60-120 мг/день)?
Пациент или контингент:	Лица с опиоидной зависимостью.
Условия:	амбулаторные.
Систематический обзор:	Faggiano F et al. *Methadone maintenance at different dosages for heroin dependence* (CLIB 3, 2003)[140].

Оценка качества						Резюме полученных данных					
						Количество пациентов		Эффект		Качество	Важность
Число исследований	Схема исследования	Недостатки	Постоянство результатов	Определенность	Прочие соображения	Поддерживающее лечение очень высокими дозами метадона (>109 мг/день)	Поддерживающее лечение высокими дозами метадона (60-109 мг/день)	Относительный риск (ОР) (95% ДИ)	Абсолютный риск (АР) (95% ДИ)		
Удержание в лечении (Объективное катамнестическое наблюдение: 27 недель)											
1[a][213]	Рандомизированные испытания	Недостатков нет[b]	Без серьезного непостоянства	Неопределенности нет	Неточные или редкие данные (-2)[c]	25/40 (62,5%)	26/40 (65%)	ОР 0,96d (0,69 – 1,34)	На 30/1 000 меньше (о уменьшения на 240 до увеличения на 190)	⊕⊕○○ Низкое	1

Примечания:
[a] В амбулаторных условиях, проведено в США
[b] Одинарным слепым методом, достаточное маскирование распределения
[c] 1 исследование, участников мало
[d] Модель заданного эффекта

A1.6 Уменьшающаяся доза метадона в сравнении с агонистами альфа-2-адреностимулирующего действия при ведении отмены опиоидов

Характеристики качества данных GRADE

Автор(ы):	Amato L.
Дата:	2 февраля 2006 г.
Вопрос:	Следует ли потребителям опиоидов назначать уменьшающиеся дозы метадона или агонисты альфа-2-адреностимулирующего действия?
Пациент или контингент:	любые пациенты с опиоидной зависимостью, желающие прекратить употребление опиоидов.
Условия:	стационарные или амбулаторные.
Систематический обзор:	Gowing L; *Alpha-2 adrenergic agonists for the management of opioid withdrawal* (CLIB 4, 2004)[222]; Amato et al.; *Methadone at tapered doses for the management of opioid withdrawal* (CLIB 3, 2005)[222].

Оценка качества						Резюме полученных данных					
						Количество пациентов		Эффект		Качество	Важность
Число исследований	Схема исследования	Недостатки	Постоянство результатов	Определенность	Прочие соображения	Уменьшающиеся дозы метадона	Агонисты альфа-2-адрено-стимулирующего действия	Относительный риск (ОР) (95% ДИ)	Абсолютный риск (АР) (95% ДИ)		
Доведение лечения до конца (Объективное катамнестическое наблюдение: макс. 30 днейе)											
7[a] [215-221]	Рандомизированные испытания	Недостатков нет[b]	Серьезное непостоянство результатов (-1)[c]	Неопределенности нет	Нет	168/251 (66,9%)	192/326 (58,9%)	ОР 1,09d (0,90 – 1,32)	На 60/1 000 больше (от уменьшения на 60 до увеличения на 180)	⊕⊕⊕○ Среднее	7
Рецидив в течение 6-месячного катамнестического наблюдения (анализ намерения лечить) (объективное катамнестическое наблюдение: 6 месяцев)											
1[g] [217]	Рандомизированные испытания	Недостатков нет[h]	Без серьезного непостоянства	Неопределенности нет	Неточные или редкие данные (-2)[i]	11/25 (44%)	10/24 (41,7%)	ОР 1,06j (0,55 до 2,02)	На 20/1 000 больше (от уменьшения на 250 до увеличения на 300)	⊕⊕○○ Низкое	5

[a] 5/7 исследований были проведены в стационарных условиях, 2 в амбулаторных; страны проведения: США (3), Соединенное Королевство (2), Испания (2). Есть еще два исследования, в которых изучался данный исход, но это обсервационные исследования, поэтому они были исключены из метаанализа

[b] 2/7 исследования с достаточным маскированием распределения, в 5/7 метод неясен; все – двойным слепым методом

[c] Значительная неоднородность: p = 0,0045 и нет статистически значимых результатов

[d] Модель случайного эффекта

[e] Продолжительность лечения

[f] По данному результату было очень низкое качество регистрации результатов. Методы регистрации результатов не были постоянными, и это не позволило объединить результаты в метаанализ. В четырех из семи исследований было показано, что агонисты альфа-2-адреностимулирующего действия вызывают больший гипотензивный эффект, чем метадон

[g] Исследование проводилось в США в амбулаторных условиях

[h] Двойной слепой метод, маскирование распределения неясное

[i] Только 1 исследование, участников мало (49)

[j] Модель заданного эффекта

A1.7 Лекарственные средства, назначаемые при отмене опиоидов

Характеристики качества данных GRADE

Автор(ы):	Amato L.
Дата:	2 февраля 2006 г., 16.01.56
Вопрос:	Следует ли всем лицам с опиоидной зависимостью назначать уменьшающиеся дозы метадона или уменьшающиеся дозы бупренорфина?
Пациент или контингент:	лица с опиоидной зависимостью
Условия:	амбулаторные или стационарные
Систематический обзор:	Gowing et al.; *Buprenorphine for the management of opioid withdrawal* (CLIB 2, 2006)[159]; Amato et al.; *Methadone at tapered doses for the management of opioid withdrawal* (CLIB 3, 2005)[224].

Оценка качества						Резюме полученных данных					
						Количество пациентов		Эффект		Качество	Важность
Число исследований	Схема исследования	Недостатки	Постоянство результатов	Определенность	Прочие соображения	Уменьшающиеся дозы метадона	Уменьшающиеся дозы бупренорфина	Относительный риск (ОР) (95% ДИ)	Абсолютный риск (АР) (95% ДИ)		
Доведение лечения до конца (Объективное катамнестическое наблюдение: 14 - 30 дней)											
2[a] [220, 223]	Рандомизированные испытания	Недостатков нет[b]	Без серьезного непостоянства	Неопределенности нет	Неточные или редкие данные (-2)[d]	21/30 (70%)	26/33 (78,8%)	ОР 0,88[c] (0,67 - 1,15)	На 100/1 000 меньше (от уменьшения на 290 до увеличения на 100)	⊕⊕○○ Низкое	7
Побочные эффекты (колебания в систолическом кровяном давлении, диапазон: до , Улучшение показано меньшим числом баллов)											
1[e] [223]	Рандомизированные испытания	Недостатков нет[f]	Без серьезного непостоянства	Неопределенности нет	Неточные или редкие данные (-2)[g]	18	19	-	СВР -5,1 (от -14 до 5,3)	⊕⊕○○ Низкое	5

[a] Оба исследования проводились в стационарных условиях; страны: Германия (1), США (1)
[b] 2/2 неясно маскирование распределения, оба – двойным слепым методом
[c] Модель случайного эффекта
[d] Мало пациентов (63)
[e] Исследование проводилось в США в стационарных условиях
[f] Двойной слепой метод, маскирование распределения неясно
[g] Только одно исследование, участников мало (39)
[h] Продолжительность лечения

Характеристики качества данных GRADE

Автор(ы):	Amato L.
Дата:	13 сентября 2007 г.
Вопрос:	Следует ли при отмене опиоидов назначать уменьшающиеся дозы бупренорфина или агонисты альфа-2-адреностимулирующего действия?
Пациент или контингент:	лица с опиатной зависимостью
Условия:	амбулаторные и стационарные
Систематический обзор:	Gowing L et al.; *Buprenorphine for the management of opioid withdrawal* (CLIB 2, 2006)[159].

Оценка качества						Резюме полученных данных					
						Количество пациентов		Эффект		Качество	Важность
Число исследований	Схема исследования	Недостатки	Постоянство результатов	Определенность	Прочие соображения	Бупренорфин	Агонисты альфа-2-адрено-стимулирующего действия	Относительный риск (ОР) (95% ДИ)	Абсолютный риск (АР) (95% ДИ)		
Доведение лечения до конца (Объективное катамнестическое наблюдение)											
8[a] [163, 225-231]	Рандомизированные испытания[b]	Недостатков нет	Серьезное непостоянство результатов (-1)[f]	Неопределенности нет	Нет	317/506 (62,6%)	155/378 (41,0%)	ОР 1,67e (1,24 - 2,25)	На 300/1 000 больше (140 to 410)	⊕⊕⊕○ Среднее	7
Неблагоприятные эффекты (Объективное катамнестическое наблюдение)											
2[c] [226,230]	Рандомизированные испытания[d]	Недостатков нет	Без серьезного непостоянства	Неопределенности нет	Нет	60/292 (20,5%)	51/166 (30,7%)	ОР 0,95e (0,77 - 1,17)	На 100/1 000 меньше (от уменьшения на 60 до увеличения на 50)	⊕⊕⊕⊕ Высокое	3
Баллы оценки тяжести состояния отмены (максимальные баллы по объективной шкале тяжести синдрома отмены)											
3[c] [230, 227, 231]	Рандомизированные испытания	Недостатков нет	Без серьезного непостоянства	Неопределенности нет	Неточные или редкие данные (-1)	133	133	-	ССР -0,61h (от -0,86 до -0,36)	⊕⊕⊕○ Среднее	6
Баллы оценки тяжести состояния отмены (суммарное число баллов при заполнении шкалы участником)											
2[g] [226, 231]	Рандомизированные испытания	Недостатков нет	Без серьезного непостоянства	Неопределенности нет	Нет	287	165	-	ССР -0,59h (от -0,79 до -0,39)	⊕⊕⊕⊕ Высокое	5

[a] 8 исследований, 5 проведены в США, 1 в Австралии, 1 в Индии и 1 в Италии
[b] По критерию маскирования распределения 3 получили категорию А, 6 – категорию В и 1 - категорию С
[c] 3 исследования, 1 проведено в Австралии и 2 в США
[d] 2 РКИ, 1 получило категорию А, 1 – категорию В
[e] Модель случайного эффекта
[f] Значительная неоднородность
[g] 2 исследования, одно проведено в США, одно в Австралии
[h] Модель заданного эффекта

A1.8 Следует ли при отмене опиоидов назначать антагонисты с минимальным седативным действием?

Характеристики качества данных GRADE

Автор(ы):	Davoli M., Amato L.
Дата:	2 февраля 2006 г.
Вопрос:	Следует ли при отмене опиоидов назначать опиоидные антагонисты с минимальным седативным действием?
Пациент или контингент:	лица с опиоидной зависимостью, проходящие отмену опиоидов под врачебным контролем.
Условия:	стационарные
Систематический обзор:	Gowing L et al.; *Opioid antagonists with minimal sedation for opioid withdrawal* (CLIB 1, 2006)[160].

Оценка качества						Резюме полученных данных					
						Количество пациентов		Эффект		Качество	Важность
Число исследований	Схема исследования	Недостатки	Постоянство результатов	Определенность	Прочие соображения	Опиоидные антагонисты с минимальным седативным действием	Контрольная группа	Относительный риск (ОР) (95% ДИ)	Абсолютный риск (АР) (95% ДИ)		
Доведение лечения до конца (Объективное катамнестическое наблюдение: 3 - 6 днейе)											
4[a] [231-234]	Рандомизированные испытания	Недостатков нет[b]	Серьезное непостоянство результатов (-1)[c]	Неопределенности нет	Нет	198/231 (85,7%)	118/163 (72,4%)	ОР 1,26[d] (0,80 - 2,00)	70/1 000 (от уменьшения на 40 до увеличения на 180)	⊕⊕⊕○ Среднее	7
Тяжесть и продолжительность симптомов отмены (Субъективное и объективное катамнестическое наблюдение)											
4[a] [231, 235-237]	Рандомизированные испытания	Серьезные недостатки (-1)[b, f]	Без серьезного непостоянства[g]	Неопределенности нет	Высокая вероятность систематической ошибки при сборе данных (- 1)[g]	-	-	Невозможно сравнить шкалы	-	⊕⊕○○ Низкое	5
Побочные эффекты (субъективное катамнестическое наблюдение: 3-6 дней5)											
2[h] [235, 237]	Обсервационные исследования [a]	Недостатков нет[i]	Без серьезного непостоянства	Неопределенности нет	Неточные или редкие данные (-1)[f] Высокая вероятность систематической ошибки при сборе данных (- 1)[f, j]	6/94 (6,4%)	1/80 (1,2%)	ОР 3,71[d] (0,65 - 21,32)	На 50/1 000 больше (от уменьшения на 10 до увеличения на 110)	⊕○○○ Очень низкое	8
Пациенты, у которых произошел рецидив в период катамнестического наблюдения (субъективное катамнестическое наблюдение: 6 месяцев)											
1[k] [234]	Рандомизированные испытания	Недостатков нет[l]	Без серьезного непостоянства	Некоторая неопределенность (-1)[m]	Неточные или редкие данные (-1)[m]	15/32 (46,9%)	18/32 (56,2%)	ОР 0,83 (0,52 - 1,35)	На 100/1 000 меньше (от уменьшения на 2700 до увеличения на 100)	⊕⊕○○ Низкое	5

[a] Страны проведения исследований: Италия (2), Соединенное Королевство (1) и США (1); 3 исследования проводились в амбулаторных условиях, 1 в стационаре
[b] в 3/4 было неясно маскирование распределения, а в 1/4 оно было недостаточно; 2 двойным слепым методом, в 2 информации о слепом методе не было
[c] Статистически значимая разнородность
[d] Модель случайного эффекта
[e] Продолжительность лечения
[f] Кроме того, есть существенные различия в схемах лечения и в типах дополнительной терапии
[g] Оценка на основе субъективных симптомов с использованием разных шкал, что не позволяет объединять данные
[h] 2 контролируемых проспективных испытания, оба проведены в США и оба в амбулаторных условиях
[i] Маскирование распределения неясно в 1 исследовании и недостаточно в другом
[j] ОР больше 3
[k] Исследование было проведено в Италии в амбулаторных условиях
[l] Неясное маскирование распределения, нет информации о применении слепого метода
[m] Только 1 исследование, мало участников (n=98) и проведено в амбулаторных условиях

A1.9 Следует ли при отмене опиоидов назначать опиоидные антагонисты в сочетании с сильным седативным или обезболивающим действием?

Характеристики качества данных GRADE

Автор(ы):	Davoli M., Amato L.
Дата:	2 февраля 2006 г.
Вопрос:	Следует ли при отмене опиоидов назначать опиоидные антагонисты на фоне сильного седативного действия?
Пациент или контингент:	лица с опиоидной зависимостью, проходящие отмену опиоидов под врачебным контролем.
Условия:	стационарные
Систематический обзор:	Gowing L et al.; *Opioid antagonists with minimal sedation for opioid withdrawal* (CLIB 1, 2006)[160].

Оценка качества						Резюме полученных данных					
						Количество пациентов		Эффект		Качество	Важность
Число исследований	Схема исследования	Недостатки	Постоянство результатов	Определенность	Прочие соображения	Опиоидные антагонисты на фоне сильного седативного действия	Отмена опиоидов по стандартной методике	Относительный риск (ОР) (95% ДИ)	Абсолютный риск (АР) (95% ДИ)		
Доведение лечения до конца[e] (сравнение с клонидином) (Объективное катамнестическое наблюдение: 1-3 дня[d])											
2[a] [162, 163]	Рандомизированные испытания	Недостатков нет[b]	Без серьезного непостоянства	Неопределенности нет	Неточные или редкие данные (-1)	74/86 (86%)	95/121 (78,5%)	ОР 1,15c (0.79 to 1.68)	На 150/1 000 больше (от уменьшения на 140 до увеличения на 350)	⊕⊕⊕○ Среднее	7
Доведение лечения до конц[e] (сравнение с бупренорфином) (Объективное катамнестическое наблюдение: 1-3 дня[d])											
1 [163]	Рандомизированные испытания	Недостатков нет[b]	Без серьезного непостоянства	Неопределенности нет	Неточные или редкие данные (-2)	7/35 (20%)	9/37 (24,3%)	ОР 0,82[c] (0.34 - 1.97)	На 50/1 000 меньше (от уменьшения на 230 до увеличения на 150)	⊕⊕○○ Низкое	7
Начало приема налтрексона (сравнение с клонидином)											
2 [162,163]	Рандомизированные испытания	Недостатков нет	Без серьезного непостоянства	Неопределенности нет	Неточные или редкие данные (-1)	73/86 (85%)	21/84 (25%)	ОР 3,4[c] (2.32 - 4.98)		⊕⊕⊕○ Среднее	5
Начало приема налтрексона (сравнение с бупренорфином)											
1 [163]	Рандомизированные испытания	Недостатков нет	Без серьезного непостоянства	Неопределенности нет	Неточные или редкие данные (-2)	33/35 (94%)	36/37 (97%)	ОР 0,97[c] (0.88 - 1.07)		⊕⊕○○ Низкое	5
Степень тяжести и продолжительность симптомов отмены (катамнестическое наблюдение с применением субъективных шкал оценки)											
1[f] [163]	Рандомизированные испытания	Недостатков нет[g]	Без серьезного непостоянства	Неопределенности нет	Неточные или редкие данные (-1)[h] Высокая вероятность систематической ошибки при сборе данных (-1)[i]	/	/	Невозможно сравнить шкалы	-	⊕⊕○○ Низкое	7
Неблагоприятные эффекты (Объективное катамнестическое наблюдение: 1-4 дняd)											
2 [162,163]	Рандомизированные испытания	Недостатков нет	Без серьезного непостоянства	Неопределенности нет	Неточные или редкие данные (-1)	14/287 (5%)	4/285 (1.4%)	ОР 3,41 (1.13 - 9.12)		⊕⊕⊕○ Среднее	6
Угрожающие жизни неблагоприятные эффекты (Объективное катамнестическое наблюдение: 1-4 дняd)											
1[f] [163]	Randomized trials	No limitations[g]	Без серьезного непостоянства	Неопределенности нет	Неточные или редкие данные (-2)[j]	3/35 (8,6%)	0/71 (0%)	ОР 14[c] (0.74 - 263.78)	На 30/1 000 меньше (от уменьшения на 110 до увеличения на 70)	⊕⊕○○ Низкое	9
Рецидив в период катамнестического наблюдения (анализ намерения лечить) (Объективное (исследование мочи) катамнестическое наблюдение: 12 месяцев)											
2[a] [162, 163]	Рандомизированные испытания	Недостатков нет[b]	Без серьезного непостоянства	Неопределенности нет[m]	Неточные или редкие данные (-1)	74/86 (86%)	109/121 (90,1%)	ОР 0,97[c] (0.88 - 1.08)	На 30/1 000 меньше (от уменьшения на 110 до увеличения на 70)	⊕⊕⊕○ Среднее	5
Удержание в лечении через 12 месяцев (Объективное катамнестическое наблюдение: 12 месяцев)											
2[a] [162, 163]	Рандомизированные испытания	Недостатков нет[b]	Без серьезного непостоянства	Неопределенности нет	Неточные или редкие данные (-1)	35/86 (40,7%)	43/121 (35,5%)	ОР 0,95[c] (0.69 - 1.30)	На 20/1 000 меньше (от уменьшения на 110 до увеличения на 110)	⊕⊕⊕○ Среднее	5

[a] Страны, в которых было проведено 2 исследования - США (1) и Австралия (1), оба испытания проводились с участием стационарных пациентов.
[b] В обоих исследованиях метод маскирования распределения не указан, 1 исследование было одинарным слепым методом (слепым по отношении к пациентам), другое без применения слепого метода
[c] Модель заданного эффекта
[d] Продолжительность лечения
[e] Исход в данном контексте значения не имеет
[f] Исследование было проведено в США в условиях стационара
[g] Метод маскирования распределения не указан, без слепого метода
[h] Только одно исследование и данные основаны на показаниях пациентов
[i] На основании данных со слов пациентов, двумя другими РКИ эффекта зависимости "доза-реакция" в отношении симптомов и продолжительности синдрома отмены показано не было
[j] Только одно исследование, мало участников (106)
[k] Это значимый исход
[l] Эффект зависимости "доза-реакция" показан двумя другими РКИ, в которых сравнивались разные дозы
[m] Данные основаны на исследовании, в котором очень высока доля пациентов, выбывших из катамнестического наблюдения
[n] Только два исследования, мало участников (n=78)

A1.10 Следует ли отмену опиоидов проводить в стационарных или амбулаторных условиях?

Характеристики качества данных GRADE

Автор(ы): Amato L.
Дата: 2 февраля 2006 г.
Вопрос: Следует ли проводить опиоидную детоксикацию в условиях стационара или в амбулаторных условиях?
Пациент или контингент: лица с опиоидной зависимостью.
Условия: стационарные в сравнении с амбулаторными.
Систематический обзор: Day E, et al,; Inpatient versus other settings for detoxification for opioid dependence (CLIB 2, 2005)[168],

Оценка качества						Резюме полученных данных					
						Количество пациентов		Эффект		Качество	Важность
Число исследований	Схема исследования	Недостатки	Постоянство результатов	Определенность	Прочие соображения	Детоксикация в стационаре	Детоксикация в амбулаторных условиях	Относительный риск (ОР) (95% ДИ)	Абсолютный риск (АР) (95% ДИ)		
Доведение лечения до конца (Объективное катамнестическое наблюдение: 10 дней[d])											
1[a][238]	Рандомизированные испытания	Серьезные недостатки (-1)[b]	Без серьезного непостоянства	Неопределенности нет	Неточные или редкие данные (-2)[e]	7/10 (70%)	11/30 (36,7%)	ОР 1,91c (1,03 до 3,55)	Больше на 330/1 000 (от 0 до увеличения на 670)	⊕○○○ Очень низкое	7
Рецидив в течение катамнестического наблюдения (Объективное катамнестическое наблюдение: 10 дней)											
1[a][238]	Рандомизированные испытания	Серьезные недостатки (-1)[b]	Без серьезного непостоянства	Неопределенности нет	Неточные или редкие данные (-2)[e]	10/10 (100%)	28/30 (93,3%)	ОР 1,07c (0,97 - 1,18)	На 70/1 000 больше (от уменьшения на 90 до увеличения на 220)	⊕○○○ Очень низкое	7

[a] Исследование было проведено в США
[b] Есть серьезные методологические проблемы, касающиеся метода рандомизации
[c] Модель заданного эффекта
[d] Продолжительность лечения
[e] Очень мало участников (n=40)

A1.11 Следует ли при лечении опиоидной зависимости назначать фармакотерапию антагонистами (налтрексоном)?

Характеристики качества данных GRADE

Автор(ы):	Minozzi S., Amato L.
Дата:	23 марта 2006 г.
Вопрос:	Следует ли при лечении опиоидной зависимости назначать налтрексон перорально?
Пациент или контингент:	лица с опиоидной зависимостью.
Условия:	амбулаторные.
Систематический обзор:	Minozzi et al,; *Oral naltrexone treatment for opioid dependence* (CLIB 1, 2006)[170].

Оценка качества						Резюме полученных данных					
						Количество пациентов		Эффект		Качество	Важность
Число исследований	Схема исследования	Недостатки	Постоянство результатов	Определенность	Прочие соображения	Налтрексон перорально	Плацебо	Относительный риск (ОР) (95% ДИ)	Абсолютный риск (АР) (95% ДИ)		
Удержание в лечении (Объективное катамнестическое наблюдение: 2-9 месяцев[d])											
5[a] [239-243]	Рандомизированные испытания	Недостатков нет[b]	Без серьезного непостоянства	Неопределенности нет	Неточные или редкие данные (-1)	35/105 (33,3%)	31/98 (31,6%)	ОР 1,08[c] (0,74 - 1,57)	На 20/1 000 больше (от уменьшения на 90 до увеличения на 140)	⊕⊕⊕○ Среднее	6
Употребление опиоидов (объективноеf катамнестическое наблюдение: 2-9 месяцев[d])											
6[e] [239-244]	Рандомизированные испытания	Серьезные недостатки (-1)[g]	Без серьезного непостоянства	Неопределенности нет	Неточные или редкие данные (-1)	68/139 (48,9%)	69/110 (62,7%)	ОР 0,72[c] (0,58 до 0,90)	На 180 /1 000 меньше (уменьшение от 290 до 60)	⊕⊕○○ Низкое	7
Рецидив в период катамнестического наблюдения (катамнестическое наблюдение: 6 месяцев¬ -1 год)											
2[h] [241, 242]	Рандомизированные испытания	Недостатков нет[i]	Без серьезного непостоянства	Неопределенности нет	Неточные или редкие данные (-2)[j]	26/43 (60,5%)	24/38 (63,2%)	ОР 0,94[c] (0,67 - 1,34)	На 40 /1 000 меньше (от уменьшения на 250 до увеличения на180)	⊕⊕○○ Низкое	7
Преступное поведение (объективное катамнестическое наблюдение: 6-10 месяцев[d])											
2[n] [245, 246]	Рандомизированные испытания	Недостатков нет[p]	Без серьезного непостоянства	Специфический контингент (освобождающиеся из заключения) (-1)	Неточные или редкие данные (-2)	13/54 (24,1%)	15/32 (46,9%)	ОР 0,50[c] (0,27 - 0,91)	На 240/1 000 меньше (уменьшение на 440 - 30)	⊕○○○ Очень низкое	6

a Амбулаторно, страны исследования: Израиль 2, США 1, Россия 1, Испания 1
b 2 с достаточным маскированием распределения, другие неясно; все двойным слепым методом
c Модель заданного эффекта
d Продолжительность лечения
e Все амбулаторно, страны исследования: Израиль 2, США 1, Китай 1, Россия 1, Испания 1
f На основании исследований мочи
g 2 с достаточным маскированием распределения, другие - неясно; все двойным слепым методом, анализ намерения лечить не проводился
h Оба амбулаторно, одно в Израиле, другое в Испании
i 1 с достаточным маскированием распределения, 1 неясно, оба двойным слепым методом
j Мало пациентов, результаты статистически не значимы
k Оба в амбулаторных условиях, оба в США
l 2 исследования, мало пациентов

A1.12 Следует ли применять психосоциальные воздействия в дополнение к фармакологическому поддерживающему лечению?

Характеристики качества данных GRADE

Автор(ы): Amato L., Minozzi S.
Дата: 23 марта 2006 г.
Вопрос: Следует ли при лечении опиоидной зависимости назначать фармакологические методы поддерживающего лечения плюс психосоциальное сопровождение, или только фармакологическое поддерживающее лечение?
Пациент или контингент: лица с опиоидной зависимостью.
Условия: амбулаторные.
Систематический обзор: Amato et al,; *Psychosocial combined with agonist maintenance treatments versus agonist maintenance treatments alone for treatment of opioid dependence* (CLIB 4, 2004)[257].

Оценка качества						Резюме полученных данных					
						Количество пациентов		Эффект		Качество	Важность
Число исследований	Схема исследования	Недостатки	Постоянство результатов	Определенность	Прочие соображения	Психосоциальные воздействия плюс фармакологическое поддерживающее лечение	Только фармакологическое поддерживающее лечение	Относительный риск (ОР) (95% ДИ)	Абсолютный риск (АР) (95% ДИ)		
Удержание в лечении (Объективное катамнестическое наблюдение: 6-24 недели[d])											
8[a] [212, 247-253]	Рандомизированные испытания	Недостатков нет[b]	Без серьезного непостоянства	Неопределенности нет	Нет	228/296 (77%)	170/214 (79,4%)	ОР 0,94c,e (0,85 - 1,02)	На 50/1 000 меньше (от уменьшения на 120 до увеличения н	⊕⊕⊕⊕ Высокое	7
Прием опиоидов (Объективное катамнестическое наблюдение: 6-32 недели[d])											
5[f] [156, 251-254]	Рандомизированные испытания	Недостатков нет[h]	Без серьезного непостоянства	Неопределенности нет	Нет	70/187 (37,4%)	105/201 (52,2%)	ОР 0,69i (0,53 - 0,91)	На 190 /1 000 меньше (уменьшение на 320-50)	⊕⊕⊕⊕ Высокое	7
Удержание в лечении по окончании катамнестического наблюдения (Объективное катамнестическое наблюдение: 4-48 недель)											
3[j] [248, 255, 256]	Рандомизированные испытания	Недостатков нет[k]	Без серьезного непостоянства	Неопределенности нет	Нет	105/163 (64,4%)	62/87 (71,3%)	ОР 0,90c (0,76 - 1,07)	На 70 /1 000 меньше (от уменьшения на 190 до увеличения на 50)	⊕⊕⊕⊕ Высокое	7
Воздержание по окончании катамнестического наблюдения (катамнестическое наблюдение: 1-12 месяцев)											
2[l] [248, 256]	Рандомизированные испытания	Недостатков нет[m]	Серьезное непостоянство в результатах (-1)[n]	Неопределенности нет	Imprecise or sparse data (-1)[n]	44/70 (62,9%)	27/38 (71,1%)	ОР 0,88c (0,67 - 1,15)	На 90 /1 000 меньше (от уменьшения на	⊕⊕○○ Низкое	6

a Все амбулаторные и все проведены в США
b Во всех кроме 1 неясно маскирование распределения, в 1 недостаточное; 2 двойным слепым методом
c Модель заданного эффекта
d Продолжительность лечения
e Исключая исследование с недостаточным маскированием, результаты не меняются
f Все амбулаторные и все проведены в США
g На основании исследования мочи
h Все с неясным маскированием распределения, 1 двойным слепым методом
i Модель случайного эффекта
j Все амбулаторные и все проведены в США
k Все с неясным маскированием распределения, 1 двойным слепым методом
l Оба в амбулаторных условиях и оба проведены в США
m 1 двойным слепым методом, 2 неясно маскирование распределения
n Два исследования с противоречивыми результатами

A1.13 Является ли психосоциальная помощь плюс фармакологическая помощь при отмене опиоидов полезнее, чем только фармакологическая помощь?

Характеристики качества данных GRADE

Автор(ы):	Hill S., Davoli M., Amato L.
Дата:	2 февраля 2006 г.
Вопрос:	Следует ли пациентам с опиоидной зависимостью, которым требуется отмена опиоидов, назначать какое-либо фармакологическое лечение отмены в сочетании с психосоциальным сопровождением или только какое-либо фармакологическое лечение отмены?
Пациент или контингент:	лица с опиоидной зависимостью.
Условия:	амбулаторные.
Систематический обзор:	Amato et al,; *Psychosocial and pharmacological treatments versus pharmacological treatments for opioid detoxification* (CLIB 2, 2004)[169].

Оценка качества						Резюме полученных данных					
						Количество пациентов		Эффект		Качество	Важность
Число исследований	Схема исследования	Недостатки	Постоянство результатов	Определенность	Прочие соображения	Фармакологическое лечение отмены плюс психосоциальное воздействие	Только фармакологическое лечение отмены	Относительный риск (OP) (95% ДИ)	Абсолютный риск (AP) (95% ДИ)		
Завершение лечения (Объективное катамнестическое наблюдение: в среднем 18 недель, диапазон 2-52[e])											
5[a] [258-262]	Рандомизированные испытания	Недостатков нет[b]	Без серьезного непостоянства	Неопределенности нет	Неточные или редкие данные (-1)	37/89 (41,6%)	24/95 (25,3%)	OP 1,68c,d (1,11 - 2,55)	На 170 /1 000 больше (больше на 40-300)	⊕⊕⊕○ Среднее	7
Прием основного наркотика во время лечения (исследования мочи) (катамнестическое наблюдение: в среднем 18 недель, диапазон 2-52[e])											
3[a] [258, 260, 261]	Рандомизированные испытания	Недостатков нет[f]	Без серьезного непостоянства	Неопределенности нет	Неточные или редкие данные (-1)[g]	40/55 (72.7%)	30/54 (55.6%)	OP 1,30c (0,99 - 1,70)	На 170 /1 000 больше (от уменьшения на 10 до увеличения на 330)	⊕⊕⊕○ Среднее	7
Рецидив в период катамнестического наблюдения (Объективное: исследование мочи, катамнестическое наблюдение: 1 год)											
3[a] [258, 261, 263]	Рандомизированные испытания	Недостатков нет[f]	Без серьезного непостоянства	Неопределенности нет	Неточные или редкие данные (-1)	25/123 (20.3%)	38/85 (44.7%)	OP 0,41c,m (0,27 - 0,62)	На 280 /1 000 меньше (уменьшение на 400-150)	⊕⊕⊕○ Среднее	7
Субъекты испытания принимают другие вещества: барбитураты (Объективное: исследование мочи) (катамнестическое наблюдение: 16 недель[e])											
1[h] [258]	Рандомизированные испытания	Недостатков нет[f]	Без серьезного непостоянства	Неопределенности нет	Очень неточные или редкие данные (-2)[i]	9/19 (47,4%)	6/20 (30%)	OP 1,58c (0,70 - 3,59)	На 170 /1 000 больше (от уменьшения на 130 до увеличения на 470	⊕○○○ Очень низкое	4
Субъекты испытания принимают другие вещества: бензодиазепины (Объективное: исследование мочи) (катамнестическое наблюдение: 16 недель[e])											
1[h] [258]	Рандомизированные испытания	Недостатков нет[f]	Без серьезного непостоянства	Неопределенности нет	Очень неточные или редкие данные (-2)[i]	15/19 (75%)	17/20 (89.5%)	OP 0,84c (0,62 - 1,13)	На 140 /1 000 меньше (от уменьшения на 380 до увеличения на 90)	⊕○○○ Очень низкое	4
Субъекты испытания принимают другие вещества: кокаин (катамнестическое наблюдение с исследованием мочи: 16 недель[e])											
1[h] [258]	Рандомизированные испытания	Недостатков нет[f]	Без серьезного непостоянства	Неопределенности нет	Очень неточные или редкие данные (-2)[i]	11/19 (55%)	12/20 (63.2%)	OP 0,87c (0,52 - 1,47)	На 80 /1 000 меньше (от уменьшения на 390 до увеличения на 230)	⊕○○○ Очень низкое	5

a Все исследования были проведены в США и все в амбулаторных условиях
b Четыре исследования с неясным маскированием распределения и одно с недостаточным; 2 исследования были проведены одинарным слепым методом (слепой отбор участников только для фармакологических вмешательств), а в трех данные о слепом методе отсутствуют
c Модель заданного эффекта
d Выполнение анализа чувствительности, исключая из метаанализа исследование с недостаточным маскированием распределения (класс C) (Robles 2002, 48 участников)[262], результат не изменялся, оставаясь значимо в пользу вспомогательных воздействий (OP 0,46 (95% ДИ 0,27 - 0,79))
e Продолжительность лечения
f Все исследования с неясным маскированием распределения, 2 одинарным слепым методом, 1 без применения слепого метода
g Мало пациентов [109]
h Исследование было проведено в США в амбулаторных условиях (Bickel 1997)[258]
i Неясное маскирование распределения, одинарным слепым методом
j Только одно исследование, мало пациентов и широкий доверительный интервал
k Низкая обобщаемость предлагаемых методов лечения
l Только одно исследование, мало участников
m Выполнение анализа чувствительности, исключая из метаанализа исследование с недостаточным маскированием распределения (класс C) (Yandoli 2002, 119 участников)[263], результат стал статистически незначимым OP 0,84 (95% ДИ 0,68-1,04)
n Недостаточное маскирование распределения, открытая метка
o Мало пациентов и широкий доверительный интервал
p Исследование проводилось в США в амбулаторных условиях (Yandoli, 2002)[263]

Приложение 2 Требования к отпуску, приему и рецептам

A2.1 Отпуск

Отпуск метадона и бупренорфина может производиться в самых различных условиях в клиниках и вне лечебно-профилактических учреждений.

В условиях специализированной клиники расположенная на месте аптека или пункт приготовления лекарственных средств могут обеспечить возможность наблюдать за пациентами во время каждого приема дозы лекарственного средства. Такое наблюдение означает, что персонал клиники может более основательно оценивать пациентов, которых обычно они наблюдают не так часто. Во внебольничных условиях отпуск может производиться в городских и районных аптеках или, как в некоторых странах, бупренорфин может отпускаться в кабинете врача.

Персонал, отпускающий лекарственные средства, может вносить ценный вклад в планирование многопрофильной помощи, которое легче осуществлять в условиях клиники. Во внебольничных условиях, когда лекарственные средства для лечения агонистами отпускаются в городских и районных аптеках, нужно поощрять врачей к тому, чтобы они регулярно обсуждали пациентов с отпускающим сотрудником аптеки для того, чтобы определить число пропущенных доз или уровень интоксикации того или иного пациента при явке на прием дозы, если такое случается. Если аптека, отпускающая метадон или бупренорфин, не входит в структуру назначающего метадон или бупренорфин учреждения, то пациентов перед началом лечения метадоном или бупренорфином необходимо проинформировать о том, что одним из условий лечения является связь с этой аптекой.

Метадон и бупренорфин должны храниться в надежно защищенном сейфе согласно местным требованиям. Количества препаратов должны ежедневно проверяться и свидетельствоваться еще одним лицом, чтобы гарантировать, что использованное количество точно совпадает с количеством отпущенным.

Как правило, отпускающим персоналом являются фармацевты, хотя в большинстве административно-правовых систем отпускать лекарственные средства также имеет право врачебный и сестринский персонал. Фармцевты и иной отпускающий персонал должны быть обучены вопросам, связанным с отпуском метадона и бупренорфина.

Прежде, чем отпустить метадон и бупренорфин, отпускающий персонал должен:
- установить личность пациента и сверить ее с фамилией на рецепте;
- удостовериться, что пациент не находится в состоянии интоксикации;
- проверить действительность рецепта и убедиться, что сегодняшний день является днем приема дозы (в случае рецептов бупренорфина, предписывающих прием через день или три раза в неделю);
- подтвердить дозу, указанную в рецепте.

Для того, чтобы еще больше снизить вероятность ошибок при приеме доз и облегчить ведение учета, имеются автоматизированные системы, которые подтверждают личность пациента с помощью сканеров сетчатки или радужной оболочки глаза и автоматически отпускают дозу, указанную в рецепте (после того, как она была введена в систему фармацевтом).

Очень важно, чтобы метадон и бупренорфин не отпускались людям, находящимся под действием седативных средств или в состоянии интоксикации, так как это может привести к чрезмерной седации. Отпускающий персонал должен быть обучен навыкам оценки степени седации и быть уверенным в своей правоте, отказывая в выдаче доз пациентам в состоянии интоксикации. Если пациенты употребляли алкоголь, может быть целесообразно проверить уровень алкоголя в выдыхаемом воздухе. Пациентов, явившихся в состоянии интоксикации или седации, следует попросить придти после того, как это состояние у них пройдет.

Отпущенную дозу необходимо зарегистрировать согласно установленному инструкциями порядку.

A2.2 Введение бупренорфина

Таблетки бупренорфина должны отпускаться в сухой дозировочной чашке после проверки числа таблеток и содержания в них действующего вещества. Перед введением пациенту необходимо указать, что таблетки должны быть положены под язык и что нужно воздерживаться от проглатывания (таблеток или слюны) до рассасывания таблеток (в среднем 5 минут, но может быть и до 15 минут). Фармацевт должен проверить полость рта пациента на предмет наличия там пищи или каких-либо углублений, куда может быть спрятана таблетка для последующего ее перевода в незаконный оборот. После приема фармацевт должен снова проверить полость рта пациента и убедиться в том, что бупренорфин рассосался. Затем пациенту нужно предложить воду для того, чтобы прополоскать полость рта.

Чтобы избежать споров по поводу доз, пациенты должны каким-либо образом подтвердить факт получения дозы, например, поставив свою подпись в карте приема доз. Если пациент попытается выплюнуть дозу или уйти из помещения для выдачи и приема лекарственных средств до того, как доза рассосется, следует сообщить об этом врачу, назначившему препарат. Кое-где для ограничения возможностей перевода бупренорфина в незаконный оборот пытались дробить таблетки на крупные гранулы, однако оценки эффективности такого способа не проводилось.

A2.3 Рецепты

В разных административно-правовых системах к рецептам предъявляются разные требования, однако обычно в рецепте на поддерживающее лечение опиоидными агонистами должно быть указано следующее:
- имя, фамилия, адрес и номер телефона назначившего лекарство врача;
- название аптеки, которая должна отпустить метадон или бупренорфин;
- имя, фамилия и адрес пациента;
- дата назначения;
- препарат, который должен быть отпущен (т.е. метадон жидкий или бупренорфин в сублингвальных таблетках;
- доза, которая должны быть отпущена, в миллиграммах (прописью и цифрами);
- частота отпуска (ежедневно, два раза в день, через день, три раза в неделю);
- даты начала и окончания приема лекарства, на которые распространяется рецепт;
- необходимость надзора за приемом доз или же возможность отпуска некоторых доз для приема на дому (указать максимальное число в неделю, которое может быть взято для приема на дому).

Учитывая потенциальную тяжесть ошибки при приеме доз, в некоторых административно-правовых системах требуется, чтобы назначающий лекарственное средство врач заверил своей подписью фотографию пациента, которая передается в аптеку или пункт отпуска лекарственых средств. В некоторых системах требуется, чтобы дозы опиоидов были написаны прописью и цифрами. Для снижения возможности подделки рецепта может быть целесообразно посылать копию рецепта в аптеку по телефаксу или по защищенной электронной почте.

Приложение 3 Коды состояний, рассмотренных в настоящем руководстве, по МКБ-10

В данном приложении описываются коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), которые имеют отношение к настоящему руководству[14].

F11.0 Интоксикация в результате употребления опиоидов

Состояние, наступающее после введения психоактивного вещества, приводящего к нарушениям уровня сознания, когнитивных функций, восприятия, эмоциональных реакций или поведения или к нарушениям других психофизиологических функций и реакций. Нарушения напрямую связаны с острыми фармакологическими эффектами вещества и со временем проходят с полным выздоровлением, за исключением случаев повреждения тканей или других осложнений. К числу осложнений могут относиться травмы, вдыхание рвотных масс, делирий, кома, судороги и другие соматические осложнения. Характер этих осложнений зависит от фармакологического класса вещества и способа введения.

Исключается: интоксикация в смысле отравления (T36-T50).

F11.2 Синдром зависимости (от опиоидов)

Сочетание поведенческих, когнитивных и соматических явлений, которые развиваются после неоднократного употребления психоактивного вещества и которые обычно включают сильное желание принять это психоактивное вещество, сниженную способность контролировать его прием, продолжающееся употребление вещества вопреки вредным последствиям, более высокое место в системе ценностей, которое занимает употребление психоактивного вещества по сравнению с другими формами деятельности и обязанностями, повышение толерантности и иногда физическое состояние отмены.

Синдром зависимости может проявляться по отношению к определенному психоактивному веществу (например, табаку, алкоголю или диазепаму), классу веществ (например, опиоидные наркотики) или к более широкому спектру психоактивных веществ, различных по своим фармакологическим свойствам.

Диагностическими критериями опиоидной зависимости по МКБ-10 являются:

- сильное желание или чувство труднопреодолимой тяги к приему опиоидов;
- сниженная способность контролировать прием опиоидов: его начало, окончание или дозу;
- физиологическое состояние отмены, или абстинентный синдром, возникающее, когда прием опиоидов прекращается или уменьшается, о чем свидетельствует один из следующих признаков:
  - характерный синдром отмены;
  - употребление опиоидов (или близко сходных с ними веществ) с намерением облегчения или предупреждения симптомов отмены;
- признаки толерантности к эффектам опиоидов, заключающиеся в необходимости повышения дозы опиоидов для достижения желаемых эффектов, первоначально достигаемых меньшими дозами;
- постепенный отказ от альтернативных форм наслаждения и интересов из-за употребления опиоидов; увеличение количества времени, которое тратится на приобретение опиоидов или на восстановление от их эффектов;
- продолжающееся употребление опиоидов вопреки явным признакам очевидно вредных последствий, таких как состояния депрессивного настроения, наступающие как следствие периодов употребления больших количеств вещества, или обусловленное наркотиками ослабления когнитивных функций (необходимо предпринять усилия к тому, чтобы определить фактическое или предполагаемое наличие у потребителя понимания природы и степени вреда).

Сужение личного репертуара моделей употребления опиоидов также считается характерным признаком зависимости.

Опиоидная зависимость не развивается без некоторого периода регулярного употребления, хотя одного регулярного употребления не достаточно для того, чтобы вызвать зависимость.

Определенный диагноз зависимости обычно должен ставиться только при наличии трех или более диагностических критериев, испытываемых или проявляемых одновременно в течение определенного времени на протяжении предыдущих 12 месяцев.

F11.3 Состояние отмены (опиоидов)

Группа вариабельных по сочетанию и тяжести симптомов, возникающих при полном прекращении приема психоактивного вещества или снижении его дозы после длительного употребления данного вещества. Начало и течение состояния отмены ограничены во времени и обусловлены типом психоактивного вещества и дозой, непосредственно предшествующей прекращению или снижению употребления. Состояние отмены может быть осложнено судорогами.

Приложение 4 Фармакология лекарственных препаратов, имеющихся для лечения опиоидной зависимости

A4.1 Метадон

Метадон представляет собой сильнодействующий синтетический опиоидный агонист. Он выпускается в двух оральных формах – в виде таблетки и жидкого раствора. Для лечения опиоидной зависимости рекомендуется раствор, потому что прием жидкости контролировать легче, чем прием таблетки, а также потому, что можно разбавлять дозы, отпускаемые для приема на дому, чтобы уменьшить риск инъекционного введения. Обе оральные формы имеют горький вкус.

У лиц, неискушенных в приеме опиоидов, действие метадона качественно сходно с действием морфина и других опиоидов. Однако у лиц с опиоидной зависимостью метадон предупреждает появление симптомов отмены, не вызывая значительного седативного действия или интоксикации.

Метадон обладает высокой (85%) биологической доступностью при оральном приеме (т.е. долей терапевтически активного препарата, попадающей в большой круг кровообращения и доставляемой к месту действия после орального приема). Пиковые концентрации в плазме крови обычно достигаются через 2-4 часа после приема. Метадон широко распространяется в тканях, а связывание с белками, согласно данным, составляет от 60% до 90%. Метадон деметилизируется при участии печеночных ферментов системы цитохрома P450 – 3A4 (CYP3A4) и 2D6 (CYP2D6), с образованием своего основного метаболита 2-этилидин-1,5-диметил-3,3-дифенилпирролидин (ЭДДП). Этот неактивный метаболит выводится с фекалиями и мочой вместе с неизмененным метадоном. Сопутствующий прием наркотических средств, влияющих на эти ферменты, может привести к клинически значимым взаимодействиям. Дозы метадона должны соответственно корректироваться.

Сообщалось о снижении концентраций в плазме во время поддерживающего лечения метадоном, что указывает на возникновение толерантности, возможно, вследствие аутоиндукции печеночных микросомальных ферментов.

При приеме метадона наблюдалась выраженная межиндивидуальная вариабельность во всасывании, распределении, циркуляции, метаболизме или экскреции (кинетике). Периоды полувыведения различаются в широких пределах – имеются сообщения о диапазоне от 15 до 60 часов, поэтому при повторных введениях, после которых происходит постепенное накопление препарата в тканях, нужна осторожная корректировка дозы.

Метадон включен в список I "Единой конвенции о наркотических средствах 1961 г." (см. Приложение 7).

A4.2 Бупренорфин

Бупренорфин представляет собой сильнодействующий синтетический частичный опиоидный агонист с высоким сродством к рецепторам и медленной диссоциацией комплекса лиганд-рецептор. Это означает, что его клинические эффекты различаются в зависимости как от уровня нейроадаптации лица, принимающего бупренорфин (толерантности), так и от уровня вовлечения рецепторов во время его приема (времени последнего приема опиоида). Частичная активность бупренорфина означает, что он не вызывает толерантности к опиоидам в такой же степени, как метадон. Его высокое сродство к рецепторам означает, что он может блокировать эффекты добавочного приема опиоидов, не вызывая такой степени толерантности, как метадон. Медленная диссоциация комплекса лиганд-рецептор в сочетании с частичной активностью означает, что бупренорфин вызывает более слабый синдром отмены, чем метадон.

При низких уровнях опиоидной нейроадаптации все дозы бупренорфина вызывают эффекты агониста, причем высокие дозы вызывают эффекты, которые качественно аналогичны эффектам малых доз, но сохраняются дольше. Однако при высоких уровнях нейроадаптации после недавнего приема опиоидов высокие дозы бупренорфина могут вытеснять героин и другие опиоиды из рецепторов, что ведет к быстрому снижению опиоидного эффекта, которое ощущается как состояние отмены опиоидов.

Во многих странах малые дозы бупренорфина широко используют для купирования острой боли.

К потенциальным преимуществам бупренорфина относится то, что у него очень высок "запас прочности" с точки зрения безопасности. Действие бупренорфина как частичного агониста опиоидных μ-рецепторов не позволяет ему вызывать угнетения дыхания с потенциально летальным исходом, которое бывает при чрезмерном поглощении полных опиоидных агонистов. Этот "запас прочности" также дает возможность применять более высокие дозы для пролонгирования действия, не создавая при этом значительного усиления опиоидного эффекта. Таким образом, можно через день давать двойную дозу бупренорфина, не давая никакой другой дозы в промежутке.

Бупренорфин включен в список III "Единой конвенции о наркотических средствах 1961 г."

A4.3 Комбинированный препарат бупренорфин-налоксон в соотношении 4:1

В настоящее время имеется препарат, представляющий собой комбинацию бупренорфина и налоксона в соотношении 4:1. Он выпускается в двух дозировках действующих веществ (2 мг бупренорфина:0,5 мг налоксона и 8 мг бупренорфина:2 мг налоксона). Ввиду отсутствия клинических испытаний эффективность данного препарата в настоящем руководстве не рассматривается; однако поскольку в нескольких странах он зарегистрирован и применяется, здесь приводятся данные о его фармакологии.

В то время как бупренорфин всасывается сублингвально, у налоксона сублингвальная всасываемость составляет всего 5-10%[267].Полагают, что это приводит к тому, что для создания клинического эффекта такая доза слишком мала. Поскольку бупренорфин и налоксон обладают аналогичным сродством к опиоидным рецепторам, действие бупренорфина является доминирующим, так как он присутствует в крови в гораздо более высоких концентрациях. Если же, однако, комбинированный препарат бупренорфин-налоксон вводится путем инъекции, доза налоксона в зависимости от обстоятельств может вызвать состояние отмены опиоидов.

У зависимого потребителя героина или других опиоидных агонистов инъекция комбинированного препарата бупренорфин-налоксон вызывает состояние отмены опиоидов[268,269]. Более высокие дозы бупренорфина-налоксона вызывают более значительный синдром отмены[270]. У потребителя опиоидов, не имеющего зависимости, инъекция препарата бупренорфин-налоксон не вызывает состояния отмены опиоидов, однако опиоидный эффект бупренорфина ослабляется налоксоном, в результате чего создается отсроченный и сниженный опиоидный эффект[271]. У пациентов, проходящих лечение бупренорфином, или у тех, кто принимает бупренорфин незаконно, инъекция препарата бупренорфин-налоксон, по-видимому, не вызывает состояния отмены опиоидов[272] либо потому, что для вытеснения бупренорфина требуются более высокие дозы налоксона, либо потому, что период полувыведения налоксона слишком короток по сравнению с медленной диссоциацией бупренорфина от опиоидных рецепторов.

A4.4 Лекарственные средства – опиоидные антагонисты

Налтрексон

Налтрексон представляет собой принимаемый перорально активный опиоидный антагонист с эффективной продолжительностью действия 24-48

часов, благодаря чему он может приниматься один раз в день. Налтрексон обладает высоким сродством к опиоидным рецепторам и в считанные минуты вытесняет героин и метадон, а через 1-4 часа – бупренорфин. В клинике используется после отмены опиоидов для предупреждения рецидива опиоидной зависимости.

Налоксон

Налоксон является опиоидным антагонистом кратковременного действия, вводимым путем инъекции при ведении передозировки опиоидов для реверсии действия опиоидов. Он плохо всасывается при пероральном введении и поэтому вводится либо внутримышечно, либо внутривенно. Его период полувыведения составляет примерно один час, но он сохраняет уровень вовлечения рецепторов 50% через два часа после инъекции благодаря своему связыванию с рецепторами[273].

A4.5 Лекарственные средства для купирования синдрома отмены опиоидов

Агонисты альфа-адреностимулирующего действия

Агонисты альфа-2 – клонидин, лофексидин и гуанфацин – воздействуют на центральную нервную систему и периферическую часть вегетативной нервной системы, снижая эндогенное выделение адреналина и норадреналина, которые при состоянии отмены опиоидов присутствуют в сравнительно избыточном количестве. Это замедляет частоту сердечных сокращений, снижает кровяное давление, снижает мышечный тонус и вызывает седативный эффект. Лофексидин оказывает более специфичное периферийное действие и не индуцирует в такой же степени гипотензии. И лофексидин, и клонидин оказывают кратковременное действие и принимаются четыре раза в день, тогда как гуанфацин принимается один раз в день.

Приложение 5 Взаимодействия лекарственных препаратов при приеме метадона и бупренорфина

Взаимодействия лекарственных препаратов происходят потому, что лекарственные препараты обладают эффектами синергизма или анатгонизма (так называемые фармакодинамические взаимодействия), либо потому, что присутствие одного лекарственного препарата влияет на всасывание, распределение, циркуляцию, метаболизм или экскрецию другого препарата (так называемые фармакокинетические взаимодействия).

A5.1 Фармакодинамические взаимодействия

Седативное действие

Любые препараты, вызывающие седативное действие, могут вызывать добавочное седативное действие при приеме метадона и бупренорфина, что ведет к повышению риска седативной передозировки. К числу таких препаратов относятся бензодиазепины, алкоголь, другие седативные психотропные лекарственные средства (например, фенотиазины и другие антипсихотические средства), трициклические и другие успокаивающие антидепрессанты, агонисты альфа-адреностимулирующего действия (например, клонидин и лофексидин) и сетадивные антигистаминные препараты. Большинство случаев смерти от передозировки метадона и бупренорфина происходило на фоне одновременного приема одного или нескольких таких седативных средств.

Отмена опиоидов

Опиатные антагонисты, такие как налтрексон, приводят к состоянию отмены опиоидов у пациентов, принимающих метадон и бупренорфин. Для такого контингента нельзя назначать налтрексон для лечения алкогольной зависимости. К состоянию отмены опиоидов также может привести комбинация агонистов и частичных агонистов. Как правило, метадон не следует назначать в комбинации с частичными агонистами бупренорфином, пентазоцином, налбуфином или буторфанолом. Пациенты, одновременно с бупренорфином принимающие опиоидные агонисты для обезболивания, могут испытывать неполное снятие боли.

Удлинение интервала QT

Есть группа лекарственных средств, влияющих на время, которое требуется для деполяризации, а затем реполяризации миокарда желудочков сердца – интервал QT на электрокардиограмме. Удлинение интервала QT вызывает предрасположенность людей к тяжелым сердечным аритмиям, таким как torsade de pointes (трепетание-мерцание желудочков) и другие желудочковые тахикардии, которые могут приводить к смерти, если оставить их без лечения. Одним из таких лекарственных средств является метадон. Сочетания метадона с другими лекарственными препаратами, вызывающими удлинение интервала QT, следует применять с осторожностью, так как они могут усугубить риск сердечных аритмий, обусловленных удлинением интервала QT. Этими лекарственными средствами являются главным образом антиаритмические препараты I или III класса, блокаторы кальциевых каналов, некоторые антипсихотические средства и некоторые антидепрессанты (более полный перечень приводится в таблице A5.1). Препараты, приводящие к нарушениям электролитного баланса (например, гипокалиемии и гипомагнезиемии), также создают повышенный риск аритмий, обусловленных удлинением интервала QT (это диуретики, слабительные средства, кортикостероидные гормоны с минералокортикоидной активностью). Бупренорфин, по-видимому, клинически значимого удлинения интервала QT не вызывает.

Таблица A5.1 Препараты, повышающие риск torsade de pointes или удлинения интервала QT

Амиодарон	Мышьяковистый ангидрид	Бепридил	Хлорохин
Хлорпромазин	Цисаприд	Кларитромицин	Дизопирамид
Дофетилид	Домперидон	Дроперидол	Эритромицин
Галофантрин	Галоперидол	Ибутилид	Мезоридазин
Метадон	Пентамидин	Пимозид	Прокаинамид
Хинидин	Соталол	Спарфлоксацин	Тиоридазин

Источник: Arizona Center for Education and Research on Therapeutics 2008[274]

A5.2 Фармакокинетические взаимодействия

Одним из главных путей метаболизма метадона и бупренорфина является энзиматический метаболизм при участии ферментов системы цитохрома P450. Индуцирование или ингибирование ферментов системы цитохрома P450 вызывает целый ряд препаратов и лекарственных средств. Процесс индукции проходит относительно медленно, поскольку он зависит от синтеза новых энзимных белков и проходит в течение многих дней, тогда как ингибирование может произойти быстро, в зависимости от концентрации ингибирующего вещества.

Метадон в основном метаболизируется из активных в неактивные в значительной степени метаболиты при участии ферментов CYP3A4 и, в меньшей степени, CYP1A2, CYP2D6, CYP2B6, CYP2C8, а также, возможно, CYP2C9 и CYP2C19[275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283]. Действие индукторов ферментов CYP может приводить к снижению уровней метадона в плазме, а действие ингибиторов - к повышению этих уровней. Ввиду возможной передозировки седативного средства пациенты, принимающие метадон, нуждаются в особенно пристальном наблюдении, когда им начинают вводить ингибиторы ферментов цитохрома P450,и при этом нужно подумать о возможности одновременного снижения дозы метадона. После назначения потенциально взаимодействующего нового лекарственного средства важно проводить внимательные клинические наблюдения и при необходимости корректировать дозу метадона.

Метаболизм бупренорфина происходит в печени главным образом при участии изофермента CYP3A4[282]. Активный метаболит норбупренорфин метаболизируется отдельным путем. Препараты, ингибирующие CYP3A4 (например, кетоконазол, эритромицин, некоторые ингибиторы протеазы) могут приводить к повышению концентрации бупренорфина и к необходимости уменьшения дозы бупренорфина. Препараты, индуцирующие CYP3A4 (например, рифампицин, фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин) могут приводит к снижению концентраций бупренорфина. Исследований взаимодействия препаратов с участием бупренорфина мало.

Ниже приводится более полный перечень препаратов, влияющих на ферменты системы P450[282].

Индукторы ферментов CYP450

Алкоголь

Имеются данные о том, что хроническое употребление алкоголя повышает метаболизм метадона, тогда как однократное употребление алкоголя в большом

количестве вызывает увеличение площади под кривой концентраци плазмы (AUC)[1] что ведет к росту потенциала неблагоприятных эффектов.

Противосудорожные средства
Значительными индукторами CYP3A4 являются фенитоин, карбамазепин и фенобарбитал, которые приводят к развитию симптомов отмены у пациентов, принимающих метадон.

Антидепрессанты
Сертралин, флуоксетин и флувоксамин являются индукторами CYP3A4. Метадон может усиливать действие трициклических антидепрессантов.

Противомикобактериальные средства
Рифампицин (рифампин) приводил к клинически значимым снижениям уровней метадона.

Антиретровирусные препараты
Многие антиретровирусные препараты взаимодействуют с метадоном и бупренорфином. См. таблицу A5.2 и таблицу A5.3.

Прочие вещества
Зверобой продырявленный (Гиперикум) также является индуктором CYP3A4.

Ингибиторы CYP450

Противогрибковые препараты
Препараты из группы азолов, включая кетоконазол, флуконазол и итраконазол, являются сильнодействующими ингибиторами CYP3A4 и усиливают эффекты как метадона, так и бупренорфина. Следует подумать о возможном снижении профилактических доз.

Антиретровирусные препараты
С метадоном и бупренорфином взаимодействуют многие антиретровирусные препараты. См. таблицу A6.2 и таблицу A6.3.

Макролидные антибиотики
Большинство макролидов (эритромицин, кларитромицин, диритромицин, рокситромицин) ингибируют CYP3A4. Не ингибирует CYP3A4 только азитромицин.

Прочие лекарственные средства
Значительным ингибитором ферментов системы цитохрома P450 является также сок грейпфрута.

1 Площадь под кривой концентрации плазмы является мерилом биодоступности наркотического или лекарственного средства. Это площадь под кривой зависимости концентрация плазмы-время для данного препарата у конкретного пациента. Увеличение этой площади указывает на то, что в системный кровоток попало большее количество препарата, и это почти всегда сопровождается повышением концентрации в плазме.

Таблица А5.2 Взаимодействия между антиретровирусными препаратами и метадоном

Антиретровирусный препарат	Влияние на метадон	Влияние метадона на антиретровирусный препарат	Примечания
Нуклеозидные/нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)			
Абакавир	Клиренс метадона увеличивается на 22%	Концентрация немного снижается (но не на клинически значимую величину)	Необходимо осуществлять мониторинг пациентов на предмет выявления симптомов отмены метадона; повышение дозы маловероятно, но может потребоваться у небольшого числа пациентов
Диданозин (ddI)	Нет	Буферная концентрация ddI снижается на 57% ddI с ЭС-покрытием без изменений	Возможно, следует повысить буферную дозу ddI или вместо этого использовать ddI с ЭС-покрытием.
Эмтрицитабин (FTC)	Нет	Нет	Никаких известных взаимодействий.
Ламивудин (3TC)	Нет	Нет	Никаких известных взаимодействий.
Ставудин (d4T)	Нет	Одновременное введение матедона приводило к уменьшению AUC и Cmax ставудина соответственно на 23% и 44%	Клиническая значимость изменения в экспозиции препаратом на такую величину неопределенна.
Тенофовир (TDF)	Нет	Нет	-
Зидовудин (AZT)	Нет	Концентрация увеличивается на 29-43%	Необходимо контролировать появление неблагоприятных эффектов AZT, в частности, миелосуппрессии (особенно анемии)
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)			
Эфавиренц (EFV)	Снижение Cmax и AUC метадона (на 45% и 52% соответственно), есть данные о синдроме отмены	Нет	Через 3-7 дней могут развиться симптомы отмены, требующие значительного увеличения дозы метадона.
Этравирин (TMC-125)	Клинически значимых эффектов нет	Клинически значимых эффектов нет	Наблюдать, но коррекция дозы скорее всего не потребуется.
Невирапин (NVP)	Сниженное, есть данные о синдроме отмены	Нет	Часто возникают симптомы отмены, обычно появляются между 4 и 8 днями после начала приема невирапина; в случае, когда серия хронических получателей метадона начала лечение невирапином, для лечения синдрома отмены опиатов потребовалось увеличение суточных доз метадона на 50-100%.
Ингибиторы протеазы (ИП)			
Атазанавир (ATV)	Нет	Нет	---(при RTV-усиленных ИП: см. RTV#).
Дарунавир (DRV)	Нет	Нет	---(при RTV-усиленных ИП: см. RTV#).
Фос-ампренавир (FPV)	Незначительно снижает уровни метадона	Сниженные уровни ампренавира	Контролировать и при необходимости подбирать дозу в соответствии с реакцией на метадон. Возможно снижение эффективности фос-ампренавира, или подумать о назначении альтернативного средства.
Индинавир (IDV)	Нет	Взаимодействие клинически не значимое	---(при RTV-усиленных ИП: см. RTV#).
Лопинавир/ритонавир (LPV/r)	Значительно снижается	Нет	Возможна отмена метадона; контролировать и при необходимости подбирать дозу в соответствии с реакцией на метадон.
Нелфинавир (NFV)	Снижает уровни метадона	Немного снижается, но не на клинически значимую величину	Клинические симптомы отмены регистрируются редко; изменение дозы метадона маловероятно.
Ритонавир (RTV)	Снижает концентрации метадона даже при усиливающих дозах	Нет	Может потребоваться более высокая доза метадона, даже если назначены только усиливающие дозы ритонавира; внимательно наблюдать на предмет признаков синдрома отмены метадона.
Саквинавир (SQV)	Нет	Нет	---(при RTV-усиленных ИП: см. RTV#).
Типринавир (TPV)	Нет	Нет	---(при RTV-усиленных ИП: см. RTV#).
Ингибиторы интегразы			
Маравирок (MRV)	Данные отсутствуют – потенциально безопасен	Данные отсутствуют – потенциально безопасен	
Ральтегравир (RAL)	Не ожидается	Не ожидается	

– =примечаний нет; --- = неизвестно; AUC = площадь под кривой концентрации плазмы; ЭС-покрытие = с энтеросолюбильным покрытием; RTV = ритиновир; при RTV-усиленных ИП = ритиновир используется в сочетании с другим лекарственным средством.
Таблица адаптирована с использованием материалов из Руководства "Интегрированного ведения болезней подростков и взрослых" по ведению ВИЧ-инфицированных потребителей инъекционных наркотиков[284], веб-сайта Ливерпульской группы по фармакологии ВИЧ [2], Руководства ВОЗ 2006 г. по антиретровирусной терапии[285] и Руководства Министерства здравоохранения и обслуживания населения по назначению антиретровирусных препаратов ВИЧ-1-инфицированным взрослым и подросткам[286].

2 http://www.hiv-druginteractions.org/

Таблица А5.3 Взаимодействия между антиретровирусными препаратами и бупренорфином

Антиретровирусный препарат	Влияние на бупренрорфин	Влияние бупренорфина на антиретровирусный препарат	Примечания
Нуклеозидные/нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)			
Абакавир (ABC)	---	---	Потенциальное взаимодействие, которое может потребовать пристального контроля, изменения дозы препарата или времени введения.
Диданозин (ddI)	Нет	Нет	–
Эмтрицитабин (FTC)	Нет	Нет	–
Ламивудин (3TC)	Нет	Нет	–
Ставудин (d4T)	Нет	Нет	–
Тенофовир (TDF)	Нет	Нет	–
Зидовудин (AZT)	Нет	Нет	–
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)			
Эфавиренц (EFV)	Снижена концентрация бупренорфина	Нет	Наблюдать; может потребоваться увеличение дозы бупренорфина.
Этравирин (TMC-125)	Данных нет	Данных нет	Наблюдать.
Невирапин (NVP)	Данных нет	Данных нет	Наблюдать.
Ингибиторы протеазы (ИП)			
Атазанавир (ATV)	Усиление эффектов бупренорфина	Нет	Наблюдать; может потребоваться снижение дозы бупренорфина.
Дарунавир (DRV)	Данных нет	Данных нет	Наблюдать.
Фос-ампренавир (FRV/APV)	Данных нет	Данных нет	Наблюдать.
Индинавир (IDV)	Потенциал усиления эффектов бупренорфина	Данных нет	Наблюдать; может потребоваться снижение дозы бупренорфина.
Лопинавир/ритонавир (LPV/r)	Данных нет	Данных нет	Наблюдать.
Нелфинавир (NFV)	Данных нет	Данных нет	Наблюдать.
Ритонавир (RTV)	Потенциал усиления эффектов бупренорфина	Данных нет	Наблюдать; может потребоваться снижение дозы бупренорфина.
Саквинавир (SQV)	Потенциал усиления эффектов бупренорфина	Данных нет	Наблюдать; может потребоваться снижение дозы бупренорфина.
Типранавир (TPV)	Потенциал усиления эффектов бупренорфина	Данных нет	Наблюдать; может потребоваться снижение дозы бупренорфина.
Ингибиторы интегразы			
Маравирок (MRV)	Данные отсутствуют – потенциально безопасен	Данные отсутствуют – потенциально безопасен	
Ральтегравир (RAL)	Не ожидается	Не ожидается	

– =примечаний нет; --- = неизвестно; ЭС-покрытие = с энтеросолюбильным покрытием.
Таблица адаптирована с использованием материалов из Руководства "Интегрированного ведения болезней подростков и взрослых" по ведению ВИЧ-инфицированных потребителей инъекционных наркотиков[284], веб-сайта Ливерпульской группы по фармакологии ВИЧ [3], Руководства ВОЗ 2006 г. по антиретровирусной терапии[285] и Руководства Министерства здравоохранения и обслуживания населения по назначению антиретровирусных препаратов ВИЧ-1-инфицированным взрослым и подросткам[286].

3 http://www.hiv-druginteractions.org/

Приложение 6 Альтернативные варианты лечения опиоидной зависимости, не включенные в данное руководство

А6.1 Поддерживающее лечение героином

Имеющихся ограниченных фактических данных недостаточно для того, чтобы обосновать какие-либо рекомендации в отношении поддерживающего лечения героином.

В Кокрановском обзоре назначения героина было выявлено пять РКИ, в которых сравнивались героин и метадон[287]. Сделать какие-либо определенные выводы в отношении общей эффективности назначения героина было нельзя, так как проведенные экспериментальные исследования были несопоставимы. Применение героина в клинической практике в большинстве стран остается предметом исследований. Результаты в пользу лечения героином по сравнению с метадоном были получены в исследованиях, проведенных у пациентов, у которых предыдущее лечение метадоном закончилось неудачей.

А6.2 Принимаемый перорально морфин с замедленным или пролонгированным действием

Имеющихся ограниченных фактических данных недостаточно для того, чтобы обосновать какие-либо рекомендации в отношении назначения принимаемого перорально морфина с замедленным или пролонгированным действием.

Новейшие формы выпуска морфина можно принимать однократными суточными дозами для купирования хронической боли[288,289,290], и было проведено несколько исследований с целью изучения применения этих форм при опиоидной зависимости[210,291,292,293]. В проведенных испытаниях были получены обнадеживающие результаты, которые демонстрируют большую продолжительность действия морфина и уровни употребления героина со слов потребителей, сопоставимые с уровнями при лечении метадоном. Применение морфина при лечении наркозависимости осложнено трудностями в оценке употребления героина и в осуществлении надзора за приемом доз.

А6.3 Левоальфаацетилметадол

Хотя левоальфаацетилметадол (ЛААМ) еще остается в числе препаратов, зарегистрированных в Соединенных Штатах Америки, этот преперат был отозван производителем с рынков из-за риска угрожающих жизни сердечных аритмий.

Левоальфаацетилметадол (ЛААМ) представляет собой опиоидный агонист длительного действия, разрешенный к использованию в качестве средства поддерживающего лечения опиоидной зависимости. Для лиц, у которых метадон и бупренорфин не дают эффекта, ЛААМ является эффективным альтернативным лекарственным средством. В Кокрановском обзоре и проведенном недавно РКИ было установлено, что ЛААМ лучше подавляет тягу к употреблению героина, чем метадон[294,295], но его применение в настоящее время ограничивается создаваемым им эффектом удлинения интервала QT[296]. Активный метаболит нор-ацетилметадол не вызывает такого же действия на удлинение интервала QT[131,297] и может стать перспективным альтернативным вариантом лечения.

А6.4 Комбинация бупренорфина и налоксона

Имеющихся ограниченных фактических данных недостаточно для того, чтобы обосновать какие-либо рекомендации в отношении комбинации бупренорфина и налоксона. Однако вполне вероятно, что эта комбинация будет иметь такую же эффективность, как и один бупренорфин.

Как и в случае метадона, во многих странах имеются сообщения о злоупотреблении бупренорфином, вводимым внутривенно[119,128,298,299,300,301,302,303]. Комбинация бупренорфин-налоксон включает частичный агонист бупренорфин в сочетании с опиоидным антагонистом налоксоном в соотношении 4:1. Есть надежда, что с добавлением налоксона образующийся в результате препарат будет в меньшей степени предметом злоупотребления, чем один бупренорфин. При сублингвальном приеме этой комбинации всасывание налоксона минимально и преобладающее значение должны иметь эффекты опиоидного агониста бупренорфина. Однако, когда таблетки бупренорфин-налоксон вводятся путем инъекции, налоксон вызывает состояние отмены у лиц, зависимых от других опиоидов, не от бупренорфина[269,271, 304].

Эффективность бупренорфина/налоксона в поддерживающем лечении опиоидной зависимости описана в трех РКИ, в ходе которых эта комбинация сравнивалась с плацебо[305] и клонидином[226], а также сравнивалось ступенчатое лечение этой комбинацией с лечением одним метадоном[306]. Были опубликованы результаты трех испытаний по изучению эффективности данной комбинации при различных режимах консультирования или приема доз[307,308,309].

А6.5 Имплантаты и инъекции налтрексона замедленного действия

Имеющихся ограниченных фактических данных недостаточно для того, чтобы обосновать какие-либо рекомендации в отношении назначения имплантатов и инъекций налтрексона замедленного действия.

В первых клинических исследованиях вводимые инъекционным путем препараты налтрексона замедленного действия обеспечивают клинически значимую опиоидную блокаду в течение 3-6 недель (в зависимости от дозы)[310,311,312,313,314].

Разработано несколько имплантатов налтрексона, которые могут вводиться подкожно под местной анестезией либо после отмены, либо в ходе лечения синдрома отмены антагонистами. Следующие имплантаты вводятся с интервалами 1-3 месяца. РКИ по оценке эффективности имплантатов налтрексона не проводилось, хотя несколько обнадеживающих отчетов имеется[315,316,317,318]. Описаны случаи аллергических реакций и инфекций в местах имплантирования, вызванных имплантированными препаратами.

Приложение 7 Метадон, бупренорфин и международные конвенции о борьбе с наркотиками

ТЕдиная конвенция о наркотических средствах 1961 года (с Протоколом 1972 года) и Конвенция о психотропных веществах 1971 года содержат специальные положения о контроле за некоторыми психоактивными веществами[321, 322]. В соответствии с этими конвенциями, Комиссия по наркотическим средствам (КНС) уполномочена по получении рекомендации Всемирной организации здравоохранения принимать решение о том, следует ли определять вещество как наркотическое средство или как психотропное вещество.

В настоящее время метадон входит в список "наркотических средств" и подпадает под действие Единой конвенции о наркотических средствах, а бупренорфин определяется как "психотропное вещество" и подпадает под действие Конвенции о психотропных веществах.

Международному комитету по контролю над наркотиками (МККН) поручено осуществлять мониторинг выполнения государствами вышеупомянутых международных договоров, с одной стороны, обеспечивая доступность контролируемых веществ для использования в медицинских и научно-исследовательских целях, а с другой стороны, предотвращая переход контролируемых веществ из законных источников в незаконный оборот[321].

A7.1 Единая конвенция о наркотических средствах 1961 года

Единая конвенция о наркотических средствах является главным международным договором, регулирующим контроль опиоидов. Она направлена на ограничение производства, изготовления, экспорта, импорта, распределения наркотических средств, торговли ими и их применения и хранения исключительно медицинскими и научными целями. Единая конвенция 1961 года определяет героин, опиум, морфин, оксикодон, метадон и большинство других сильнодействующих фармацевтических опиоидов (за исключением бупренорфина) как наркотические средства.

Для того, чтобы выполнить требования конвенции в отношении метадона, страны должны:

- исчислять ежегодные потребности в метадоне для медицинских и научных целей и представлять свои исчисления на подтверждение МККН;
- ограничивать общие количества изготовленного и ввезенного метадона соответствующими исчислениями, принимая во внимание вывозимое количество;
- обеспечивать, чтобы метадон оставался в руках лицензированных сторон от момента изготовления или ввоза до момента отпуска;
- предусмотреть отпуск метадона только при наличии рецепта от врача;
- отчитываться перед МККН о количестве ввезенного, вывезенного, изготовленного и потребленного метадона, а также о складских запасах;
- иметь систему инспектирования изготовителей, экспортеров, импортеров и оптовых и розничных распространителей наркотических средств и медицинских и научно-исследовательских учреждений, использующих такие вещества; инспектироваться должны помещения, запасы и учетные документы;
- кроме того, страна обязана обеспечить недопущение перевода метадона в незаконный оборот и злоупотреблений им.

Исчисление потребности в опиоидах для медицинских целей в странах

Каждый год государственные органы по регулированию оборота наркотических веществ должны готовить исчисление потребности страны в метадоне на следующий год. Эти исчисления должны быть представлены МККН за шесть месяцев до начала периода, на который они распространяются, хотя дополнительные исчисления могут быть представлены в любой момент. МККН ежемесячно публикует данные об изменении исчислений, полученных от государств, для информирования стран-экспортеров. Обязанность по определению количества опиоидов, необходимого стране для медицинских и научных целей, лежит исключительно на самом государстве, но МККН должен быть проинформирован об используемом методе. МККН сам производит примерное исчисление потребности в наркотических средствах для стран, которые не предоставляют ему таких данных. В том случае, если оценка производится МККН, компетентные власти данной страны ставятся Комитетом в известность, и им предлагается рассмотреть данное исчисление.

Получение поставки метадона

После того, как страна получит от МККН подтверждение своего исчисления потребности, она может начать процедуры изготовления или ввоза. В обоих случаях крайне важно, обеспечить надежные поставки, поскольку перебои в поставках метадона наносят вред пациентам и создают для них большой риск рецидива употребления незаконных опиоидов.

Собственное производство

Некоторая часть метадона или весь его объем может изготовляться отечественными предприятиями под контролем государства. Регулирование изготовления опиоидов включает в себя лицензирование, требования по ведению учета и отчетности, безопасное хранение и контроль качества.

Система ввоза/вывоза

Конвенция предусматривает особую последовательность шагов в отношении ввоза и вывоза наркотических средств, хотя дополнительные требования в странах могут быть разные. Ввоз и вывоз метадона могут осуществляться только с разрешения государственных органов, регулирующих оборот наркотических средств, и в пределах общего исчисления потребности страны-импортера. Каждая партия должна сопровождаться копией разрешения на вывоз.

В разрешении на ввоз и вывоз должно указываться:

- название наркотического средства;
- международное непатентованное название (МНН) наркотического средства, если таковое имеется:
- количество вещества, предназначенного к ввозу или вывозу;
- название и адрес импортера и экспортера;
- срок действия разрешения.

В разрешении на вывоз также должны указываться номер и дата разрешения на ввоз, а также название органа, выдавшего разрешение.

Шаги, из которых состоит процесс ввоза/вывоза

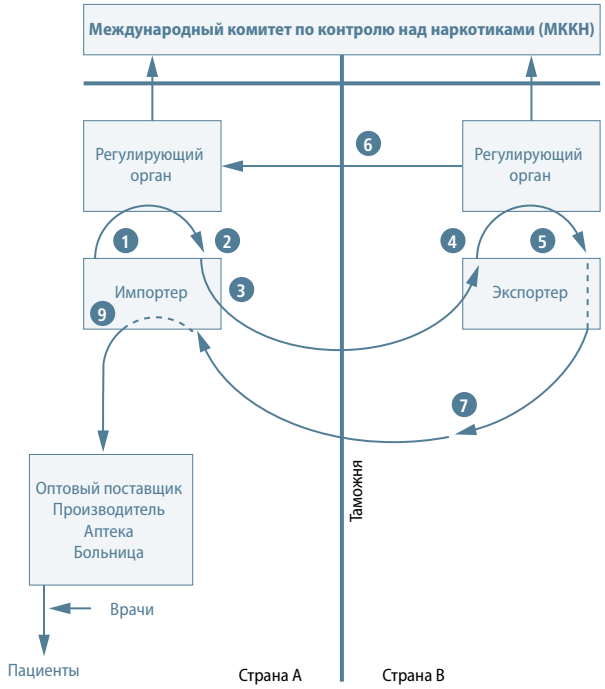
Процесс ввоза/вывоза представлен ниже на рисунке A7.1. Во многих странах существует также процедура разрешений/сертификации, направленная на предотвращение сбыта неверно промаркированной, поддельной или низкокачественной фармацевтической продукции.

1. Организация, желающая ввезти вещество, подпадающее под действие Единой конвенции, обращается в регулирующий орган за разрешением на ввоз.
2. Регулирующий орган рассматривает вопросы о том, имеет ли организация надлежащую лицензию и входит ли наркотическое средство и его количество в оценку, исчисленную для страны. В случае положительного решения выдается оригинал разрешения на ввоз и надлежащее количество его копий. Одна копия должна быть направлена компетентным властям страны-экспортера. Оригинал разрешения и одна копия должны быть направлены импортеру, который, в свою очередь, направляет оригинал экспортеру, а одну копию сохраняет для таможенной декларации. Одна копия должна быть направлена таможенным органам страны-импортера, а еще одна копия должна храниться в архивах компетентного органа страны-импортера.
3. Импортер направляет оригинал разрешения на ввоз компании,

занимающейся вывозом вещества.

4. Экспортер обращается в орган, регулирующий оборот наркотических веществ в своей стране, за разрешением на вывоз.
5. Регулирующий орган в стране-экспортере проверяет факт выдачи разрешения на ввоз и наличие у экспортера необходимой лицензии, а также достаточность исчисления, произведенного страной-импортером. В случае положительного решения выдается разрешение на вывоз.
6. Регулирующий орган в стране-экспортере направляет копию разрешения на вывоз регулирующему органу в стране-импортере. Экспортеру должны быть предоставлены две копии, одна из которых должна сопровождать партию товара. Одна копия направляется таможенным органам страны-экспортера, а еще одна копия должна храниться в архивах компетентных властей страны-экспортера.
7. Экспортер отгружает наркотическое средство импортеру вместе с копией разрешения на вывоз.
8. Груз проходит таможенную проверку.
9. Импортер направляет разрешение на вывоз регулирующему органу в своей стране. Регулирующий орган страны-импортера должен вернуть сопровождающее поставку разрешение на вывоз регулирующему органу страны-экспортера вместе с отметкой, подтверждающей фактическое количество ввезенного вещества.

Рисунок А7.1 Шаги при ввозе опиоидов



Адаптировано из: WHO 1996[323]

Система отчетности

Государственные органы, регулирующие оборот наркотических средств, должны ежеквартально отчитываться перед МККН обо всех количествах ввоза и вывоза метадона. Они также обязаны проводить ежегодную инвентаризацию и отчитываться об общем количестве изготовленных и использованных опиоидов и об их складских запасах. Ежегодная опись не включает в себя наркотических средств, хранящихся в аптеках – для официальных целей они считаются употребленными.

Регулирование деятельности работников здравоохранения

В конвенции признается, что каждое государство само должно определить уровень регулирования деятельности лиц, непосредственно связанных с отпуском опиоидов – фармацевтов, врачей и медсестер. Однако в ней содержится несколько принципов, которые должны соблюдаться:

- лица должны иметь разрешение на отпуск опиоидов согласно своей профессиональной лицензии на ведение практики или иметь специальную лицензию на этот вид деятельности;
- перемещение опиоидов может осуществляться только между надлежащим образом уполномоченными сторонами;
- для того, чтобы опиоиды могли быть отпущены пациенту, необходимо иметь рецепт от врача.

Злоупотребления наркотиками и потребности пациентов

Конвенция признает за государствами право по своему усмотрению налагать дополнительные ограничения в целях предотвращения перевода опиоидов в незаконный оборот и злоупотребления опиоидами. Однако это право должно постоянно соизмеряться с обязанностью по обеспечению наличия опиоидов для медицинских целей.

При определении надлежащего уровня регулирования государства должны принимать во внимание двойственные цели конвенции. МККН отметил, что в некоторых странах опасения злоупотреблений наркотиками привели к принятию таких законов и нормативов или же к такой их интерпретации, при которых излишне затрудняется приобретение опиоидов для медицинских целей.

> "…создание препятствий для доступности многих опиатов для законного использования не обязательно гарантирует предотвращение злоупотреблений незаконно приобретенными опиатами. Поэтому чересчур ограничительный подход к законной доступности опиатов в конце концов просто приводит к тому, что большая часть населения будет лишена доступа к лекарственным средствам на основе опиатов в законных целях"[324].

А7.2 Конвенция о психотропных веществах 1971 года

Данной конвенцией устанавливается международная система контроля над психотропными веществами, обеспечивающая баланс между потенциалом для злоупотреблений ими и их терапевтической ценностью. Бупренорфин относится к психотропным веществам и в настоящее время включен в Список III конвенции.

Для выполнения требований конвенции в отношении бупренорфина страны должны:

- обеспечить, чтобы бупренорфин оставался в руках лицензированных сторон от момента изготовления или ввоза до момента отпуска;
- предусмотреть выдачу бупренорфина только при наличии рецепта от врача;
- запретить рекламу бупренорфина среди населения;
- потребовать от всех организаций, изготовляющих, продающих или распределяющих бупренорфин, чтобы они хранили учетную документацию по каждому факту приобретения и отпуска препарата не менее двух лет;
- ежегодно отчитываться перед МККН о количестве ввезенного, вывезенного и изготовленного бупренорфина;
- иметь систему инспектирования изготовителей, экспортеров, импортеров и оптовых и розничных распространителей психотропных веществ и медицинских и научно-исследовательских учреждений, использующих такие вещества; инспектироваться должны помещения, запасы и учетные документы;
- обеспечить недопущение перевода бупренорфина в незаконный оборот и злоупотреблений им.

Собственное производство

Некоторая часть бупренорфина или весь бупренорфин, необходимый стране, может изготавливаться отечественными предприятиями под контролем государства. Контроль изготовления психотропных веществ включает в себя лицензирование, требования к учету и отчетности. Здесь должны действовать также и положения, касающиеся производства фармацевтической продукции в целом, такие как безопасное хранение и контроль качества.

Регулирование деятельности медицинских работников

В конвенции признается, что каждое государство само должно определить уровень регулирования деятельности лиц, непосредственно связанных с отпуском психотропных веществ – фармацевтов, врачей и медсестер. Однако в ней содержится несколько принципов, которые необходимо соблюдать:

- лица должны иметь надлежащую квалификацию и иметь разрешение на отпуск психотропных веществ согласно своей профессиональной лицензии на ведение практики или же иметь специальную лицензию на этот вид деятельности;
- перемещение веществ может осуществляться только между надлежащим образом уполномоченными сторонами;
- для того, чтобы психотропные вещества могли быть отпущены пациенту, необходимо иметь рецепт от врача, за исключением случаев, когда лица могут на законных основаниях получать, использовать, отпускать или вводить такие вещества при официально разрешенном исполнении своих лечебных или научных обязанностей;
- рецепты должны выдаваться в соответствии с разумной врачебной практикой и надлежащим образом регламентироваться в целях охраны общественного здоровья и благополучия, особенно в отношении того, сколько раз могут выдаваться лекарственные средства по таким рецептам и в течение какого срока рецепты действительны.

Злоупотребления наркотиками и потребности пациентов

Конвенция признает за государствами право по своему усмотрению налагать дополнительные ограничения в целях предотвращения перевода психотропных веществ в незаконный оборот и злоупотребления ими. Однако это право должно постоянно соизмеряться с обязанностью по обеспечению наличия психотропных веществ для медицинских целей.

Злоупотребления наркотиками и потребности пациентов

Конвенция признает за государствами право, если они считают это необходимым, налагать дальнейшие ограничения для предотвращения незаконного оборота и злоупотреблений психотропными веществами. Однако это право должно постоянно сопоставляться с обязанностью по обеспечению наличия опиоидов в медицинских целях.

Получение поставок бупренорфина

Надежное снабжение бупренорфином имеет жизненно важное значение, потому что перебои в поставках наносят вред пациентам и создают для них высокий риск рецидива употребления незаконных опиоидов. Хотя конвенция не требует этого, большинство стран-экспортеров осуществляют меры дополнительного добровольного контроля, рекомендованные ЭКОСОС (см. ниже). На практике все страны-импортеры должны помнить, что они могут столкнуться с трудностями в получении бупренорфина в случае, если они не произведут оценки (упрощенного исчисления ежегодной потребности в психотропном веществе, см. ниже) количества вещества, которое должно быть ввезено, и если у них не будет разрешения на ввоз или справки об "отсутствии возражений" для каждой отдельной ввозимой партии.

Оценка потребности в бупренорфине для медицинских целей в соответствии с резолюцией ЭКОСОС 1993/38

Государственные органы, регулирующие оборот наркотических средств, должны подготовить оценку ежегодной потребности страны в бупренорфине. МККН рекомендует пересматривать эту оценку по крайней мере раз в три года. Результаты оценки или ее пересмотра могут быть предоставлены в любое время. Ответственность за определение количества бупренорфина, необходимого стране для медицинских и научных целей, лежит исключительно на самом государстве. МККН ежемесячно публикует изменения в оценках, полученные от государств, для информирования стран-экспортеров.

Система ввоза-вывоза

Конвенция определяет особую последовательность шагов при ввозе и вывозе психотропных веществ. ЭКОСОС также рекомендовал дополнительные требования, которые выполняются большинством государств.

1. Обязательные меры контроля, предусмотренные конвенцией

Конвенция предусматривает обязательные разрешения на ввоз-вывоз только для веществ, включенных в Списки I и II.

При вывозе веществ из Списка III, таких как бупренорфин, экспортеры должны предоставлять компетентным властям страны-экспортера две копии экспортной декларации, а третья копия экспортной декларации должна сопровождать партию. Власти страны-экспортера должны передать экспортную декларацию компетентным властям страны-импортера как можно скорее, но не позднее, чем через 90 дней после отправки. Страны могут требовать, чтобы импортер передавал компетентным властям страны-импортера надлежащим образом заверенную копию, сопровождающую партию, в которой будет отмечено полученное количество вещества и дата получения.

Экспортная декларация должна включать в себя следующую информацию:

- международное непатентованное название (МНН) вещества, либо, если такового не имеется, обозначение вещества в Списке;
- количество и фармацевтическая форма, в которых вывозится вещество, и, если оно вывозится в форме препарата, название препарата;
- название и адрес импортера;
- название и адрес экспортера;
- дата отправки.

2. Добровольный контроль, предусмотренный резолюциями ЭКОСОС

В соответствии с резолюцией ЭКОСОС 1996/30, большинство государств расширили действие системы разрешений на ввоз-вывоз на вещества из Списков III и IV, включая бупренорфин. Ввоз вещества возможен только с согласия государственных органов страны-импортера, регулирующих оборот наркотических средств, и должен оставаться в пределах оценки потребности в бупренорфине, проведенной страной-импортером. Каждая партия груза должна сопровождаться утвержденными разрешениями на вывоз.

Разрешение на ввоз должно включать в себя следующую информацию:

- номер разрешения;
- дата его выдачи;
- наименование органа, выдавшего разрешение;
- международное непатентованное название (МНН) вещества (веществ), или, если такового не имеется, обозначение вещества (веществ) в Списке;
- фармацевтическая форма и количество вещества (веществ), и, если вещество ввозится в форме препарата, название препарата;
- наименование и адрес импортера;
- наименование и адрес экспортера;
- срок действия разрешения.

Шаги, из которых состоит процесс ввоза-вывоза, в соответствии с рекомендациями резолюции ЭКОСОС

- Организация, желающая ввезти бупренорфин, обращается в регулирующий орган за разрешением на ввоз.
- Регулирующий орган рассматривает вопросы о том, имеет ли организация надлежащую лицензию и входит ли вещество и его количество в оценку потребности. В случае положительного ответа выдается оригинал разрешения на ввоз или свидетельство об отсутствии возражений и необходимое количество его копий. (Одна копия должна быть направлена компетентным властям страны-экспортера. Оригинал разрешения и одна копия должны быть направлены импортеру, который, в свою очередь, направляет оригинал экспортеру, а одну копию сохраняет для таможенной декларации. Одна копия должна быть направлена таможенным органам страны-импортера, а еще одна копия должна храниться в архивах компетентных властей страны-импортера.)
- Импортер направляет оригинал разрешения на ввоз компании, занимающейся вывозом вещества.
- Экспортер обращается в орган своей страны, регулирующий оборот наркотических средств, за разрешением на вывоз.
- Регулирующий орган в стране-экспортере проверяет факт выдачи разрешения на ввоз и наличие у экспортера необходимой лицензии, а также достаточность оценки потребности, проведенной страной-импортером. В случае положительного решения выдается разрешение на вывоз.
- Регулирующий орган страны-экспортера направляет копию разрешения на вывоз регулирующему органу в стране-импортере. Экспортеру должны быть предоставлены две копии, одна из которых должна сопровождать партию. Одна копия направляется таможенным органам страны-экспортера, а еще одна копия должна храниться в архивах компетентных властей страны-экспортера.
- Экспортер отгружает наркотическое средство импортеру вместе с копией разрешения на вывоз.
- Груз проходит таможенную проверку.
- Импортер направляет разрешение на вывоз регулирующему органу в своей стране. После получения груза регулирующий орган страны-импортера должен вернуть сопровождающее его разрешение на экспорт регулирующим властям страны-экспортера вместе с отметкой, подтверждающей фактическое количество ввезенного вещества.

A7.3 Руководство по регулированию деятельности работников здравоохранения

Вполне понятно, что нормативные требования, предъявляемые к врачам, медсестрам и фармацевтам в отношении выдачи опиоидов пациентам, в разных странах могут быть разные. Однако существуют общие критерии, которые могут использоваться для создания практической системы:

1. Юридические полномочия. Врачи, медсестры и фармацевты должны по закону иметь право назначать, отпускать и вводить опиоиды пациентам в соответствии с потребностями на местном уровне.
2. Подотчетность. Они должны отпускать опиоиды только для медицинских целей и несут ответственность перед законом в случае отпуска их для немедицинских целей.
3. Необходимо вести соответствующую учетную документацию. В случае, если от врачей требуется вести иную документацию, чем ту, которая связана с надлежащей медицинской практикой, связанная с этим дополнительная работа должна быть практически выполнимой и не должна препятствовать врачебной деятельности. Больницы и фармацевты должны нести юридическую ответственность за безопасное хранение и учет получаемых и отпускаемых опиоидов. Документация по каждому отдельному факту получения и выдачи опиоидов должна храниться не менее двух лет.
4. Разумные положения о ведении документации и подотчетности не должны вызывать у работников здравоохранения нежелание назначать опиоиды или создавать необходимые их запасы.
5. Рецепты. Юридические требования к рецептам в странах различаются, однако обычно рецепт на поддерживающее лечение опиоидными агонистами должен содержать следующее:
   - фамилию, адрес и номер телефона врача, выписавшего рецепт;
   - название аптеки;
   - фамилию и адрес пациента;
   - дату выписки рецепта;
   - препарат, который необходимо отпустить (т.е. метадон или бупренорфин);
   - дозу в миллиграммах (прописью и цифрами);
   - частоту отпуска (раз в день, два раза в день, через день, три раза в неделю);
   - даты начала и окончания действия рецепта;
   - принимается ли доза под надзором или на дому.
6. Доступ для пациентов. Опиоиды должны быть в наличии в местах, доступных для максимально большого количества пациентов с опиоидной зависимостью.
7. Выбор метода лечения. Решения в отношении типа лекарственного средства, которое должен принимать пациент, количества назначаемого средства и продолжительности лечения врачебному персоналу лучше всего принимать на сновании индивидуальных потребностей каждого пациента.

Приложение 8 Приоритетные направления исследований

В этом приложении описываются слабые стороны и пробелы, выявленные в ходе обзора фактических данных, обосновывающих лечение, который был проведен при подготовке настоящего руководства.

A8.1 Пробелы в фактических данных

Сравнения между методами, предполагающими поддерживающее лечение опиоидными агонистами, детоксикацию и прием опиоидных антагонистов

Было выявлено лишь несколько исследований, в которых методы лечения налтрексоном сравнивались с методами поддерживающего лечения опиоидными агонистами. Единственное рандомизированное исследование, в ходе которого метадон или бупренорфин сравнивались с налтрексоном, было проведено среди внутривенных потребителей бупренорфина [142]. Исследований, сравнивающих формы налтрексона длительного действия с методами лечения опиоидными агонистами, не проводилось.

Не было никаких исследований, оценивающих потенциальную пользу для групп пациентов от наличия нескольких вариантов лечения (например, бупренорфин и метадон, или опиоидные антагонисты и опиоидные агонисты).

Не проводилось рандомизированных исследований среди специфических контингентов (например, молодых людей, людей с коротким сроком зависимости, людей, не употребляющих инъекционных наркотиков, и беременных женщин) для сравнения подходов, основанных на опиоидной детоксикации, с подходами, основанными на поддерживающем лечении опиоидными агонистами. Хотя имеющиеся фактические данные убедительно доказывают преимущества подходов, основанных на опиоидных агонистах, во многих обстоятельствах наиболее востребованным лечением остается опиоидная детоксикация.

Воздействие лечения на передачу ВИЧ

Качественно проведенные обсервационные исследования с целью оценки воздействия фармакологического лечения на передачу ВИЧ могли бы принести большую пользу, потому что в большинстве рандомизированных испытаний не собирались данные о типах поведения, связанных с риском ВИЧ, и о передаче ВИЧ. В частности, необходимо иметь больше данных о воздействии лечения бупренорфином на передачу ВИЧ, поскольку во многих ситуациях такое лечение осуществляется без надзора.

Оптимальные дозы

Хотя в отношении оптимальных доз метадона проведено достаточно исследований, чтобы можно было дать определенные рекомендации, этого нельзя сказать про бупренорфин. Нужны также исследования по определению оптимальных доз метадона и бупренорфина для потребителей наркотиков неинъекционным путем (например, курильщиков опиума).

Контролируемый прием доз при поддерживающем лечении агонистами

Как в отношении метадона, так и в отношении бупренорфина проведено на удивление мало исследований, посвященных воздействию надзора за приемом доз на результаты лечения. Этот вопрос особенно важен, если учесть широкое распространение в нескольких странах неконтролируемого лечения бупренорфином.

Лечение антагонистами в различных условиях

Существует определенное противоречие между скромными выгодами лечения налтрексоном перорально в развитых странах и сообщениями клиницистов о полезности налтрексона в развивающихся странах. Необходимы дальнейшие исследования по изучению эффективности опиоидных антагонистов в развивающихся странах.

Зависимость от опиоидов, назначенных врачом

Во многих странах число людей с зависимостью от опиоидов, назначенных врачом, в настоящее время превышает число людей с зависимостью от незаконных опиоидов. Необходимы дополнительные исследования по изучению пользы опиоидной детоксикации и поддерживающего лечения агонистами для этой категории пациентов, включая исследования в отношении необходимой степени надзора.

Подростки

Вызывает озабоченность относительно небольшое количество исследований, посвященных молодым людям и людям с коротким сроком опиоидной зависимости, поскольку эти контингенты обладают наибольшим потенциалом для изменений. Необходимо провести дополнительные исследования в отношении психосоциальной помощи, включая подходы, предполагающие вовлечение семьи, и в отношении относительных достоинств лечения опиоидными агонистами и отмены опиоидов, а также лечения антагонистами.

Беременность и кормление грудью

Нужны дополнительные исследования для определения степени безопасности бупренорфина и налтрексона для беременных женщин и женщин, кормящих грудью.

Результаты планового прекращения поддерживающего лечения агонистами

Необходимы дополнительные исследования, посвященные вопросу о том, когда можно прекращать лечение опиоидными агонистами, не приводя к повышению процента рецидивов. Также требуются исследования, сравнивающие методы прекращения поддерживающего лечения агонистами.

Психосоциальная помощь

Необходимы дополнительные исследования, посвященные различным психосоциальным подходам к лечению, особенно подходам, в большей степени ориентированным на решение социальных вопросов, таким как программы занятости и обеспечения жильем.

A8.2 Методологические аспекты исследований

Масштаб исследований

Многие исследования чересчур малы для того, чтобы адекватно ответить на поставленные вопросы. Это может быть связано с трудностями в финансировании клинических испытаний в данном контингенте, а также с относительно небольшими размерами многих лечебных учреждений. По большинству тем нужны более широкомасштабные исследования. Кроме того, многие исследования повторяют предыдущие, несмотря на то, что в фактических данных сохраняются пробелы. Для координации крупных исследований, призванных дать ответ на простые вопросы, может потребоваться создание сетей лечебных учреждений и специалистов на международном уровне – именно такой метод в последние десятилетия используется во многих областях медицины.

Продолжительность исследований

Период катамнестических наблюдений в большинстве исследований слишком короток, учитывая, что опиоидная зависимость является хроническим заболеванием.

Схема исследований

В большинстве рандомизированных исследований, которые рассматривались в данном обзоре, анализ намерения лечить не применялся, и в большинстве из них не отражено документально маскирование распределения. Хотя распределять участников в исследованиях психоактивного медикаментозного лечения слепым методом сложно, следует обратить больше внимания на использование маскирования распределения при оценке результатов и при выполнении статистического анализа.

Показатели исходов

Анализ намерения лечить включает пациентов "в процессе лечения" и "вне лечения". Большинство расчетов основано на предположении о том, что все люди, выпадающие из лечения, возвращаются к исходным уровням употребления наркотиков. На самом же деле некоторые люди начинают лечение в другой форме, а другие не будут больше нуждаться в лечении. Хотя удержание в лечении является важным косвенным показателем при отсутствии других подходящих исходов, продолжающееся удержание в лечении и статус лечения в период катамнестического наблюдения должны рассматриваться скорее как показатель подверженности воздействию вмешательства, а не как исход здравоохранительных мероприятий.

Больше внимания в исследованиях нужно уделять употреблению наркотиков, связанным с этим рискованным формам поведения (например, инъекционное потребление, сексуальная активность, которая может приводить к передаче заболеваний) и результатам здравоохранительных мероприятий. Результаты здравоохранительных мероприятий должны включать в себя показатели психологического здоровья и благополучия, функции или дисфункции, качества жизни, смертности и, в соответствующих случаях, отдельных заболеваний (например, ВИЧ-инфекция, гепатит С, заболевания, передающиеся половым путем).

Учитывая прогресс в исследованиях в области фармакогенетики, следует обратить внимание на хранение проб крови, взятых от участников клинических испытаний, для таких анализов (с согласия участников).

Также необходимо изучать последствия употребления наркотиков, выходящие за индивидуальные рамки (например, воздействие на семью, лиц, осуществляющих уход, и общество). Для многих ситуаций и условий отсутствуют данные, необходимые для оценки социальных расходов (например, о криминальной деятельности, использовании системы здравоохранения, доходах и получении государственных пособий). В случае, если будет оценена стоимость лечения, возможно также проведение анализов типа "затраты-результаты" и "затраты-выгоды".

A8.3 Исследования в области программ и систем

В большей части исследований, посвященных методам лечения опиоидной зависимости, в качестве единицы анализа используется отдельный пациент. Способы проведения лечения опиоидной зависимости в мире существенно различаются. Но если уделять больше внимания программе лечения и системе лечения, это может усилить потенциал систем лечения и сделать их более рациональными и результативными. Предлагаемые темы для исследований могут включать в себя выбор условий лечения (например, первичная медико-санитарная помощь), механизмы приема доз и интеграцию с другими системами лечения (например, программы по лечению ВИЧ).

С точки зрения общественного здравоохранения наивысшим приоритетом является сокращение разрыва между количеством людей, больных опиоидной зависимостью, и количеством таких людей, имеющих доступ к эффективному лечению.

Приложение 9 Справочно-аналитические документы, подготовленные к техническим совещаниям экспертов для использования при разработке руководства

Перечисленные ниже документы имеются на веб-сайте Департамента психического здоровья и токсикомании ВОЗ.[7]

A Systematic Review Of Observational Studies On Treatment Of Opioid Dependence

Anna Maria Bargagli, Marina Davoli, Silvia Minozzi,
Simona Vecchi, and Carlo A Perucci
Department of Epidemiology, ASL RM E, Rome, Italy

Costing Resource Needs for Opioid Dependence Treatment

Dan Chisolm, WHO

Economic Evaluation of Interventions for Illicit Opioid Dependence: A Review of Evidence

Chris Doran
National Drug & Alcohol Research Centre
University of New South Wales, Australia

Opium Abuse and Its Management: Global Scenario

Rajat Ray, S.Kattimani and H.K.Sharma
National Drug Dependence Treatment Centre
All India Institute of Medical Sciences
New Delhi, India

Psychosocially Assisted Pharmacotherapy for Opioid Dependence in Adolescents: A Review of the Existing Literature

Lisa A Marsch, Ph.D.
National Development and Research Institutes, Inc
United States

Psychosocial Interventions in Pharmacotherapy of Opioid Dependence: a Literature Review

Professor D Colin Drummond, MBChB, MD, FRCPsych
Professor of Addiction Psychiatry
Miss Katherine Perryman, BSc (Hons), MSc
Research Fellow
National Addiction Centre, UK

Review of the Literature on Pregnancy and Psychosocially Assisted Pharmacotherapy of Opioid Dependence (Including Withdrawal Management, Agonist and Antagonist Maintenance Therapy and Adjuvant Pharmacotherapy)

Univ. Prof. Dr Gabriele Fischer
Nina Kopf, cand.med.
Medical University of Vienna, Austria

Systematic Review of the Safety of Buprenorphine, Methadone and Naltrexone

Andy Gray
Department of Therapeutics and Medicines Management
Nelson R Mandela School of Medicine
University of KwaZulu-Natal
Durban, South Africa

The Ethical Use of Psychosocially Assisted Pharmacological Treatments for Opioid Dependence

Adrian Carter
Queensland Brain Institute
University of Queensland
Wayne Hall
School of Population Health
University of Queensland, Australia

The Role of Supervision of Dosing in Opioid Maintenance Treatment

James Bell, MD, FRACP, FAChAM
National Addiction Centre, London, United Kingdom

WHO Guidelines for Psychosocially Assisted Pharmacological Treatment of Persons Dependent on Opioids: Background Paper Prepared for the Ad-hoc Expert Meeting Geneva 1–4 November 2005

A Uchtenhagen, T Ladjevic, J Rehm
Research Institute for Public Health and Addiction
at Zurich University
Centre for Addiction and Mental Health
Toronto, Canada

7 http://www.who.int/substance_abuse/activities/third_meeting_tdg_opioid_dependence/en/index.html

Приложение 10 Шкалы тяжести синдрома отмены опиоидов

ОБЪЕКТИВНАЯ ШКАЛА ТЯЖЕСТИ СИНДРОМА ОТМЕНЫ ОПИАТОВ (OOWS)							
Наблюдайте пациента в течение 5-минутного периода наблюдения, затем поставьте балл за каждый из перечисленных ниже признаков синдрома отмены опиоидов (пункты 1-13). Для получения общего балла сложите баллы, поставленные в каждом пункте.							
ДАТА							
ВРЕМЯ							
1	**Зевота** 0 = зевков нет 1 = ≥ 1 зевка						
2	**Ринорея** 0 = < 3 вдохов носом 1 = ≥ 3 вдохов носом						
3	**Пилоэрекция** (наблюдать верхнюю конечность) 0 = отсутствует 1 = present						
4	**Потливость** 0 = absent 1 = присутствует						
5	**Слезотечение** 0 = отсутствует 1 = присутствует						
6	**Тремор** (hands) 0 = отсутствует 1 = присутствует						
7	**Расширение зрачков** 0 = отсутствует 1 = ≥ 3 mm						
8	**Приливы жара и озноба** 0 = отсутствует 1 = дрожь /пациент съеживается от холода						
9	**Беспокойство** 0 = отсутствует 1 = частые смены позиции						
10	**Рвота** 0 = отсутствует 1 = присутствует						
11	**Мышечные подергивания** 0 = отсутствует 1 = присутствует						
12	**Абдоминальные спазмы** 0 = отсутствует 1 = пациент держится за живот						
13	**Тревога** 0 = отсутствует 1 = легкая – сильная						
	ОБЩИЙ БАЛЛ						

Источник: Handelsman et al 1987[325]

СУБЪЕКТИВНАЯ ШКАЛА ТЯЖЕСТИ СИНДРОМА ОТМЕНЫ ОПИАТОВ (SOWS)

В таблице ниже напишите сегодняшнюю дату и время, а в следующей таблице проставьте число баллов от 0 до 4, которое соответствует тому, как вы ощущаете каждый симптом В ДАННЫЙ МОМЕНТ.
Шкала: 0 = не ощущаю вовсе; 1 = немного; 2 = умеренно; 3 = довольно ощутимо; 4 = крайняя степень.

ДАТА

ВРЕМЯ

	Симптом	Балл	Балл	Балл	Балл	Балл	Балл
1	Я чувствую тревогу						
2	Мне хочется зевать						
3	Я потею						
4	Мои глаза слезятся						
5	У меня насморк						
6	У меня "гусиная кожа"						
7	Я дрожу						
8	Я ощущаю приливы жара						
9	Я ощущаю приливы озноба						
10	У меня болят кости и мышцы						
11	Я чувствую беспокойство						
12	Я чувствую тошноту						
13	У меня рвота						
14	Мои мышцы подергиваются						
15	У меня спазмы в животе						
16	Мне сейчас хочется в туалет						
	ИТОГО						

Источник: Handelsman et al 1987[325]

КЛИНИЧЕСКАЯ ШКАЛА ТЯЖЕСТИ СИНДРОМА ОТМЕНЫ ОПИАТОВ (COWS)

В каждом пункте обведите кружком число, которое наилучшим образом описывает признаки и симптомы у пациента. Оценку ставьте только с точки зрения очевидной связи с отменой опиатов. Например, если частота сердечных сокращений повысилась из-за того, что пациент перед самой оценкой совершил пробежку, это увеличение не добавляет баллов.

Фамилия пациента: _____ Дата и время ____/____/____:_____

Причина, по которой проводится оценка: _____

Частота пульса в состоянии покоя:_____биений/мин

Измеряется после того, как пациент посидит или полежит в течение одной минуты

0 частота пульса 80 или меньше
1 частота пульса 81-100
2 частота пульса 101-120
4 частота пульса больше 120

Расстройство желудочно-кишечного тракта: *за последние полчаса*

0 симптомов расстройства ЖКТ нет
1 спазмы в желудке
2 тошнота или жидкий стул
3 рвота или понос
5 многократные эпизоды поноса или рвоты

Потение: *за последние полчаса, не из-за температуры в помещении или физической нагрузки пациента.*

0 не сообщает об ознобе или приливах жара
1 субъективное сообщение об ознобе или приливах жара
2 покраснение или видимая влажность лица
3 капли пота на лбу или на лице
4 пот струится по лицу

Тремор: *наблюдение за вытянутыми руками*

0 дрожания нет
1 дрожание можно почувствовать, но не заметить
2 заметно легкое дрожание
4 сильное дрожание или подергивание мышц

Беспокойство: *наблюдение в ходе оценки*

0 может сидеть неподвижно
1 сообщает о том, что сидеть неподвижно трудно, но можно
3 частые изменения положения или неуместные движения ног/рук
5 не может сидеть спокойно дольше нескольких секунд

Зевота: *наблюдение в ходе оценки*

0 зевоты нет
1 зевнул раз или два за время оценки
2 зевнул три или более раз за время оценки
4 зевал по нескольку раз в минуту

Размер зрачков

0 зрачки суженны или нормальных размеров для комнатного света
1 зрачки, возможно, шире, чем обычно при комнатном свете
2 зрачки умеренно расширены
5 зрачки расширены настолько, что можно видеть только край радужной оболочки

Тревога или раздражительность

0 отсутствует
1 пациент сообщает о нарастании раздражительности или страха
2 пациент явно раздражен или находится в состоянии патологического страха
4 пациент настолько раздражен или находится в таком состоянии патологического страха, что его дальнейшее участие в оценке затруднено

Боль в костях или суставах: *Если у пациента была боль раньше, баллы ставятся только за дополнительный компонент, относимый на счет опиатов*

0 отсутствует
1 легкое генерализованное недомогание
2 пациент сообщает о сильной генерализованной боли в суставах/мышцах
4 пациент потирает суставы или мышцы и не может сидеть спокойно из-за недомогания

"Гусиная кожа"

0 кожа гладкая
3 пилоэрекцию кожи можно почувствовать на ощупь или на руках поднимаются волосы
5 пилоэрекция бросается в глаза

Насморк или слезотечение: *не обусловлены симптомами простуды или аллергическими реакциями*

0 отсутствуют
1 заложен нос или необычно влажные глаза
2 обильное выделение из носа или слезотечение
4 постоянное выделение из носа или по щекам текут слезы

Общий балл: _____

Общий балл представляет собой сумму баллов по всем 11 пунктам.

Инициалы лица, проводившего оценку: _____

5-12 баллов = легкая степень; 13-24 = умеренная степень; 25-36 = умеренно тяжелая степень; более 36 = тяжелая степень синдрома отмены.
Источник: Wesson and Ling 2003[326]

Модифицированная шкала Финнеган

Данная шкала используется для оценки тяжести абстинентного синдрома новорожденных, обусловленого неонатальным состоянием отмены опиоидов.

			ДАТА И ВРЕМЯ В ЧАСАХ												
СИСТЕМА	ПРИЗНАКИ И СИМПТОМЫ	БАЛЛЫ													ТАБЛИЦА ОЦЕНКИ АБСТИНЕНТНОГО СИНДРОМА НОВОРОЖДЕННЫХ (ДОНОШЕННЫХ)
НАРУШЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ	Пронзительный крик	2													
	Постоянный пронзительный крик	3													
	Спит<1 часа после кормления	3													
	Спит<2 часов после кормления	2													
	Спит>3 часов после кормления	1													
	Легкий тремор, беспокойный	1													
	Умеренно-сильный тремор, беспокойный	2													
	Легкий тремор, безмятежный	3													
	Умеренно-сильный тремор, безмятежный	4													
	Повышенный мышечный тонус	2													
	Экскориация (указать область)	1													
	Миоклоническое подергивание	3													
	Генерализованные судороги	5													
МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ/ВАЗОМОТОРНЫЕ/ РЕСПИРАТОРНЫЕ НАРУШЕНИЯ	Температура (37.3ºC-38.3ºC)	1													
	Температура (38.4ºC и выше)	2													
	Частое зевание (>3.4 раз)	1													
	Заложенный нос	1													
	Чихание (>3-4 times)	1													
	Раздувание крыльев носа	2													
	Интенсивность дыхания > 60/мин.	1													
	Интенсивность дыхания >60/мин. с втягиванием воздуха	2													
ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ НАРУШЕНИЯ	Чрезмерное сосание груди	1													
	Плохо ест	2													
	Срыгивание	2													
	Рвота "фонтаном"	3													
	Жидкий стул	2													
	Водянистый стул	3													
	Максимальное число баллов: 41 ОБЩИЙ БАЛЛ														
	ИНИЦИАЛЫ ОЦЕНИВАЮЩЕГО														

Источник: Finnegan 1980.[327]

Таблица оценки абстинентного синдрома новорожденных

Руководство по начислению баллов при оценке абстинентного синдрома новорожденных (АСН)

Поставить 1 балл за каждый из следующих признаков (кроме п.1)

1. Пронзительный крик: поставить 2 балла, если крик пронзительный на пике, поставить 3, если крик пронзительный все время.
2. Сон: Принять во внимание общее время, в течение которого ребенок спал между кормлениями.
3. Тремор: Это шкала нарастающей тяжести и из всех четырех категорий нужно вывести только одну оценку. Безмятежный сон означает, что ребенок спит или находится в состоянии покоя в кроватке.
4. Повышенный мышечный тонус: Поставить оценку, если общий мышечный тонус выше верхнего предела нормального.
5. Экскориация: поставить оценку, если эксориация кожи происходит более 3-4 раз в 30 минут.
6. Раздувание крыльев носа: Поставить оценку, если раздувание крыльев носа наблюдается при отсутствии других свидетельств заболевания дыхательных путей.
7. Интенсивность дыхания: Поставить оценку, если наблюдается интенсивность дыхания более 60 вдохов в минуту при остутствии других свидетельств заболевания дыхательных путей.
8. Чрезмерное сосание груди: Поставить оценку, если ребенок сосет грудь больше, чем в среднем.
9. Плохо ест: Поставить оценку, если ребенок кормится очень медленно или съедает недостаточные количества пищи.
10. Срыгивание: Поставить оценку только в том случае, если ребенок срыгивает чаще обычного для новорожденных.

Модификации данной шкалы для недоношенных детей необходимы главным образом в разделах, касающихся сна, например, ребенок, которому нужно кормление каждые три часа, может спать только максимум 2,5 часа между кормлениями. Следует поставить 1 балл, если ребенок спит меньше 2 часов, 2 балла, если он спит меньше одного часа, и 3 балла, если ребенок совсем не спит между кормлениями. Многим недоношенным детям требуется кормление через зонд. Не следует ставить оценки детям за плохое кормление, если для их периода внутриутробного развития кормление через зонд является обычным.

Если ребенок три раза подряд набирает в среднем более восьми (8) баллов, его необходимо лечить по поводу АСН.

Приложение 11 Краткие характеристики некоторых психоактивных веществ

Вещество	Основной механизм действия	Воздействия на поведение	Толерантность	Синдром отмены	Последствия длительного приема
Этанол	Повышает активность ГАМКА-рецепторов	Седативное действие Ослабление памяти Потеря координаци движений Анксиолитическое седативное действие	Возникает метаболическая толерантность вследствие индукции ферментов Развивается поведенческая толерантность через научение Толерантность также развивается вследствие изменений в ГАМКА-рецепторе	Дрожь, потение, слабость, ажитация, головная боль,тошнота, рвота Судороги Алкогольный делирий	Изменение функции и морфологии головного мозга Ослабление умственной деятельности Уменьшение объема головного мозга
Гипнотические и седативные средства	Бензодиазепины: облегчают открывание хлорных каналов ГАМКА в ответ на действие ГАМК Барбитураты: связываются со специфическим участком на ионофоре ГАМК-рецепторов и повышают проводимость хлоридов	Седация Анестезия Потеря координации движения Ослабление умственной деятельности Ослабление памяти	Быстро развивается по отношению к большинству эффектов (за исключением противосудорожных) вследствие изменений в ГАМКА-рецепторах	Тревога, возбуждение, беспокойство, бессонница, возбудимость, судороги	Ослабление памяти
Никотин	Агонист никотин-чувствительных холинергических рецепторов Повышает приток ионов натрия по каналам, вызывая деполяризацию	Возбуждение, повышенное внимание, улучшение концентрации и памяти, снижение тревоги, снижение аппетита, эффекты, подобные эффектам стимуляторов	Толерантность развивается в ответ на действие метаболических факторов, а также изменения рецепторов	Раздражительность, враждебность, тревога, дисфория, депрессивное настроение, снижение частоты сердечных сокращений, повышение аппетита	Влияние курения на здоровье имеет полное документальное подтверждение. Влияние никотина трудно отделить от других составляющих табака
Опиоиды	Агонисты мю- и дельта-опиоидных рецепторов	Эйфория, обезболивание, седация, угнетение дыхания	Кратковременная и долговременная десенсибилизация рецепторов Адаптивные изменения во внутриклеточных механизмах передачи сигналов	Слезящиеся глаза, насморк, зевота, потение, беспокойство, озноб, судороги, мышечные боли	Долговременные изменения в опиоидных рецепторах и пептидах Адаптивные изменения в вознаграждении, научении, реагировании на стресс
Каннабиноиды	Агонисты CB1-рецепторов	Релаксация, усиление сенсорных ощущений, снижение кратковременной памяти, потеря координации движений, обезболивание, противорвотный и противоэпилептический эффекты, повышение аппетита	Быстро развивается к большинству эффектов	Бывает редко, возможно, вследствие длительного периода полувыведения каннабиноидов	Ослабление умственной деятельности, риск рецидива и обострения психической болезни
Кокаин	Блокатор транспортеров моноаминов (дофамин, норепинефрин, серотонин) (повышает уровень моноаминов в синаптической щели)	Повышение внимательности, энергии, двигательной активности, ощущения компетентности; эйфория, тревога, беспокойство, паранойя	Возможно, кратковременная острая толерантность	Незначительный, за исключением депрессии после "кайфа"	Умственная недостаточность, выявляемые с помощью ПЭТ патологии глазнично-лобной коры, ослабление двигательной функции, снижение времени реакции, патологии в ЭЭГ Церебральная ишемия, инфаркты, кровоизлияния
Амфетамины	Повышенное выделение дофамина из нервных окончаний посредством системы транспорта дофамина Не зависит от потенциалов действия Ингибирует моноаминоксидазу (МАО)	Повышение внимательности, возбуждения, энергии, двигательной и речевой активности, самоуверенности, концентрации, ощущения благополучия; снижение чувства голода; повышение частоты сердечных сокращений, повышение потоотделения, эйфория	Быстро развивается к поведенческим и физиологическим эффектам	Усталость, повышение аппетита, раздражительность, эмоциональная депрессия, тревога	Нарушения сна, тревога, снижение аппетита, повышение кровяного давления; снижение уровней дофамина, прекурсоров, метаболитов и рецепторов в головном мозге
Экстази	Блокирует обратное поглощение серотонина	Повышение самоуверенности, эмпатии, понимания, ощущения близости, повышение коммуникабельности, эйфория, повышение энергии	Может развиваться у некоторых людей	Тошнота, ригидность мышц, головная боль, потеря аппетита, туман в глазах, сухость во рту, бессонница, депрессия, тревога, усталость, затруднена концентрация внимания	Нейротоксичность по отношению к системам серотонина головного мозга, ведет к поведенческим и физиологическим последствиям
Летучие растворители	По всей вероятности, медиация ГАМКА-рецепторами	Головокружение дезориентация, эйфория, беспечность, улучшение настроения, галлюцинации, иллюзорное восприятие окружения, нарушение координации, нарушения зрения, появление чувства тревоги, седация	Развивается некоторая степень толерантности (трудно поддающаяся оценке)	Повышенная подверженность судорогам	Изменения в связывании и функции рецепторов Снижение когнитивной функции Психиатрические и неврологические последствия
Галлюциногены	Бывает разный: LSD: агонист ауторецепторов серотонина PCP: антагонист глутаматных NMDA-рецепторов Антихолинергические галлюциногены: антагонисты мускариновых холинергических рецепторов	Повышение частоты сердечных сокращений, кровяного давления, температуры тела; снижение аппетита, тошнота, рвота, потеря координации движений, папиллярная дилатация, галлюцинации	Быстро развивается толерантность к физическим и психологическим эффектам	Данных нет	Острые или хронические психотические эпизоды, яркие воспоминания или повторное переживание наркотических эффектов еще долго после употребления наркотика

Источник: WHO 2004[9]

Приложение 12 Руководство по назначению лечения

Особые предосторожности при назначении метадона и бупренорфина

Пациенты в состоянии интоксикации или седации

Ввиду риска передозировки седативного средства нельзя давать метадон и бупренорфин пациентам, у которых заметны признаки интоксикации или седации. Риски, связанные с применением метадона и бупренорфина пациентами с опиоидной зависимостью, которые часто находятся в состоянии интоксикации от седативных средств, таких как алкоголь и бензодиазепины, необходимо оценивать в сопоставлении с выгодами от лечения.

Тяжелые формы печеночной/почечной недостаточности

На метаболизм и выведение метадона и бупренорфина может оказывать влияние либо печеночная, либо почечная недостаточность, и в этом случае необходимо соответствующим образом корректировать дозу или частоту приема доз.

Респираторная недостаточность

У пациентов с респираторной недостаточностью метадон и бупренорфин могут вызывать снижение дыхательного стимула.

Психоз

У пациентов с активным психозом необходимо внимательно рассматривать и учитывать риски и выгоды применения метадона и бупренорфина.

Поддерживающее лечение метадоном

Вводная схема лечения

Начальная суточная доза метадона должна определяться уровнем нейроадаптации к опиоидам. Обычно она не должна превышать 20 мг, за исключением случаев повышенной толерантности к опиоидам, но и тогда она должна быть не более 30 мг. Людям с низким или неопределенным уровнем толерантности к опиоидам следует назначать начальную суточную дозу 10-15 мг. Следует быть осторожным с начальными дозами метадона более 20 мг в день. Степень толерантности к опиоидам лучше всего оценивать путем наблюдения пациентов в течение 2-3 часов после того, как они приняли свою дозу. Если через 2-3 часа после приема дозы метадона пациенты проявляют значимые симптомы отмены опиоидов, им следует дать дополнительно 5-10 мг метадона и соответственно увеличить следующую суточную дозу. Если пациенты после приема дозы метадона находятся в состоянии седации, следующая суточная доза должна быть уменьшена (а пациента нужно наблюдать до тех пор, пока у него не пройдет состояние седации, или, если необходимо, начать лечение передозировки).

Пациентов необходимо наблюдать каждый день перед приемом дозы. Пациентам, находящимся в состоянии седации или интоксикации, нельзя давать очередную дозу метадона до тех пор, пока у них не пройдет состояние седации.

Осторожность при начале лечения метадоном необходимо соблюдать в следующих случаях: сопряженное с повышенным риском употребление одновременно нескольких наркотиков, психическая болезнь, низкие уровни нейроадаптации к опиоидам (например, недавнее пребывание в заключении) и значимые сопутствующие соматические состояния.

Стабилизация

После того, как поддерживающее лечение опиоидными агонистами начнет проходить у пациентов без интоксикации или значимых симптомов состояния отмены, ставится цель подобрать дозу метадона так, чтобы ее уровень был наиболее эффективен. Суточную дозу метадона поэтому нужно повышать на 5-10 мг каждые несколько дней, по мере необходимости, чтобы снизить тягу к опиоидам и к их незаконному употреблению. Нельзя повышать дозу более, чем на 20 мг в неделю.

Перед каждым увеличением дозы пациентов необходимо обследовать.
Средняя эффективная доза метадона составляет 60-120 мг.

Переход от бупренорфина к метадону

Метадон начинайте вводить через 24 часа после последней дозы бупренорфина. Если суточные дозы бупренорфина были 8 мг и больше, начинайте с 30 мг метадона в день. Если суточные дозы бупренорфина были 4-8 мг, начинайте с суточных доз метадона 20-30 мг. Если суточные дозы бупренорфина были менее 4 мг, начинайте с суточных доз метадона менее 20 мг.

Пропуск доз метадона

Если пациент пропустил прием одной или двух доз, он может поддерживаться на одной и той же дозе метадона.

Если было пропущено три дозы, следующую дозу нужно уменьшить на 25%, чтобы внести поправку на возможное снижение толерантности. Если такая доза переносится хорошо, дозы можно вернуть к прежним уровням. Если пропущено четыре дозы, следующую дозу нужно уменьшить на 50%, чтобы внести поправку на потенциальное снижение толерантности. Если эта доза переносится хорошо, дозы за несколько дней можно увеличить до прежних уровней. Если пропущено более четырех доз, пациенты должны вернуться к вводной схеме с первоначальной дозы.

Частота приема доз

Большинству пациентов метадон можно давать ежедневно. Примерно у 30% пациентов метадон не дает эффектов, которые равномерно сохранялись бы в течение 24 часов. То же самое может быть и во время беременности и в тех случаях, когда метадон принимается в сочетании с лекарственными средствами, повышающими его метаболизм. В таких случаях метадон можно вводить два раза в день, разделяя дозу на две части. Когда приходить за лекарством два раза в день слишком трудно или когда вариант приема доз на дому не подходит, следует подумать о возможности назначения бупренорфина. Повышение дозы метадона в какой-то степени приведет к увеличению продолжительности действия, но главным фактором здесь является интенсивность метаболизма.

Уменьшение дозировки и прекращение лечения

Решение о прекращении лечения метадоном должно приниматься в рамках всеобъемлющего плана лечения. Фактические данные свидетельствуют о том, что оно связано с риском возврата к употреблению незаконных опиоидов, и пациентов нужно информировать о таких рисках. Исследований о факторах, прогнозирующих успех отмены поддерживающего лечения агонистами, недостаточно, однако к числу этих факторов могут относиться короткая продолжительность употребления наркотиков до начала поддерживающего лечения опиоидными агонистами, отсутствие в анамнезе предыдущих курсов лечения до лечения опиоидными агонистами, наличие работы в настоящее время, наличие стабильного жилья, прекращение употребления незаконных опиоидов, прекращение употребления других наркотиков (включая марихуану) и изменение социальной и физической среды после начала лечения.

Как правило, суточную дозу можно уменьшать на 2,5-5 мг в неделю без тяжелых симптомов отмены опиоидов. Во время снижения доз пациентов нужно

часто обследовать и в соответствии с клинической необходимостью вносить коррективы в дозировку.

Назначение метадона для опиоидной детоксикации

Начинайте с 10-20 мг метадона в сутки, в соответствии с тяжестью зависимости и степенью толерантности к опиоидам. Уменьшайте суточную дозу метадона на 1-2 мг в день. В течение недели после прекращения приема метадона больные будут продолжать испытывать легкие симптомы отмены опиоидов.

Поддерживающее лечение бупренорфином

Вводная схема

Для того, чтобы предупредить появление чрезмерных симптомов отмены опиоидов, обусловленных неадекватностью дозы, необходимо как можно скорее выйти на адекватную поддерживающую дозу, подобранную в соответствии с клинической эффективностью.

До начала вводного курса лечения необходимо рассмотреть и принять во внимание характер употребляемых опиоидов (т.е. продолжительного или кратковременного действия), время с момента последнего приема опиоидов и степень опиоидной зависимости (т.е толерантность к опиоидам).

Пациенты, принимающие "уличный" героин (или другие опиоиды кратковременного действия). Когда начинается лечение, доза бупренорфина должна быть принята не менее чем через шесть часов после того, как пациент в последний раз принял опиоиды, или же когда появятся ранние признаки синдрома отмены. Рекомендуемая начальная доза бупренорфина – 4 мг в первый день с возможностью добавления еще 4 мг в зависимости от индивидуальных потребностей пациента.

Пациенты, принимающие метадон. Перед началом лечения бупренорфином поддерживающую дозу метадона следует уменьшить до 30 мг/день. Первая доза бупренорфина должна быть принята не ранее, чем через 24 часа после того, как пациент принял последнюю дозу метадона. В идеале начальная вводная доза 4 мг бупренорфина должна вводиться при появлении признаков отмены.

Осторожность при начале лечения бупренорфином необходимо соблюдать в следующих случаях: сопряженное с повышенным риском употребление одновременно нескольких наркотиков, психическая болезнь, низкие уровни нейроадаптации к опиоидам (например, недавнее пребывание в заключении) и существенные сопутствующие соматические состояния.

Стабилизация

Дозу бупренорфина следует увеличивать постепенно в соответствии с клиническим действием у данного пациента. Рекомендуется назначать 8-24 мг в сутки, суточная доза не должна превышать 32 мг. Доза корректируется в соответствии с результатами периодической переоценки клинического и психологического состояния пациента.

Прием дозы бупренорфина меньше одного раза в день

После того, как достигнут удовлетворительный период стабилизации, можно уменьшить частоту приема дозы до приема через день с увеличением индивидуально подобранной суточной дозы в два раза. Например, пациенту, у которого наступила стабилизация на уровне суточной дозы 8 мг, можно назначить 16 мг через день без других лекарственных средств в промежуточные дни. Однако ни в какой день принимаемая доза не должна превышать 32 мг.

У некоторых пациентов после достижения удовлетворительного периода стабилизации частоту приема дозы можно уменьшить до трех раз в неделю (например, в понедельник, среду и пятницу). Доза, даваемая в понедельник и среду, должна быть в два раза больше индивидуально подобранной суточной дозы, а пятничная доза должна быть в три раза больше индивидуально подобранной суточной дозы, и в промежуточные дни не должны даваться никакие другие лекарства. Однако ни в какой день принимаемая доза не должна превышать 32 мг.

Переход на метадон

Начинайте давать метадон через 24 часа после приема последней дозы бупренорфина. От суточных доз бупренорфина 8 мг и выше начинайте с 30 мг метадона в день. От суточных доз бупренорфина 4-8 мг начинайте с 20-30 мг метадона в день. При суточных дозах бупренорфина менее 4 мг начинайте с суточной дозы метадона менее 20 мг.

Уменьшение дозировки и прекращение лечения

Решение о прекращении лечения бупренорфином должно приниматься в рамках всеобъемлющего плана лечения. Исследования свидетельствуют о том, что прекращение лечения связано с риском возврата к употреблению незаконных опиоидов, и пациентов нужно информировать о таких рисках. Исследований о факторах, прогнозирующих успех отмены поддерживающего лечения агонистами, недостаточно, однако к числу этих факторов могут относиться короткая продолжительность употребления наркотиков до начала поддерживающего лечения опиоидными агонистами, отсутствие в анамнезе предыдущих курсов лечения до лечения опиоидными агонистами, наличие работы в настоящее время, наличие стабильного жилья, прекращение употребления незаконных опиоидов, прекращение употребления других наркотиков (включая марихуану) и изменение социальной и физической среды после начала лечения.

Как правило, суточную дозу бупренорфина можно уменьшать на 4-8 мг в неделю без тяжелых симптомов отмены опиоидов. Во время снижения доз пациентов нужно часто обследовать и в соответствии с клинической необходимостью вносить коррективы в дозировку.

Назначение бупренорфина для опиоидной детоксикации

Для ведения детоксикации от опиоидов с применением бупренорфина используются иные схемы дозировки и приема доз. Одна из предлагаемых схем имеет следующий вид:

- 1-й день 6 мг
- 2-й день 10 мг + 2мг
- 3-й день 10 мг + 2мг
- 4-й день 8 мг + 2мг
- 5-й день 4 мг

Назначение агонистов альфа-2-адреностимулирующего действия для опиоидной детоксикации

Агонисты альфа-адреностимулирующего действия могут вызывать значительную гипотензию и брадикардию, и их не следует использовать в качестве лекарственных средств первого выбора для ведения отмены опиоидов у пожилых пациентов и пациентов с коронарной недостаточностью, ишемической болезнью сердца, брадикардией, нарушением мозгового кровообращения, у беременных и кормящих грудью женщин. При назначении клонидина рекомендуется контролировать пульс и кровяное давление и не давать дозы или уменьшать ее, если пациент испытывает симптомы редуцированного кровообращения (например, головокружение при вставании) или если становятся слишком низкими пульс или кровяное

давление (например, пульс менее 50 ударов в минуту, кровяное давление менее 90/60 мм рт.ст.).

Клонидин

При ведении отмены опиоидов клонидин обычно вводится дозами до 100-300 мкг по три или четыре раза в день, не более 10-17 мкг/кг/день. После первых двух дней доза понижается, а к 4-му или 5-му дню прекращается совсем. В условиях стационара или лечебницы начальная доза должна быть в пределах 1-2 мкг/кг, а последующие дозы должны соответственно корректироваться.

В амбулаторных условиях, где контроля за кровяным давлением нет, следует назначать меньшие дозы, не более 450-900 мкг в сутки, в зависимости от массы тела пациента и тяжести состояния отмены опиоидов.

Лофексидин

Первоначальная доза составляет 0,4-0,6 мг два раза в день, затем по мере необходимости и переносимости доза повышается до суточного максимума 2,4 мг, который дается двумя-четырьмя частями. Лечение должно продолжаться 7-10 дней, затем в течение двух-четырех дней проводится постепенная отмена.

Гуанфацин

Первоначальная доза должна быть от 0,25 до 0,5 мг в день, затем по мере необходимости и переносимости доза должна быть увеличена до 1-2 мг в день (прием 1-4 частями) в течение 3-5 дней, а затем постепенно, за 2-3 дня сведена на нет.

Другие методы лечения при отмене опиоидов

Для купирования специфических симптомов отмены опиоидов в сочетании с агонистами альфа-2-адреностимулирующего действия можно назначать многие различные лекарственные средства (например, бензодиазепины при тревоге и бессоннице, противорвотные средства от тошноты и рвоты, парацетамол и нестероидные противовоспалительные средства от мышечной боли). Подробные указания о применении этих лекарственных средств не входят в цели настоящего руководства.

У пациентов, у которых наблюдается понос, рвота и чрезмерное потение, может наступить тяжелое обезвоживание организма, поэтому иногда может возникать необходимость агрессивного замещения жидкости.

Лечение налтрексоном

Вводная фаза

Прием налтрексона начинается после детоксикации и после того, как пациент пробыл свободным от опиоидов кратковременного действия в течение 7 дней или в течение 10 дней свободным от метадона. Это состояние должно быть подтверждено как минимум отрицательным результатом скринингового исследования на содержание наркотиков в моче, а также, в случае сомнений, отрицательным результатом провокационного теста с налоксоном. Стандартная поддерживающая доза составляет 50 мг в день перорально. Если пациенты испытывают побочные эффекты со стороны желудочного тракта, им может помочь снижение дозы налтрексона на несколько дней до 25 мг.

Поддерживающая фаза

Если пациенты принимают героин в тот день, когда они приняли налтрексон, они могут продолжать принимать налтрексон на следующий день.

Если пациент пропускает один день приема налтрексона, а принимает героин или другие опиоиды, ему следует либо возобновить налтрексон как можно скорее, либо подождать семь дней и возобновить лечение налтрексоном по обычной вводной схеме. Если пациент возобновит прием налтрексона сразу, он будет испытывать редуцированный синдром отмены. Для того, чтобы прогнозировать тяжесть синдрома отмены, пациенту можно дать провокационный тест с налоксоном. Для купирования возникающих при этом симптомов отмены можно назначить агонисты альфа-2-адреностимулирующего действия.

Если пациент пропустит более одного дня налтрексона, но будет принимать героин или другие опиоиды, он может после возобновления приема налтрексона испытывать тяжелое состояние отмены опиоидов, и ему нужно посоветовать выждать 7 дней или, как вариант, подумать о возможности поддерживающего лечения опиоидными агонистами.

Фактических данных, вне всякого сомнения показывающих, какая должна быть оптимальная продолжительность лечения, нет. Рекомендуется определять оптимальную продолжительность сообразно с конкретной клинической картиной.

Прием налтрексона может быть прекращен без какого-либо синдрома отмены. Начинать же поддерживающее лечение опиоидными агонистами после налтрексона следует с большой осторожностью, так как толерантность к опиоидам будет очень низка.

Приложение 13 Глоссарий

Абстиненция (Abstinence)

Воздержание от употребления наркотиков. Лицо, принимающее назначенный врачом метадон, но не принимающее незаконных опиоидов, все равно считается находящимся в состоянии абстиненции. Не следует путать термин "абстиненция" с термином "абстинентный синдром", который относится к синдрому отмены.

Вредное употребление опиоидов (Harmful use of opioids)

Модель, или структура употребления психоактивных веществ, причиняющая вред здоровью (МКБ-10, шифр F11.1). Этот вред может быть физическим (например, в случаях гепатита, приобретенного в результате введения себе инъекционных психоактивных веществ) или психическим. Часто, но не всегда вредное употребление имеет негативные социальные последствия; однако сами по себе социальные последствия недостаточны для обоснования диагноза вредного употребления.

Гемотрансмиссивные заболевания (Bloodborne diseases)

Заболевания, такие как ВИЧ и гепатит В и С, которые распространяются путем контакта крови с кровью (например, при пользовании общими иглами).

Детоксикация (Detoxification)

Процесс, в ходе которого пациент выводится из-под действия психоактивного вещества. Применительно к клинической процедуре детоксикация означает процесс отмены психоактивного вещества, осуществляемый безопасным и эффективным способом, позволяющим минимизировать симптомы отмены. Учреждение, в котором это происходит, можно назвать центром детоксикации или наркологической клиникой.

Единая конвенция о наркотических средствах 1961 года (Single Convention on Narcotic Drugs, 1961)

Единая конвенция о наркотических средствах 1961 г. (с поправками, внесенными Протоколом 1972 года) является главным международным договором в области борьбы с наркотиками. Эта конвенция заменила собой ряд заключенных ранее конвенций и направлена на ограничение культивирования, производства, изготовления и использования наркотических средств медицинскими и научными целями и обеспечение их наличия для таких целей. В конвенции содержится перечень наркотических средств и изложены обязанности Сторон в отношении производства, изготовления, распределения и использования этих средств в своих странах. Ответственность за мониторинг соблюдения правительствами положений данного договора возложена на МККН, представляющий свои доклады в ЭКОСОС через КНС. В списки наркотических средств, приведенные в Единой конвенции о наркотических средствах 1961 года, включен метадон.

Зависимость (Dependence)

Как общий термин означает состояние необходимости или потребности в чем-то или ком-то для поддержки либо для функционирования или выживания. Применительно к опиоидам подразумевает необходимость повторных приемов наркотического средства для обеспечения хорошего самочувствия или во избежание плохого самочувствия.

В 1964 г. Комитет экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ввел термин "зависимость" вместо терминов аддикция и привыкание. Этот термин можно использовать в широком смысле применительно к зависимости от любых психоактивных лекарственных средств (например, наркотическая зависимость, химическая зависимость, зависимость от вещества), либо в более узком смысле - применительно к конкретному наркотическому средству или классу наркотических средств (например, опиоидная зависимость). Несмотря на то, что в МКБ-10 содержится конкретное определение зависимости, описываемое с помощью терминов, применимых ко всем классам психоактивных средств, у каждого отдельного психоактивного средства имеются отличия в симптомах зависимости.

Термин "зависимость" часто относится как к соматическим, так и к психологическим элементам зависимости от наркотических средств. В частности, психологическая или психическая зависимость означает состояние нарушенного контроля над употреблением наркотических средств (в том числе тягу и компульсивное влечение к употреблению наркотических средств), в то время как физиологическая или соматическая зависимость означает толерантность и симптомы состояния отмены (см. "нейроадаптация"). Однако в биологически ориентированных текстах термин "зависимость" часто используется для обозначения только соматической зависимости.

Термины "зависимость" или "соматическая зависимость" используются также в психофармакологическом контексте в еще более узком смысле и означают лишь развитие симптомов состояния отмены после прекращения употребления наркотического средства.

Конвенция о психотропных веществах 1971 года (Convention on Psychotropic Substances, 1971)

Конвенция о психотропных веществах 1971 года является вторым из международных договоров в области борьбы с наркотиками. Она дополняет Единую конвенцию о наркотических средствах 1961 года. Ее цель заключается в обеспечении контроля над психотропными веществами, определенными в ней, и в предупреждении злоупотребления ими. В конвенции предусмотрен ряд обязанностей, которые несут Стороны. Ответственность за мониторинг соблюдения правительствами положений конвенции 1971 г. возложена на Международный комитет по контролю над наркотиками (МККН), который представляет доклады Экономическому и Социальному Совету (ЭКОСОС) через Комиссию по наркотическим средствам (КНС) и следит за тем, чтобы, с одной стороны, психотропные вещества имелись в наличии для медицинского и научного использования, а с другой стороны, чтобы не происходило их отведения из законных источников в незаконный оборот. В конвенцию о психотропных веществах включен бупренорфин.

Наркотическое средство (Narcotic drug)

Наркотическими средствами являются вещества, включенные в Списки I и II Единой конвенции о наркотических средствах 1961 года (см. выше), как природные, так и синтетические. Метадон является наркотическим средством.

Нейроадаптация (Neuroadaptation)

Изменения в нейронах, связанные как с толерантностью, так и с появлением синдрома отмены. У людей нейроадаптация может проявляться без признаков когнитивного или поведенческого проявления зависимости. Например, хирургические больные, которым даются опиоидные вещества для купирования боли, иногда могут испытывать симптомы отмены, но могут не распознавать эти симптомы или не иметь никакого желания продолжать прием наркотических средств.

Опиат (Opiate)

Вещество из группы алкалоидов, получаемых из опийного мака (Papaver somniferum), способное оказывать обезболивающее действие, вызывать эйфорию, а в повышенных дозах – ступор, коматозное состояние и угнетение дыхания. На синтетические опиоиды этот термин не распространяется.

Опиоид (Opioid)

Родовой термин, используемый для обозначения алкалоидов, получаемых из опийного мака (Papaver somniferum), их синтетических аналогов и синтезируемых в организме соединений. Все эти вещества взаимодействуют с одними и теми же специфическими рецепторами в головном мозге, способны оказывать обезболивающее действие и вызывать ощущение благополучия (эйфорию). В высоких дозах опийные алкалоиды и их синтетические аналоги также вызывают ступор, кому и угнетение дыхания.

К числу опийных алкалоидов и их полусинтетических производных относятся морфин, диацетилморфин (диаморфин, героин), гидроморфин, кодеин и оксикодон. Синтетические опиоиды включают леворфалон, пропоксифен, фентанил, метадон, петидин (мепиридин) и агонист-антагонист пентазоцин. К эндогенным соединениям, обладающим опиоидным действием, относятся эндорфины и энкефалины.

Наиболее часто используемые опиоиды (такие как морфин, героин, гидроморфин, метадон и петидин) связываются преимущественно с μ-рецепторами. Они вызывают обезболивающий эффект, изменения в настроении (например, эйфорию, которая может переходить в апатию или дисфорию), угнетение дыхания, сонливость, психомоторную заторможенность, невнятность речи и нарушение концентрации внимания, памяти и способности к суждению.

К физическим последствиям употребления опиоидов (главным образом в результате внутривенного введения) относятся гепатит В, гепатит С, ВИЧ, сепсис, эндокардит (воспаление внутренней оболочки сердца), пневмония и абсцесс легкого, тромбофлебит (образование сгустков крови, вызывающих воспаление вен) и острый некроз скелетных мышц (разложение мышечных волокон). Часто возникают психологические и социальные расстройства, что отражает незаконность немедицинского употребления опиоидов.

Опиоидная интоксикация (Opioid intoxication)

Состояние, наступающее вслед за введением опиоидов и приводящее к нарушениям уровня сознания, когнитивной функции, восприятия, суждения, эмоциональных реакций, поведения и других психофизиологических функций и реакций. Эти нарушения связаны с острыми фармакологическими эффектами опиоидов и условными рефлексами на опиоиды. Со временем эти нарушения проходят и наступает полное выздоровление, за исключением тех случаев, когда произошло повреждение тканей или возникли другие осложнения.

Интоксикация зависит от вида и дозы опиоида, на нее также влияют такие факторы, как индивидуальный уровень толерантности. Люди часто принимают наркотические средства в количестве, необходимом для достижения желаемой степени интоксикации. Большое влияние на поведение, обусловленное данным уровнем интоксикации, оказывают культуральные или личностные ожидания в отношении действия наркотического средства.

Острая интоксикация – это термин, используемый в МКБ-10 для обозначения интоксикации, имеющей клиническое значение (F11.0). К осложнениям, в зависимости от вещества и способа его введения, могут относиться травмы, вдыхание рвотных масс, делирий, кома и судороги.

Опиоид, эндогенный (Opioid, endogenous)

Любой из природных нейропептидов головного мозга, которые включают по меньшей мере две главные группы – энкефалины и эндорфины. Те и другие могут взаимодействовать с опиат-связующими сайтами (рецепторами) и тем самым изменять ощущение боли. По-видимому, эндорфины, кроме того, модулируют настроение и реакции на стрессовые стимулы (см. "опиоид").

Передозировка опиоидов (Opioid overdose)

Употребление опиоидов в таких количествах, которые вызывают тяжелые отрицательные соматические и психические последствия. Преднамеренная передозировка является распространенным способом самоубийства. В абсолютных цифрах случаев передозировки законных опиоидов обычно бывает больше, чем случаев передозировки незаконных опиоидов. Передозировка может вызывать кратковременные или длительные последствия или смерть; смертельная доза определенного опиоида бывает разной в зависимости от особенностей конкретного человека и от обстоятельств.

Поддерживающая терапия агонистами, опиоидными (Agonist maintenance therapy, opioid)

Лечение зависимости от наркотических средств путем назначения заместительного наркотического средства, в отношении которого у пациента существует перекрестная зависимость и перекрестная толерантность. Примерами поддерживающей терапии агонистами являются назначение метадона и бупренорфина для лечения зависимости от героина и применение никотиновой жевательной резинки взамен курения табака. Цели поддерживающей терапии агонистами заключаются в прекращении или уменьшении употребления определенного вещества (особенно если оно является незаконным), снижении вреда и рисков для здоровья от определенного метода введения вещества (например, риска заболевания в результате пользования общими иглами) и в уменьшении социальных последствий наркозависимости. Поддерживающая терапия агонистами может длиться от нескольких месяцев до более 20 лет и часто сопровождается другим лечением (например, психосоциальным воздействием). Иногда проводят различие между поддерживающей терапией агонистами и лечением с постепенным уменьшением дозы. (См. синдром отмены опиоидов).

Психосоциальное вмешательство (Psychosocial intervention)

Любое нефармакологическое вмешательство, выполняемое в контексте лечения на уровне отдельного лица, семьи или группы. Психосоциальные вмешательства могут включать структурированные, проводимые специалистами мероприятия (например, когнитивно-поведенческую терапию или инсайт-ориентированную психотерапию) или непрофессиональные вмешательства (например, группы самопомощи и нефармакологические вмешательства, проводимые народными целителями).

Психотропное вещество (Psychotropic substance)

Психотропные вещества – это природные или синтетические вещества или любой природный материал, включенные в Список I, II, III или IV Конвенции о психотропных веществах 1971 года (см. выше). Психотропными веществами, среди прочих, являются бупренорфин и бензодиазепины.

Расстройства, обусловленные употреблением опиоидов (Opioid use disorders)

Группа состояний, ассоциирующих с употреблением опиоидов. В МКБ-10 в рубрике F11.0-9 ("Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением опиоидов") содержится широкий спектр расстройств разной степени тяжести и разных клинических форм; для всех их характерен общий признак – употребление опиоидов, которые могли быть назначены врачом или же могут употребляться без назначения врача. Клинические состояния, которые могут возникать, включают острую интоксикацию, вредное употребление, синдром зависимости, синдром отмены (или состояние отмены), состояние отмены с делирием, психотическое расстройство, отсроченное психотическое расстройство и амнестический синдром.

Синдром отмены (абстинентный синдром, реакция отмены, состояние отмены) (Withdrawal syndrome (abstinence syndrome, withdrawal reaction, withdrawal state))

Группа вариабельных по сочетанию и тяжести симптомов, возникающих при полном прекращении или уменьшении употребления психоактивного вещества, принимаемого многократно, обычно на протяжении длительного периода или в больших дозах (МКБ-10, код F1x.3).Синдром отмены может сопровождаться признаками физиологических нарушений. Это один из показателей синдрома зависимости и определяющая характеристика психофармакологического определения зависимости.

Наступление и течение синдрома отмены ограничены во времени и связаны с видом вещества и дозой, которая была принята непосредственно перед прекращением или уменьшением употребления. Обычно признаки синдрома отмены являются противоположностью острой интоксикации.

Отмена опиоидов сопровождается рinореей (насморком), слезотечением, мышечными болями, лихорадкой, пилоэрекцией (гусиной кожей), а спустя 24-48 часов – мышечными судорогами и спастическими болями в животе. Становится выраженным поведение, направленное на поиск наркотиков, которое продолжается и после исчезновения физических симптомов.

Синдром отмены опиоидов (Opioid withdrawal syndrome)

С течением времени морфин и его аналоги вызывают толерантность и нейроадаптивные изменения, которые обусловливают ребаунд-гипервозбудимость при отмене наркотика. Синдром отмены включает тягу, тревогу, дисфорию, зевоту, потливость, пилоэрекцию (гусиную кожу), слезотечение, ринорею (насморк), бессонницу, тошноту или рвоту, диарею, судороги, мышечные боли и лихорадку. В случае наркотиков с коротким периодом действия, таких как морфин или героин, симптомы отмены могут появиться через 8-12 часов после принятия последней дозы наркотика, достичь пика через 48-72 часа и исчезнуть спустя 7-10 дней. При приеме наркотиков более длительного действия, таких как метадон, первые симптомы отмены могут появиться лишь через 1-3 дня с момента приема последней дозы; симптомы достигают пика между третьим и восьмым днем и могут держаться в течение нескольких недель, однако в целом они слабее тех, которые следуют после отмены морфина или героина после принятия эквивалентных доз.

Снижение вреда (Harm reduction)

В контексте алкоголя или других наркотических средств снижение вреда (или минимизация вреда) обозначает стратегии или программы, которые непосредственно направлены на снижение вреда, являющегося результатом употребления алкоголя или наркотических средств. Данный термин используется, в частности, для обозначения стратегий или программ, направленных на то, чтобы снизить вред, не обязательно изменяя при этом привычки к употреблению наркотических средств, являющейся исходной причиной вреда; к числу примеров относятся обмен игл и шприцев для противодействия практике пользования общими иглами среди потребителей героина, а также установка в автомобилях автоматически надувающихся воздушных подушек безопасности для снижения травматизма при дорожно-транспортных происшествиях, особенно происходящих в результате управления транспортным средством в состоянии алкогольного опьянения. Стратегии снижения вреда охватывают более широкий спектр мероприятий по сравнению с простым снижением предложения и спроса.

Толерантность (Tolerance)

Снижение ответной реакции организма на дозу наркотического средства, которое наступает при постоянном употреблении этого средства. Если у данного лица выработалась толерантность к определенному наркотическому средству, для достижения эффектов, первоначально достигавшихся меньшими дозами, требуются повышенные дозы. Развитию толерантности могут способствовать как физиологические, так и психосоциальные факторы. К физиологическим факторам относятся метаболическая и функциональная толерантность. При метаболической толерантности вещество может легче выводиться из организма вследствие более высокой скорости его метаболизма. При функциональной толерантности центральная нервная система менее чувствительна к этому веществу. Примером психосоциального фактора, способствующего развитию толерантности, может служить поведенческая толерантность, при которой приобретенный опыт или изменившиеся ограничения, накладываемые окружающими условиями, изменяют действие наркотического средства. Острая толерантность означает быструю временную аккомодацию к действию вещества после приема одной дозы. Обратная толерантность, также называемая сенсибилизацией, означает состояние, при котором реакция на вещество повышается при повторном употреблении. Толерантность является одним из критериев синдрома зависимости.

Библиография

1. Экономический и Социальный Совет (2004). *Резолюция ЭКОСОС 2004/40*, http://www.un.org/russian/documen/ecosoc/2004/r2004-40.pdf (по состоянию на 30 сентября 2009 г.).

2. United Nations Office on Drugs and Crime (2007). ***World Drug Report***.

3. Hser YI, Hoffman V, Grella CE and Anglin MD (2001). A 33-year follow-up of narcotics addicts. ***Archives of General Psychiatry***, 58(5):503-508.

4. Mark TL, Woody GE, Juday T and Kleber HD (2001). The economic costs of heroin addiction in the United States. ***Drug Alcohol Dependence***, 61(2):195-206.

5. ЮНЭЙДС (Объединенная программа ООН по ВИЧ/СПИДу) (2006). *Доклад о глобальной эпидемии* СПИДа [на англ.яз.]. Geneva, Switzerland. http://www.unaids.org/en/KnowledgeCentre/HIVData/GlobalReport/2006/ (Accessed 14 July 2008).

6. Piot P and Coll Seck AM (2001). International response to the HIV/AIDS epidemic: planning for success. ***Bulletin of the World Health Organization***, 79(12):1106-1112.

7. Всемирная организация здравоохранения (2004) ВОЗ/УООННП/ЮНЭЙДС. *Совместная позиция – заместительная поддерживающая терапия в ведении пациентов с опиоидной зависимостью и в профилактике ВИЧ-инфекции и СПИД*а Женева, ВОЗ. (http://www.who.int/substance_abuse/publications/en/PositionPaper_Russian.pdf)

8. Всемирная организация здравоохранения (2007). *Примерный перечень основных лекарственных средств*. Женева, Всемирная организация здравоохранения. Имеется на ссылке http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/EssMedsList_15th-ru.pdf

9. World Health Organization (2004). ***Neuroscience of psychoactive substance use and dependence***. Geneva, WHO.

10. World Health Organization (1996). ***WHO Expert Committee on Drug Dependence***. Geneva, Switzerland, 13th report, WHO technical report series 873. http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_873.pdf (Accessed 9 July 2008)

11. World Health Organization (2006). ***Basic Principles for Treatment and Psychosocial Support of Drug Dependent People Living with HIV/AIDS***. Geneva, WHO.

12. World Health Organization (2002). ***Guidelines for WHO Guidelines, Global Programme on Evidence for Health Policy***. http://libdoc.who.int/hq/2003/EIP_GPE_EQC_2003_1.pdf (Accessed 9 July 2008).

13. Atkins D, Eccles M, Flottorp S, Guyatt GH, Henry D, Hill S, Liberati A, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schunemann H, Edejer TT, Vist GE and Williams JW, Jr. (2004). Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: critical appraisal of existing approaches The GRADE Working Group. ***BMC Health Services Research***, 4(1):38.

14. Всемирная организация здравоохранения (2007). *Международная классификация болезней, 10-й пересмотр (МКБ-10)*. http://www.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/ (по состоянию на 30 сентября 2009 г.).15. Volkow ND and Li TK (2004). Drug addiction: the neurobiology of behaviour gone awry. ***Nature Reviews. Neuroscience***. 5(12):963-970.

16. Ballantyne JC and LaForge KS (2007). Opioid dependence and addiction during opioid treatment of chronic pain. ***Pain***. 129(3):235-255.

17. Yaksh TL (1984). Multiple opioid receptor systems in brain and spinal cord: Part I. ***European Journal of Anaesthesiology.*** 1(2):171-199.

18. Yaksh TL (1984). Multiple opioid receptor systems in brain and spinal cord: Part 2. ***European Journal of Anaesthesiology.*** 1(3):201-243.

19. Bodnar RJ and Klein GE (2006). Endogenous opiates and behavior: 2005. ***Peptides***, 27(12):3391-3478.

20. Johnson SW and North RA (1992). Opioids excite dopamine neurons by hyperpolarization of local interneurons. ***Journal of Neuroscience.*** 12(2):483-488.

21. Bonci A and Williams JT (1997). Increased probability of GABA release during withdrawal from morphine. ***Journal of Neuroscience.*** 17(2):796-803.

22. Cami J and Farre M (2003). Drug addiction. ***New England Journal of Medicine.*** 349(10):975-986.

23. Nestler EJ, Berhow MT and Brodkin ES (1996). Molecular mechanisms of drug addiction: adaptations in signal transduction pathways. ***Molecular Psychiatry.*** 1(3):190-199.

24. Hyman SE and Malenka RC (2001). Addiction and the brain: the neurobiology of compulsion and its persistence. ***Nature Reviews. Neuroscience***. 2(10):695-703.

25. Williams JT, Christie MJ and Manzoni O (2001). Cellular and synaptic adaptations mediating opioid dependence. ***Physiological Reviews***. 81(1):299-343.

26. Kieffer BL and Evans CJ (2002). Opioid tolerance-in search of the holy grail. ***Cell***, 108(5):587-590.

27. US Census Bureau (2004). ***The AIDS Pandemic in the 21st Century***. International Population Reports. Washington, DC, US Government Printing Office, WP/02-2.

28. Centers for Disease Control (1998). ***Mortality and Morbidity Weekly Report.***, 47(RR-19).

29. Hulse GK, English DR, Milne E and Holman CD (1999). The quantification of mortality resulting from the regular use of illicit opiates. ***Addiction.*** 94(2):221-229.

30. Darke S and Ross J (2002). Suicide among heroin users: rates, risk factors and methods. ***Addiction.*** 97(11):1383-1394.

31. Vlahov D, Wang CL, Galai N, Bareta J, Mehta SH, Strathdee SA and Nelson KE (2004). Mortality risk among new onset injection drug users. ***Addiction***. 99(8):946-954.

32. Goldstein A and Herrera J (1995). Heroin addicts and methadone treatment in Albuquerque: a 22-year follow-up. ***Drug and Alcohol Dependence***. 40(2):139-150.

33. Bargagli AM, Sperati A, Davoli M, Forastiere F and Perucci CA (2001). Mortality among problem drug users in Rome: an 18-year follow-up study, 1980–97. ***Addiction.*** 96(10):1455-1463.

34. Stein MD, Mulvey KP, Plough A and Samet JH (1998). The functioning and well being of persons who seek treatment for drug and alcohol use. ***J Subst Abuse***, 10(1):75-84.

35. Ross J, Teesson M, Darke S, Lynskey M, Ali R, Ritter A and Cooke R (2005). The characteristics of heroin users entering treatment: findings from the Australian treatment outcome study (ATOS). *Drug and Alcohol Review.* 24(5):411-418.

36. Collins DJ and Lapsley HM (1996). *The social costs of drug abuse in Australia in 1988 and 1992*. Canberra, Australia.

37. Xie X, Rehm J, Single E, Robson L and Paul J (1998). The economic costs of Illicit drug use in Ontario, 1992. *electronic Health Economics letters*, 2(1):8-14.

38. Clark, N., Gospodarevskaya, E., Harris, A. & Ritter, A. *Estimating the Cost of Heroin Use in Victoria*. Report to the Premier's Drug Prevention Council. Melbourne: Department of Human Services 2003. Available online at URL: http://www.druginfo.adf.org.au/hidden_articles/estimating_the_cost_of_heroin_1.html39.

39. Darke S, Ross J, Mills KL, Williamson A, Havard A and Teesson M (2007). Patterns of sustained heroin abstinence amongst long-term, dependent heroin users: 36 months findings from the Australian Treatment Outcome Study (ATOS). *Addictive Behaviors.* 32(9):1897-1906.

40. Maddux JF and Desmond DP (1992). Methadone maintenance and recovery from opioid dependence. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse.* 18(1):63-74.

41. Flynn PM, Joe GW, Broome KM, Simpson DD and Brown BS (2003). Recovery from opioid addiction in DATOS. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 25(3):177-186.

42. Hser YI (2007). Predicting long-term stable recovery from heroin addiction: findings from a 33-year follow-up study. *Journal of Addictive Diseases*, 26(1):51-60.

43. Teesson M, Ross J, Darke S, Lynskey M, Ali R, Ritter A and Cooke R (2006). One year outcomes for heroin dependence: findings from the Australian Treatment Outcome Study (ATOS). *Drug & Alcohol Dependence*, 83(2):174-180.

44. Gandhi DH, Jaffe JH, McNary S, Kavanagh GJ, Hayes M and Currens M (2003). Short-term outcomes after brief ambulatory opioid detoxification with buprenorphine in young heroin users. *Addiction.* 98(4):453-462.

45. Hser YI, Anglin MD and Fletcher B (1998). Comparative treatment effectiveness. Effects of program modality and client drug dependence history on drug use reduction. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 15(6):513-523.

46. Calsyn DA, Malcy JA and Saxon AJ (2006). Slow tapering from methadone maintenance in a program encouraging indefinite maintenance. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 30(2):159-163.

47. Lenne M, Lintzeris N, Breen C, Harris S, Hawken L, Mattick R and Ritter A (2001). Withdrawal from methadone maintenance treatment: prognosis and participant perspectives. *Australian & New Zealand Journal of Public Health*, 25(2):121-125.

48. Hiltunen AJ and Eklund C (2002). Withdrawal from methadone maintenance treatment. Reasons for not trying to quit methadone. *European Addiction Research*, 8(1):38-44.

49. World Health Organization (2006). *Constitution of the World Health Organization*. Geneva, Basic Documents, 45th edition, Supplement October 2006. http://www.who.int/governance/eb/who_constitution_en.pdf (Accessed 9 July 2008).

50. World Health Organization (1986). www.who.int/hpr/NPH/docs/ottawa_charter_hp.pdf (accessed 12 December, 2008).

51. Hall WD, Ross JE, Lynskey MT, Law MG and Degenhardt LJ (2000). How many dependent heroin users are there in Australia? *Medical Journal of Australia.* 173(10):528-531.

52. World Health Organization (1993). WHO Expert Committee on Drug Dependence, Twenty-eighth Report. *WHO Technical Report Series*, No. 836.

53. Reilly D, Scantleton J and Didcott P (2002). Magistrates' Early Referral into Treatment (MERIT): preliminary findings of a 12-month court diversion trial for drug offenders. *Drug and Alcohol Review.* 21(4):393-396.

54. Fielding JE, Tye G, Ogawa PL, Imam IJ and Long AM (2002). Los Angeles County drug court programs: initial results. *Journal of Substance Abuse Treatment.* 23(3):217-224.

55. Britton B (1994). The privatization of methadone maintenance; changes in risk behavior associated with cost related detoxification. *Addiction Research*, 2(2):171-181.

56. McCollister K and French M (2003). The relative contribution of outcome domains in the total economic benefit of addiction interventions: a review of first findings. *Addiction.* 98:1647–1659.

57. French M and Drummond M (2005). A research agenda for economic evaluation of substance abuse services. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 29:125-137.

58. French M and Martin R (1996). The Costs of Drug Abuse Consequences: A Summary of Research Findings. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 13(6):453-466.

59. Choi B, Robson L and Single E (1997). Estimating the economic costs of the abuse of tobacco, alcohol and illicit drugs: a review of methodologies and Canadian data sources. *Chronic Diseases in Canada*, 18(4):149-165.

60. Cartwright WS (2000). Cost-benefit analysis of drug treatment services: review of the literature. *Journal of Mental Health Policy and Economics*, 3:11-26.

61. Hall W, Doran C, Degenhardt L and Shepard D (2006). Illicit Opioid Use. In: Musgrove P, ed. *Disease control priorities in developing countries*. New York, Oxford University Press, 2, 907-932.

62. Simoens S, Ludbrook A, Matheson C and Bond C (2006). Pharmaco-economics of community maintenance for opiate dependence: a review of evidence and methodology. *Drug and Alcohol Dependence.* 84(1):28-39.

63. Simoens S, Matheson C, Inkster K, Ludbrook A and Bond C (2002). *The effectiveness of treatment for drug users: An international systematic review of the evidence*. Edinburgh, Scottish Executive Drug Misuse Research Programme

64. World Health Organization (2008). *Choosing Interventions that are Cost Effective: Cost-it.* http://www.who.int/choice/toolkit/cost_it/en/ (Accessed 2008 16 July).

65. Dole VP and Nyswander M (1965). A medical treatment for diacetylmorphine (heroin) addiction. *Journal of the American Medical Association*, 193:80-84.

66. Dole V, Robinson J and Orraca J (1969). Methadone treatment of randomly selected criminal addicts. *New Engand Journal of Medicine*, 280:1372-1375.

67. Dole VP (1971). *Methadone maintenance treatment for 25000 addicts. Journal of the American Medical Association*, 215:1131-1134.

68. Lintzeris N, Ritter A, Panjari M, Clark N, Kutin J and Bammer G (2004). Implementing buprenorphine treatment in community settings in Australia: experiences from the Buprenorphine Implementation Trial. *American Journal of Addiction.* 13 Suppl 1:S29-41.

69. Alford DP, LaBelle CT, Richardson JM, O'Connell JJ, Hohl CA, Cheng DM and Samet JH (2007). Treating homeless opioid dependent patients with buprenorphine in an office-based setting. *Journal of General Internal Medicine.* 22(2):171-176.

70. Fiellin DA, O'Connor PG, Chawarski M, Pakes JP, Pantalon MV and Schottenfeld RS (2001). Methadone maintenance in primary care: a randomized controlled trial. *Jama.* 286(14):1724-1731.

71. Bell J, Dru A, Fischer B, Levit S and Sarfraz MA (2002). Substitution therapy for heroin addiction. *Substance Use and Misuse.* 37(8-10):1149-1178.

72. Gibson AE, Doran CM, Bell JR, Ryan A and Lintzeris N (2003). A comparison of buprenorphine treatment in clinic and primary care settings: a randomised trial. *Medical Journal of Australia.* 179(1):38-42.

73. Vignau J, Boissonnas A, Tignol J, Millot Y and Mucchielli A (2003). [French nationwide survey of abstinence-oriented treatments in opiate-addicted patients. Results at 12 months]. *Annales de Médecine Interne (Paris).* 154 Spec No 2:S23-32.

74. Всемирная организация здравоохранения (2007). Здоровье в исправительных учреждениях. Руководство ВОЗ по основным аспектам охраны здоровья в местах лишения свободы. http://www.euro.who.int/Document/E90174R.pdf?language=Russian (по состоянию на 30 сентября 200

75. Генеральная Ассамблея Организации Объединенных Наций (1966). Международный пакт об экономических, социальных и культурных правах. http://www.un.org/russian/documen/convents/pactecon.htm, резолюция 2200A (XXI).

76. Всемирная организация здравоохранения (2005). *Справочник по психическому здоровью, правам человека и законодательству.* Женева, ВОЗ. http://www.who.int/mental_health/policy/WHO_Resource_Book_MH_LEG_Russian.pdf (по состоянию на 30 сентября 2009 г.)

77. Kornor H and Waal H (2005). From opioid maintenance to abstinence: a literature review. *Drug and Alcohol Review.* 24(3):267-274.

78. Piper TM, Rudenstine S, Stancliff S, Sherman S, Nandi V, Clear A and Galea S (2007). Overdose prevention for injection drug users: lessons learned from naloxone training and distribution programs in New York City. *Harm Reduction Journal.* 4:3.

79. Seal KH, Thawley R, Gee L, Bamberger J, Kral AH, Ciccarone D, Downing M and Edlin BR (2005). Naloxone distribution and cardiopulmonary resuscitation training for injection drug users to prevent heroin overdose death: a pilot intervention study. *Journal of Urban Health.* 82(2):303-311.

80. Fry C, Dietze P and Crofts N (2000). Naloxone distribution: remembering hepatitis C transmission as an issue. *Addiction.* 95(12):1865-1866.

81. Wang H, He G, Li X, Yang A, Chen X, Fennie KP and Williams AB (2008). Self-Reported Adherence to Antiretroviral Treatment among HIV-Infected People in Central China. *AIDS Patient Care STDS.* 22(1): 71-80.

82. Smith-Rohrberg D, Mezger J, Walton M, Bruce RD and Altice FL (2006). Impact of enhanced services on virologic outcomes in a directly administered antiretroviral therapy trial for HIV-infected drug users. *Journal of the Acquired Immunodeficiency Syndrome.* 43 Suppl 1:S48-53.

83. Lucas GM, Gebo KA, Chaisson RE and Moore RD (2002). Longitudinal assessment of the effects of drug and alcohol abuse on HIV-1 treatment outcomes in an urban clinic. *Aids.* 16(5):767-774.

84. van Beek I (2007). Case study: accessible primary health care – a foundation to improve health outcomes for people who inject drugs. *International Journal of Drug Policy.* 18(4):329-332.

85. Krook AL, Stokka D, Heger B and Nygaard E (2007). Hepatitis C treatment of opioid dependants receiving maintenance treatment: results of a Norwegian pilot study. *European Addiction Research.* 13(4):216-221.

86. Sylvestre DL and Clements BJ (2007). Adherence to hepatitis C treatment in recovering heroin users maintained on methadone. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 19(9):741-747.

87. Edlin BR, Kresina TF, Raymond DB, Carden MR, Gourevitch MN, Rich JD, Cheever LW and Cargill VA (2005). Overcoming barriers to prevention, care, and treatment of hepatitis C in illicit drug users. *Clinical Infectious Disease.* 40 Suppl 5:S276-285.

88. Umbricht-Schneiter A, Ginn DH, Pabst KM and Bigelow GE (1994). Providing medical care to methadone clinic patients: referral vs on-site care. *American Journal of Public Health.* 84(2):207-210.

89. Weisner C, Mertens J, Parthasarathy S, Moore C and Lu Y (2001). Integrating primary medical care with addiction treatment: a randomized controlled trial. *Jama.* 286(14):1715-1723.

90. Willenbring ML and Olson DH (1999). A randomized trial of integrated outpatient treatment for medically ill alcoholic men. *Archives of Internal Medicine.* 159(16):1946-1952.

91. Scholten JN, Driver CR, Munsiff SS, Kaye K, Rubino MA, Gourevitch MN, Trim C, Amofa J, Seewald R, Highley E and Fujiwara PI (2003). Effectiveness of isoniazid treatment for latent tuberculosis infection among human immunodeficiency virus (HIV)-infected and HIV-uninfected injection drug users in methadone programs. *Clinical Infectious Disease.* 37(12):1686-1692.

92. Gourevitch MN, Selwyn PA, Davenny K, Buono D, Schoenbaum EE, Klein RS and Friedland GH (1993). Effects of HIV infection on the serologic manifestations and response to treatment of syphilis in intravenous drug users. *Annals of Internal Medicine.* 118(5):350-355.

93. O'Connor PG, Molde S, Henry S, Shockcor WT and Schottenfeld RS (1992). Human immunodeficiency virus infection in intravenous drug users: a model for primary care. *American Journal of Medicine.* 93(4):382-386.

94. Newman RG (1994). More on methadone treatment. *American Journal of Public Health*. 84(11):1854.

95. World Health Organization (2004). *Weekly Epidemiological Record*, 28(79):253–264.

96. Altice FL, Bruce RD, Walton MR and Buitrago MI (2005). Adherence to hepatitis B virus vaccination at syringe exchange sites. *Journal of Urban Health*. 82(1):151-161.

97. Christensen PB, Fisker N, Krarup HB, Liebert E, Jaroslavtsev N, Christensen K and Georgsen J (2004). Hepatitis B vaccination in prison with a 3-week schedule is more efficient than the standard 6-month schedule. *Vaccine*. 22(29-30):3897-3901.

98. Macdonald V, Dore GJ, Amin J and van Beek I (2007). Predictors of completion of a hepatitis B vaccination schedule in attendees at a primary health care centre. *Sex Health*. 4(1):27-30.

99. Okruhlica L and Klempova D (2002). Hodnocení programu vakcinace proti hepatitide typu B u uživatelú drog v Bratislave (Evaluation of a Hepatitis B Vaccination Programme among Drug Users in Bratislava). *Adiktologie*, 2:11-18.

100. Quaglio G, Talamini G, Lugoboni F, Lechi A, Venturini L, Jarlais D and Mezzelani P (2003). Compliance with hepatitis B vaccination in 1175 heroin users and risk factors associated with lack of vaccine response. *Addiction*. 97(12):1611-1613.

101. Mattos A, Gomes E, Tovo C, Alexandre C and Remião J (2004). Hepatitis B vaccine efficacy in patients with chronic liver disease by hepatitis C virus. *Arq Gastroenterol*. 41(3):180-184.

102. World Health Organization (2000). *Weekly Epidemiological Record*, 5(75):37-44.

103. World Health Organization (2008). *WHO collaborative research project on drug dependence treatment and HIV/AIDS*. http://www.who.int/substance_abuse/activities/treatment_HIV/en/index.html (Accessed 12 December 2008).

104. Williams JT, Christie MJ and Manzoni O (2001). Cellular and synaptic adaptations mediating opioid dependence. *Physiological Reviews*, 81(1):299-343.

105. Mattick RP, Breen C, Kimber J and Davoli M (in press). Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. *Cochrane Database Systematic Review*.

106. Newman RG and Whitehill WB (1979). Double-blind comparison of methadone and placebo maintenance treatments of narcotic addicts in Hong Kong. *Lancet*. 2(8141):485-488.

107. Vanichseni S, Wongsuwan B, Choopanya K and Wongpanich K (1991). A controlled trial of methadone maintenance in a population of intravenous drug users in Bangkok: implications for prevention of HIV. *International Journal of Addiction*. 26(12):1313-1320.

108. Strain EC, Stitzer ML, Liebson IA and Bigelow GE (1993). Dose-response effects of methadone in the treatment of opioid dependence. *Annals of Internal Medicine*. 119(1):23-27.

109. Johnson RE, Eissenberg T, Stitzer ML, Strain EC, Liebson IA and Bigelow GE (1995). A placebo controlled clinical trial of buprenorphine as a treatment for opioid dependence. *Drug and Alcohol Dependence*. 40(1):17-25.

110. Ling W, Charuvastra C, Collins JF, Batki S, Brown LS, Jr, Kintaudi P, Wesson DR, McNicholas L, Tusel DJ, Malkerneker U, Renner JA, Jr, Santos E, Casadonte P, Fye C, Stine S, Wang RI and Segal D (1998). Buprenorphine maintenance treatment of opiate dependence: a multicenter, randomized clinical trial. *Addiction*. 93(4):475-486.

111. Caplehorn JRM and Drummer OH (1999). Mortality associated with New South Wales methadone programs in 1994: lives lost and saved. *Medical Journal of Australia*, 170:104-109.

112. Lawrinson P, Ali R, Uchtenhagen A and Newcombe D (2009). *The WHO Collaborative Study on Substitution Therapy of Opioid Dependence and HIV/AIDS*. Geneva. http://www.who.int/substance_abuse/en/index.html.

113. Moore TJ, Ritter A and Caulkins JP (2007). The costs and consequences of three policy options for reducing heroin dependency. *Drug and Alcohol Review*. 26(4):369-378.

114. Zarkin GA, Dunlap LJ, Hicks KA and Mamo D (2005). Benefits and costs of methadone treatment: results from a lifetime simulation model. *Health Economics*. 14(11):1133-1150.

115. Barnett PG (1999). The cost-effectiveness of methadone maintenance as a health care intervention. *Addiction*. 94(4):479-488.

116. Hall WD, Doran CM, Degenhardt LJ and Shepard D (2006). Illicit Opiate Abuse. In: Department of Mental Health and Substance Abuse, ed. *Disease Control Priorities related to Mental, Neurological, Developmental and Substance Abuse Disorders*. Geneva, World Health Organization, 77-100.

117. Bell J, Digiusto E and Byth K (1992). Who should receive methadone maintenance? *British Journal of Addiction*. 87(5):689-694.

118. Mattick RP, Kimber J, Breen C and Davoli M (2004). Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database Systematic Review*.(3):CD002207.

119. Auriacombe M, Fatseas M, Dubernet J, Daulouede JP and Tignol J (2004). French field experience with buprenorphine. *American Journal of Addiction*. 13 Suppl 1:S17-28.

120. Auriacombe M, Franques P and Tignol J (2001). Deaths attributable to methadone vs buprenorphine in France. *Jama*. 285(1):45.

121. Kintz P (2002). A new series of 13 buprenorphine-related deaths. *Clinical Biochemistry*. 35(7):513-516.

122. Kintz P (2001). Deaths involving buprenorphine: a compendium of French cases. *Forensic Science International*. 121(1-2):65-69.

123. Anonymous (2006). Buprenorphine replacement therapy: a confirmed benefit. *Prescrire International*. 15(82):64-70.

124. Bargagli AM, Sperati A, Davoli M, Forastiere F and Perucci CA (2001). Mortality among problem drug users in Rome: an 18-year follow-up study, 1980-97. *Addiction*. 96(10):1455-1463.

125. Petitjean S, Stohler R, Deglon JJ, Livoti S, Waldvogel D, Uehlinger C and Ladewig D (2001). Double-blind randomized trial of buprenorphine and

methadone in opiate dependence. *Drug and Alcohol Dependence*. 62(1):97-104.

126. Soyka M, Hock B, Kagerer S, Lehnert R, Limmer C and Kuefner H (2005). Less impairment on one portion of a driving-relevant psychomotor battery in buprenorphine-maintained than in methadone-maintained patients: results of a randomized clinical trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 25(5):490-493.

127. Lenné M, Dietze P, Rumbold GR, Redman JR and Triggs TJ (2003). The effects of the opioid pharmacotherapies methadone, LAAM and buprenorphine, alone and in combination with alcohol, on simulated driving. *Drug and Alcohol Dependence*. 72(3):271-278.

128. Jenkinson RA, Clark NC, Fry CL and Dobbin M (2005). Buprenorphine diversion and injection in Melbourne, Australia: an emerging issue? *Addiction*. 100(2):197-205.

129. Fanoe S, Hvidt C, Ege P and Jensen GB (2007). Syncope and QT prolongation among patients treated with methadone for heroin dependence in the city of Copenhagen. *Heart*. 93(9):1051-5.

130. Anonymous (2005). Torsades de pointes with methadone. *Prescrire International*. 14(76):61-62.

131. Krantz MJ, Garcia JA and Mehler PS (2005). Effects of buprenorphine on cardiac repolarization in a patient with methadone-related torsade de pointes. *Pharmacotherapy*. 25(4):611-614.

132. Baker JR, Best AM, Pade PA and McCance-Katz EF (2006). Effect of buprenorphine and antiretroviral agents on the QT interval in opioid-dependent patients. *Annals of Pharmacotherapy*. 40(3):392-396.

133. Dyer KR and White JM (1997). Patterns of symptom complaints in methadone maintenance patients. *Addiction*. 92(11):1445-1455.

134. Caplehorn JR, Bell J, Kleinbaum DG and Gebski VJ (1993). Methadone dose and heroin use during maintenance treatment. *Addiction*. 88(1):119-124.

135. D'Ippoliti D, Davoli M, Perucci CA, Pasqualini F and Bargagli AM (1998). Retention in treatment of heroin users in Italy: The role of treatment type and of methadone maintenance dosage. *Drug and Alcohol Dependence*. 52(2):167-171.

136. Maxwell S and Shinderman M (1999). Optimizing response to methadone maintenance treatment: use of higher- dose methadone. *Journal of Psychoactive Drugs*. 31(2):95-102.

137. Strain EC, Stitzer ML, Liebson IA and Bigelow GE (1993). Methadone dose and treatment outcome. *Drug and Alcohol Dependence*. 33(2):105-117.

138. Hartel DM, Schoenbaum EE, Selwyn PA, Kline J, Davenny K, Klein RS and Friedland GH (1995). Heroin use during methadone maintenance treatment: the importance of methadone dose and cocaine use. *American Journal of Public Health*. 85(1):83-88.

139. Gerra G, Ferri M, Polidori E, Santoro G, Zaimovic A and Sternieri E (2003). Long-term methadone maintenance effectiveness: psychosocial and pharmacological variables. *Journal of Substance Abuse Treatment*. 25(1):1-8.

140. Faggiano F, Vigna-Taglianti F, Versino E and Lemma P (2003). Methadone maintenance at different dosages for opioid dependence. *Cochrane Database Systematic Review*. (3):CD002208.

141. Kosten TR, Schottenfeld R, Ziedonis D and Falcioni J (1993). Buprenorphine versus methadone maintenance for opioid dependence. *Journal of Nervous and Mental Disease*. 181(6):358-364.

142. Ahmadi J (2003). Methadone versus buprenorphine maintenance for the treatment of heroin-dependent outpatients. *Journal of Substance Abuse Treatment*. 24(3):217-220.

143. Schottenfeld RS, Pakes JR, Oliveto A, Ziedonis D and Kosten TR (1997). Buprenorphine vs methadone maintenance treatment for concurrent opioid dependence and cocaine abuse [see comments]. *Archives of General Psychiatry*. 54(8):713-720.

144. Montoya ID, Gorelick DA, Preston KL, Schroeder JR, Umbricht A, Cheskin LJ, Lange WR, Contoreggi C, Johnson RE and Fudala PJ (2004). Randomized trial of buprenorphine for treatment of concurrent opiate and cocaine dependence. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 75(1):34-48.

145. Walsh SL, Preston KL, Bigelow GE and Stitzer ML (1995). Acute administration of buprenorphine in humans: partial agonist and blockade effects. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 274(1):361-372.

146. Comer SD, Collins ED and Fischman MW (2001). Buprenorphine sublingual tablets: effects on IV heroin self- administration by humans. *Psychopharmacology (Berl)*. 154(1):28-37.

147. Greenwald MK, Johanson CE and Schuster CR (1999). Opioid reinforcement in heroin-dependent volunteers during outpatient buprenorphine maintenance. *Drug and Alcohol Dependence*. 56(3):191-203.

148. Greenwald MK, Schuh KJ, Hopper JA, Schuster CR and Johanson CE (2002). Effects of buprenorphine sublingual tablet maintenance on opioid drug-seeking behavior by humans. *Psychopharmacology (Berl)*. 160(4):344-352.

149. Schottenfeld RS, Pakes J, Zidenois D and Kosten TR (1993). Buprenorphine: Dose-related effects on cocaine and opioid use in cocaine-abusing opioid dependent humans. *Biological Psychiatry*, 34:66-74.

150. Strain EC, Walsh SL and Bigelow GE (2002). Blockade of hydromorphone effects by buprenorphine/naloxone and buprenorphine. *Psychopharmacology (Berl)*. 159(2):161-166.

151. Winstock AR, Lea T and Sheridan J (2008). Prevalence of diversion and injection of methadone and buprenorphine among clients receiving opioid treatment at community pharmacies in New South Wales, Australia. *International Journal of Drug Policy*. 19(6):450-8.

152. Vlahov D, O'Driscoll P, Mehta SH, Ompad DC, Gern R, Galai N and Kirk GD (2007). Risk factors for methadone outside treatment programs: implications for HIV treatment among injection drug users. *Addiction*. 102(5):771-777.

153. Shields LB, Hunsaker Iii JC, Corey TS, Ward MK and Stewart D (2007). Methadone toxicity fatalities: a review of medical examiner cases in a large metropolitan area. *Journal of Forensic Science*. 52(6):1389-1395.

154. Gunderson EW and Fiellin DA (2008). Office-Based Maintenance Treatment of Opioid Dependence : How Does it Compare With Traditional Approaches? *CNS Drugs*, 22(2):99-111.

155. Kraft MK, Rothbard AB, Hadley TR, McLellan AT and Asch DA (1997). Are supplementary services provided during methadone maintenance really cost-effective? *American Journal of Psychiatry.* 154(9):1214-1219.

156. McLellan AT, Arndt IO, Metzger DS, Woody GE and O'Brien CP (1993). The effects of psychosocial services in substance abuse treatment. *Jama.* 269(15):1953-1959.

157. Avants SK, Margolin A, Sindelar JL, Rounsaville BJ, Schottenfeld R, Stine S, Cooney NL, Rosenheck RA, Li SH and Kosten TR (1999). Day treatment versus enhanced standard methadone services for opioid-dependent patients: a comparison of clinical efficacy and cost. *American Journal of Psychiatry.* 156(1):27-33.

158. Shanahan MD, Doran CM, Digiusto E, Bell J, Lintzeris N, White J, Ali R, Saunders JB, Mattick RP and Gilmour S (2006). A cost-effectiveness analysis of heroin detoxification methods in the Australian National Evaluation of Pharmacotherapies for Opioid Dependence (NEPOD). *Addictive Behaviors.* 31(3):371-387.

159. Gowing L, Ali R and White J (2004). Buprenorphine for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Systematic Review.* (4):CD002025.

160. Gowing L, Ali R and White J (2006). Opioid antagonists with minimal sedation for opioid withdrawal. *Cochrane Database Systematic Review.* (1):CD002021.

161. Gowing L, Ali R and White J (2006). Opioid antagonists under heavy sedation or anaesthesia for opioid withdrawal. *Cochrane Database Systematic Review.* (2):CD002022.

162. McGregor C, Ali R, White JM, Thomas P and Gowing L (2002). A comparison of antagonist-precipitated withdrawal under anesthesia to standard inpatient withdrawal as a precursor to maintenance naltrexone treatment in heroin users: outcomes at 6 and 12 months. *Drug and Alcohol Dependence.* 68(1):5-14.

163. Collins ED, Kleber HD, Whittington RA and Heitler NE (2005). Anesthesia-assisted vs buprenorphine- or clonidine-assisted heroin detoxification and naltrexone induction: a randomized trial. *Jama.* 294(8):903-913.

164. Seoane A, Carrasco G, Cabre L, Puiggros A, Hernandez E, Alvarez M, Costa J, Molina R and Sobrepere G (1997). Efficacy and safety of two new methods of rapid intravenous detoxification in heroin addicts previously treated without success [published erratum appears in Br J Psychiatry 1997 Dec;171:588]. *British Journal of Psychiatry.* 171:340-345.

165. De Jong CA, Laheij RJ and Krabbe PF (2005). General anaesthesia does not improve outcome in opioid antagonist detoxification treatment: a randomized controlled trial. *Addiction.* 100(2):206-215.

166. Hamilton RJ, Olmedo RE, Shah S, Hung OL, Howland MA, Perrone J, Nelson LS, Lewin NL and Hoffman RS (2002). Complications of ultrarapid opioid detoxification with subcutaneous naltrexone pellets.*Academic Emergency Medicine.* 9(1):63-68.

167. Kaye AD, Gevirtz C, Bosscher HA, Duke JB, Frost EA, Richards TA and Fields AM (2003). Ultrarapid opiate detoxification: a review. *Canadian Journal of Anaesthesiology.* 50(7):663-671.

168. Day E, Ison J and Strang J (2005). Inpatient versus other settings for detoxification for opioid dependence. *Cochrane Database Systematic Review.* (2):CD004580.

169. Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S, Ferri M and Mayet S (2004). Psychosocial and pharmacological treatments versus pharmacological treatments for opioid detoxification. *Cochrane Database Systematic Review.* (4):CD005031.

170. Minozzi S, Amato L, Vecchi S, Davoli M, Kirchmayer U and Verster A (2006). Oral naltrexone maintenance treatment for opioid dependence. *Cochrane Database Systematic Review.* (1):CD001333.

171. Carroll KM, Ball SA, Nich C, O'Connor PG, Eagan DA, Frankforter TL, Triffleman EG, Shi J and Rounsaville BJ (2001). Targeting behavioral therapies to enhance naltrexone treatment of opioid dependence: efficacy of contingency management and significant other involvement. *Archives of General Psychiatry.* 58(8):755-761.

172. Tucker T, Ritter A, Maher C and Jackson H (2004). A randomized control trial of group counseling in a naltrexone treatment program. *Journal of Substance Abuse Treatment.* 27(4):277-288.

173. Fals-Stewart W and O'Farrell TJ (2003). Behavioral family counseling and naltrexone for male opioid-dependent patients. *Journal of Consulting and Clinical Psychology.* 71(3):432-442.

174. Magura S, Blankertz L, Madison EM, Friedman E and Gomez A (2007). An innovative job placement model for unemployed methadone patients: a randomized clinical trial. *Substance Use and Misuse.* 42(5):811-828.

175. Silverman K, Svikis D, Robles E, Stitzer ML and Bigelow GE (2001). A reinforcement-based therapeutic workplace for the treatment of drug abuse: six-month abstinence outcomes. *Experimental Clinical Psychopharmacology.* 9(1):14-23.

176. Platt JJ and Metzger D (1985). The role of employment in the rehabilitation of heroin addicts. *NIDA Research Monograph.* 58:111-121.

177. Katz A (1986). Fellowship, Helping and Healing: The Re-Emergence of Self-Help Groups. *Nonprofit and Voluntary Sector Quarterly.* 15(2):4-13.

178. Van Dorp EL, Yassen A and Dahan A (2007). Naloxone treatment in opioid addiction: the risks and benefits. *Expert Opinion in Drug Safety.* 6(2):125-132.

179. Robins LN (1984). The natural history of adolescent drug use. *American Journal of Public Health.* 74(7):656-657.

180. Bruner AB and Fishman M (1998). Adolescents and illicit drug use. *Jama.* 280(7):597-598.

181. Marsch LA, Bickel WK, Badger GJ, Stothart ME, Quesnel KJ, Stanger C and Brooklyn J (2005). Comparison of pharmacological treatments for opioid-dependent adolescents: a randomized controlled trial. *Archives of General Psychiatry.* 62(10):1157-1164.

182. Sells SB and Simpson DD (1979). On the effectiveness of treatment for drug abuse: evidence from the DARP research programme in the United States. *Bulletin on Narcotics.* 31(1):1-11.

183. Nelson-Zlupko L, Dore MM, Kauffman E and Kaltenbach K (1996). Women in recovery : Their perceptions of treatment effectiveness. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 13(1):51-59.

184. Ahmadi J and Bahrami N (2002). Buprenorphine treatment of opium-dependent outpatients seeking treatment in Iran. *Journal of Substance Abuse Treatment.* 23(4):415-417.

185. Ahmadi J, Babaee-Beigi M, Alishahi M, Maany I and Hidari T (2004). Twelve-month maintenance treatment of opium-dependent patients. *Journal of Substance Abuse Treatment.* 26(1):363-366.

186. Cicero TJ, Inciardi JA and Munoz A (2005). Trends in abuse of Oxycontin and other opioid analgesics in the United States: 2002-2004. *J Pain.* 6(10):662-672.

187. Chang G, Chen L and Mao J (2007). Opioid tolerance and hyperalgesia. *Medical Clinics of North America.* 91(2):199-211.

188. Gunne LM and Gronbladh L (1981). The Swedish methadone maintenance program: a controlled study. *Drug and Alcohol Dependence.* 7(3):249-256.

189. Yancovitz S (1991). A randomised trial of an interim methadone maintenance clinic. *American Journal of Public Health.* 81:1185-1191.

190. Appel PW, Joseph H and Richman BL (2000). Causes and rates of death among methadone maintenance patients before and after the onset of the HIV/AIDS epidemic. *Mt Sinai Journal of Medicine.* 67(5-6):444-451.

191. Brugal MT, Domingo-Salvany A, Puig R, Barrio G, Garcia de Olalla P and de la Fuente L (2005). Evaluating the impact of methadone maintenance programmes on mortality due to overdose and aids in a cohort of heroin users in Spain. *Addiction.* 100(7):981-989.

192. Caplehorn JR, Dalton MS, Cluff MC and Petrenas AM (1994). Retention in methadone maintenance and heroin addicts' risk of death. *Addiction.* 89(2):203-209.

193. Davoli M, Bargagli AM, Perucci CA, Schifano P, Belleudi V, Hickman M, Salamina G, Diecidue R, Vigna-Taglianti F and Faggiano F (2007). Risk of fatal overdose during and after specialist drug treatment: the VEdeTTE study, a national multi-site prospective cohort study. *Addiction.* 102(12):1954-1959.

194. Fugelstad A, Agren G and Romelsjo A (1998). Changes in mortality, arrests, and hospitalizations in nonvoluntarily treated heroin addicts in relation to methadone treatment. *Substance Use and Misuse.* 33(14):2803-2817.

195. Buster MC, van Brussel GH and van den Brink W (2002). An increase in overdose mortality during the first 2 weeks after entering or re-entering methadone treatment in Amsterdam. *Addiction.* 97(8):993-1001.

196. van Ameijden EJ, Langendam MW and Coutinho RA (1999). Dose-effect relationship between overdose mortality and prescribed methadone dosage in low-threshold maintenance programs. *Addictive Behaviors.* 24(4):559-563.

197. Bargagli A, Davoli M, Minozzi S, Vecchi S and Perucci C (2007). *A Systematic Review of Observational Studies on Treatment of Opioid Dependence*. Geneva, Switzerland, background document prepared for 3rd meeting of Technical Development Group (TDG) for the WHO Guidelines for Psychosocially Assisted Pharmacotherapy of Opiod Dependence, 17-21 September. http://www.who.int/substance_abuse/activities/observational_studies_treatment.pdf (Accessed 09 July 2008).

198. Metzger DS, Woody GE, McLellan AT, O'Brien CP, Druley P, Navaline H, DePhilippis D, Stolley P and Abrutyn E (1993). Human immunodeficiency virus seroconversion among intravenous drug users in- and out-of-treatment: an 18-month prospective follow-up. *Journal of the Acquired Immunodeficiency Syndrome.* 6(9):1049-1056.

199. Dolan KA, Shearer J, MacDonald M, Mattick RP, Hall W and Wodak AD (2003). A randomised controlled trial of methadone maintenance treatment versus wait list control in an Australian prison system. *Drug and Alcohol Dependence.* 72(1):59-65.

200. Stark K, Muller R, Bienzle U and Guggenmoos-Holzmann I (1996). Methadone maintenance treatment and HIV risk-taking behaviour among injecting drug users in Berlin. *Journal of Epidemiology and Community Health.* 50(5):534-537.

201. Thiede H, Hagan H and Murrill CS (2000). Methadone treatment and HIV and hepatitis B and C risk reduction among injectors in the Seattle area. *Journal of Urban Health.* 77(3):331-345.

202. Moss AR, Vranizan K, Gorter R, Bacchetti P, Watters J and Osmond D (1994). HIV seroconversion in intravenous drug users in San Francisco, 1985-1990. *Aids*, 8(2):223-231.

203. Gowing L, Farrell M, Bornemann R and Ali R (2004). Substitution treatment of injecting opioid users for prevention of HIV infection. *Cochrane Database Systematic Review.*(4).

204. Ahmadi J (2003). Methadone versus buprenorphine maintenance for the treatment of heroin-dependent outpatients. *Journal of Substance Abuse Treatment.* 24(3):217-220.

205. Johnson RE, Chutuape MA, Strain EC, Walsh SL, Stitzer ML and Bigelow GE (2000). A comparison of levomethadyl acetate, buprenorphine, and methadone for opioid dependence. *New England Journal of Medicine.* 343(18):1290-1297.

206. Kristensen O, Espegren O, Asland R, Jakobsen E, Lie O and Seiler S (2005). [Buprenorphine and methadone to opiate addicts--a randomized trial]. *Tidsskrift for den Norske lægeforening.* 125(2):148-151.

207. Mattick, R. P., Ali, R., White, J. M., O'Brien, S., Wolk, S., & Danz, C. (2003). Buprenorphine versus methadone maintenance therapy: a randomized double-blind trial with 405 opioid-dependent patients. *Addiction*, 98(4), 441-452.

208. Strain EC, Stitzer ML, Liebson IA and Bigelow GE (1994). Comparison of buprenorphine and methadone in the treatment of opioid dependence. *American Journal of Psychiatry.* 151(7):1025-1030.

209. Strain EC, Stitzer ML, Liebson IA and Bigelow GE (1994). Buprenorphine versus methadone in the treatment of opioid-dependent cocaine users. *Psychopharmacology (Berl).* 116(4):401-406.

210. Fischer G, Jagsch R, Eder H, Gombas W, Etzersdorfer P, Schmidl-Mohl K, Schatten C, Weninger M and Aschauer HN (1999). Comparison of methadone and slow-release morphine maintenance in pregnant addicts. *Addiction.* 94(2):231-239.

211. Ling W, Charuvastra C, Kaim SC and Klett CJ (1976). Methadyl acetate and methadone as maintenance treatments for heroin addicts. A veterans administration cooperative study. *Archives of General Psychiatry.* 33(6):709-720.

212. Preston KL, Umbricht A and Epstein DH (2000). Methadone dose increase

and abstinence reinforcement for treatment of continued heroin use during methadone maintenance. *Archives of General Psychiatry.* 57(4):395-404.

213. Goldstein A and Judson BA (1973). Proceedings: Efficacy and side effects of three widely different methadone doses. *Proceedings of the National Conference on Methadone Treatment.* 1:21-44.

214. Strain EC, Bigelow GE, Liebson IA and Stitzer ML (1999). Moderate- vs high-dose methadone in the treatment of opioid dependence: a randomized trial. *Jama.* 281(11):1000-1005.

215. Bearn J, Gossop M and Strang J (1996). Randomised double-blind comparison of lofexidine and methadone in the in-patient treatment of opiate withdrawal. *Drug and Alcohol Dependence.* 43(1-2):87-91.

216. Howells C, Allen S, Gupta J, Stillwell G, Marsden J and Farrell M (2002). Prison based detoxification for opioid dependence: a randomised double blind controlled trial of lofexidine and methadone. *Drug and Alcohol Dependence.* 67(2):169-176.

217. Kleber HD, Riordan CE, Rounsaville B, Kosten T, Charney D, Gaspari J, Hogan I and O'Connor C (1985). Clonidine in outpatient detoxification from methadone maintenance. *Archives of General Psychiatry.* 42(4):391-394.

218. San L, Cami J, Peri JM, Mata R and Porta M (1990). Efficacy of clonidine, guanfacine and methadone in the rapid detoxification of heroin addicts: a controlled clinical trial. *British Journal of Addiction.* 85(1):141-147.

219. San L, Fernandez T, Cami J and Gossop M (1994). Efficacy of methadone versus methadone and guanfacine in the detoxification of heroin-addicted patients. *Journal of Substance Abuse Treatment.* 11(5):463-469.

220. Umbricht A, Hoover DR, Tucker MJ, Leslie JM, Chaisson RE and Preston KL (2003). Opioid detoxification with buprenorphine, clonidine, or methadone in hospitalized heroin-dependent patients with HIV infection. *Drug and Alcohol Dependence.* 69(3):263-272.

221. Washton AM and Resnick RB (1981). Clonidine vs. methadone for opiate detoxification: double-blind outpatient trials. *NIDA Research Monograph.* 34:89-94.

222. Gowing L, Farrell M, Ali R and White J (2004). Alpha2 adrenergic agonists for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Systematic Review.*(4):CD002024. ASHP.

223. Seifert J, Metzner C, Paetzold W, Borsutzky M, Passie T, Rollnik J, Wiese B, Emrich HM and Schneider U (2002). Detoxification of opiate addicts with multiple drug abuse: a comparison of buprenorphine vs. methadone. *Pharmacopsychiatry*, 35(5):159-164.

224. Amato L, Davoli M, Ferri M and Ali R (2004). Methadone at tapered doses for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Systematic Review.*(4):CD003409.

225. Cheskin LJ, Fudala PJ and Johnson RE (1994). A controlled comparison of buprenorphine and clonidine for acute detoxification from opioids. *Drug and Alcohol Dependence.* 36(2):115-121.

226. Ling W, Amass L, Shoptaw S, Annon JJ, Hillhouse M, Babcock D, Brigham G, Harrer J, Reid M, Muir J, Buchan B, Orr D, Woody G, Krejci J and Ziedonis D (2005). A multi-center randomized trial of buprenorphine-naloxone versus clonidine for opioid detoxification: findings from the National Institute on Drug Abuse Clinical Trials Network. *Addiction.* 100(8):1090-1100.

227. Nigam AK, Ray R and Tripathi BM (1993). Buprenorphine in opiate withdrawal: a comparison with clonidine. *Journal of Substance Abuse Treatment.* 10(4):391-394.

228. Fingerhood MI, Thompson MR and Jasinski DR (2001). A Comparison of Clonidine and Buprenorphine in the Outpatient Treatment of Opiate Withdrawal. *Substance Abuse.* 22(3):193-199.

229. Janiri L, Mannelli P, Persico AM, Serretti A and Tempesta E (1994). Opiate detoxification of methadone maintenance patients using lefetamine, clonidine and buprenorphine. *Drug and Alcohol Dependence.* 36(2):139-145.

230. Lintzeris N, Bell J, Bammer G, Jolley DJ and Rushworth L (2002). A randomized controlled trial of buprenorphine in the management of short-term ambulatory heroin withdrawal. *Addiction.* 97(11):1395-1404.

231. O'Connor PG, Carroll KM, Shi JM, Schottenfeld RS, Kosten TR and Rounsaville BJ (1997). Three methods of opioid detoxification in a primary care setting. A randomized trial. *Annals of Internal Medicine.* 127(7):526-530.

232. Beswick T, Best D, Bearn J, Gossop M, Rees S and Strang J (2003). The effectiveness of combined naloxone/lofexidine in opiate detoxification: results from a double-blind randomized and placebo-controlled trial. *American Journal of Addiction.* 12(4):295-305.

233. Gerra G, Marcato A, Caccavari R, Fontanesi B, Delsignore R, Fertonani G, Avanzini P, Rustichelli P and Passeri M (1995). Clonidine and opiate receptor antagonists in the treatment of heroin addiction. *Journal of Substance Abuse Treatment.* 12(1):35-41.

234. Gerra G, Zaimovic A, Rustichelli P, Fontanesi B, Zambelli U, Timpano M, Bocchi C and Delsignore R (2000). Rapid opiate detoxication in outpatient treatment: relationship with naltrexone compliance. *Journal of Substance Abuse Treatment.* 18(2):185-191.

235. Bearn J, Bennett J, Martin T, Gossop M and Strang J (2001). The impact of naloxone/lofexidine combination treatment on the opiate withdrawal syndrome. *Addiction Biology.* 6(2):147-156.

236. Buntwal N, Bearn J, Gossop M and Strang J (2000). Naltrexone and lofexidine combination treatment compared with conventional lofexidine treatment for in-patient opiate detoxification. *Drug and Alcohol Dependence.* 59(2):183-188.

237. O'Connor PG, Waugh ME, Carroll KM, Rounsaville BJ, Diagkogiannis IA and Schottenfeld RS (1995). Primary care-based ambulatory opioid detoxification: the results of a clinical trial. *Journal of General Internal Medicine.* 10(5):255-260.

238. Wilson BK, Elms RR and Thomson CP (1975). Outpatient vs hospital methadone detoxification: an experimental comparison. *International Journal of Addiction.* 10(1):13-21.

239. Curran S and Savage C (1976). Patient response to naltrexone: issues of acceptance, treatment effects, and frequency of administration. *NIDA Research Monograph.*(9):67-69.

240. Krupitsky EM, Zvartau EE, Masalov DV, Tsoi MV, Burakov AM, Egorova VY, Didenko TY, Romanova TN, Ivanova EB, Bespalov AY, Verbitskaya EV, Neznanov

NG, Grinenko AY, O'Brien CP and Woody GE (2004). Naltrexone for heroin dependence treatment in St. Petersburg, Russia. *Journal of Substance Abuse Treatment.* 26(4):285-294.

241. Lerner A, Sigal M, Bacalu A, Shiff R, Burganski I and Gelkopf M (1992). A naltrexone double blind placebo controlled study in Israel. *Israeli Journal of Psychiatry and Related Sciences.* 29(1):36-43.

242. San L, Pomarol G, Peri JM, Olle JM and Cami J (1991). Follow-up after a six-month maintenance period on naltrexone versus placebo in heroin addicts. *British Journal of Addiction.* 86(8):983-990.

243. Shufman EN, Porat S, Witztum E, Gandacu D, Bar-Hamburger R and Ginath Y (1994). The efficacy of naltrexone in preventing reabuse of heroin after detoxification. *Biological Psychiatry.* 35(12):935-945.

244. Guo S, Jiang Z and Wu Y (2001). Efficacy of naltrexone Hydrochloride for preventing relapse among opiate-dependent patients after detoxication. *Hong Kong Journal of Psychiatry.* 11(4):2-8.

245. Cornish JW, Metzger D, Woody GE, Wilson D, McLellan AT, Vandergrift B and O'Brien CP (1997). Naltrexone pharmacotherapy for opioid dependent federal probationers. *Journal of Substance Abuse Treatment.* 14(6):529-534.

246. Rawson RA, Glazer M, Callahan EJ and Liberman RP (1979). Naltrexone and behavior therapy for heroin addiction. *NIDA Research Monograph.* (25):26-43.

247. Abrahms JL (1979). A cognitive-behavioral versus nondirective group treatment program for opioid-addicted persons: an adjunct to methadone maintenance. *International Journal of Addiction.* 14(4):503-511.

248. Khatami M, Woody G, O'Brien C and Mintz J (1982). Biofeedback treatment of narcotic addiction: a double-blind study. *Drug and Alcohol Dependence.* 9(2):111-117.

249. Milby JB, Garrett C, English C, Fritschi O and Clarke C (1978). Take-home methadone: contingency effects on drug-seeking and productivity of narcotic addicts. *Addictive Behaviors.* 3(3-4):215-220.

250. Rounsaville BJ, Glazer W, Wilber CH, Weissman MM and Kleber HD (1983). Short-term interpersonal psychotherapy in methadone-maintained opiate addicts. *Archives of General Psychiatry.* 40(6):629-636.

251. Stitzer ML, Iguchi MY and Felch LJ (1992). Contingent take-home incentive: effects on drug use of methadone maintenance patients. *Journal of Consulting and Clinical Psychology.* 60(6):927-934.

252. Thornton PI, Igleheart HC and Silverman LH (1987). Subliminal stimulation of symbiotic fantasies as an aid in the treatment of drug abusers. *International Journal of Addiction.* 22(8):751-765.

253. Woody GE, McLellan AT, Luborsky L and O'Brien CP (1995). Psychotherapy in community methadone programs: a validation study. *American Journal of Psychiatry.* 152(9):1302-1308.

254. Abbott PJ, Weller SB, Delaney HD and Moore BA (1998). Community reinforcement approach in the treatment of opiate addicts. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse.* 24(1):17-30.

255. Iguchi MY, Belding MA, Morral AR, Lamb RJ and Husband SD (1997). Reinforcing operants other than abstinence in drug abuse treatment: an effective alternative for reducing drug use. *Journal of Consulting and Clinical Psychology.* 65(3):421-428.

256. Woody GE, Luborsky L, McLellan AT, O'Brien CP, Beck AT, Blaine J, Herman I and Hole A (1983). Psychotherapy for opiate addicts. Does it help? *Archives of General Psychiatry.* 40(6):639-645.

257. Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S, Ferri M and Mayet S (2004). Psychosocial combined with agonist maintenance treatments versus agonist maintenance treatments alone for treatment of opioid dependence. *Cochrane Database Systematic Review.*(4):CD004147.

258. Bickel WK, Amass L, Higgins ST, Badger GJ and Esch RA (1997). Effects of adding behavioral treatment to opioid detoxification with buprenorphine. *Journal of Consulting and Clinical Psychology.* 65(5):803-810.

259. Higgins ST, Stitzer ML, Bigelow GE and Liebson IA (1984). Contingent methadone dose increases as a method for reducing illicit opiate use in detoxification patients. *NIDA Research Monograph.* 55:178-184.

260. McCaul ME, Stitzer ML, Bigelow GE and Liebson IA (1984). Contingency management interventions: effects on treatment outcome during methadone detoxification. *Journal of Applied Behavioral Analysis.* 17(1):35-43.

261. Rawson RA, Mann AJ, Tennant FS, Jr. and Clabough D (1983). Efficacy of psychotherapeutic counselling during 21-day ambulatory heroin detoxification. *NIDA Research Monograph.* 43:310-314.

262. Robles E, Stitzer ML, Strain EC, Bigelow GE and Silverman K (2002). Voucher-based reinforcement of opiate abstinence during methadone detoxification. *Drug and Alcohol Dependence.* 65(2):179-189.

263. Yandoli D, Eisler I, Robbins C, Mulleady G and Dare C (2002). A comparative study of family therapy in the treatment of opiate users in a London drug clinic. *The Association for Family Therapy and Systemic Practice.* 24(4):402-422.

264. Dawe S, Powell J, Richards D, Gossop M, Marks I, Strang J and Gray JA (1993). Does post-withdrawal cue exposure improve outcome in opiate addiction? A controlled trial. *Addiction.* 88(9):1233-1245.

265. Gruber K, Chutuape MA and Stitzer ML (2000). Reinforcement-based intensive outpatient treatment for inner city opiate abusers: a short-term evaluation. *Drug and Alcohol Dependence.* 57(3):211-223.

266. Katz EC, Chutuape MA, Jones HE and Stitzer ML (2002). Voucher reinforcement for heroin and cocaine abstinence in an outpatient drug-free program. *Experimental Clinical Psychopharmacology.* 10(2):136-143.

267. Chiang CN and Hawks RL (2003). Pharmacokinetics of the combination tablet of buprenorphine and naloxone. *Drug and Alcohol Dependence.* 70(2 Suppl):S39-47.

268. Mendelson J, Jones RT, Fernandez I, Welm S, Melby AK and Baggott MJ (1996). Buprenorphine and naloxone interactions in opiate-dependent volunteers. *Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 60(1):105-114.

269. Comer SD, Walker EA and Collins ED (2005). Buprenorphine/naloxone reduces the reinforcing and subjective effects of heroin in heroin-dependent volunteers. *Psychopharmacology (Berl).* 181(4):664-675.

270. Stoller KB, Bigelow GE, Walsh SL and Strain EC (2001). Effects of buprenorphine/naloxone in opioid-dependent humans. *Psychopharmacology (Berl).* 154(3):230-242.

271. Strain EC, Stoller K, Walsh SL and Bigelow GE (2000). Effects of buprenorphine versus buprenorphine/naloxone tablets in non-dependent opioid abusers. *Psychopharmacology (Berl).* 148(4):374-383.

272. Harris DS, Jones RT, Welm S, Upton RA, Lin E and Mendelson J (2000). Buprenorphine and naloxone co-administration in opiate-dependent patients stabilized on sublingual buprenorphine. *Drug and Alcohol Dependence.* 61(1):85-94.

273. Kim S, Wagner HN, Jr., Villemagne VL, Kao PF, Dannals RF, Ravert HT, Joh T, Dixon RB and Civelek AC (1997). Longer occupancy of opioid receptors by nalmefene compared to naloxone as measured in vivo by a dual-detector system. *Journal of Nuclear Medicine.* 38(11):1726-1731.

274. Arizona Center for Education and Research on Therapeutics (2008). *Drugs that Prolong the QT Interval and/or Induce Torsades de Pointes Ventricular Arrhythmia.* http://www.qtdrugs.org/medical-pros/drug-lists/drug-lists.cfm (Accessed 2008 July 16).

275. Eap CB, Buclin T and Baumann P (2002). Interindividual variability of the clinical pharmacokinetics of methadone: implications for the treatment of opioid dependence. *Clinical Pharmacokinetics*, 41(14):1153-1193.

276. Kharasch ED, Hoffer C, Whittington D and Sheffels P (2004). Role of hepatic and intestinal cytochrome P450 3A and 2B6 in the metabolism, disposition, and miotic effects of methadone. *Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 76(3):250-269.

277. Lugo RA, Satterfield KL and Kern SE (2005). Pharmacokinetics of methadone. *Journal of Pain and Palliative Care Pharmacotherapy.* 19(4):13-24.

278. Eap CB, Buclin T and Baumann P (2002). Interindividual variability of the clinical pharmacokinetics of methadone: implications for the treatment of opioid dependence. *Clinical Pharmacokinetics.* 41(14):1153-1193.

279. Benmebarek M, Devaud C, Gex-Fabry M, Powell Golay K, Brogli C, Baumann P, Gravier B and Eap CB (2004). Effects of grapefruit juice on the pharmacokinetics of the enantiomers of methadone. *Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 76(1):55-63.

280. Crettol S, Deglon JJ, Besson J, Croquette-Krokkar M, Gothuey I, Hammig R, Monnat M, Huttemann H, Baumann P and Eap CB (2005). Methadone enantiomer plasma levels, CYP2B6, CYP2C19, and CYP2C9 genotypes, and response to treatment. *Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 78(6):593-604.

281. Crettol S, Deglon JJ, Besson J, Croquette-Krokar M, Hammig R, Gothuey I, Monnat M and Eap CB (2006). ABCB1 and cytochrome P450 genotypes and phenotypes: influence on methadone plasma levels and response to treatment. *Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 80(6):668-681.

282. American Society of Health System Pharmacists (2006). *American Hospital Formulary Service Drug Information*

283. Wang JS and DeVane CL (2003). Involvement of CYP3A4, CYP2C8, and CYP2D6 in the metabolism of (R)- and (S)-methadone in vitro. *Drug Metabolism and Disposition.* 31(6):742-747.

284. World Health Organization (in press). *Chronic HIV Care with ARV Therapy and Prevention including IDU_HIV Co-management: Interim Guidelines for Health Workers at Health Centre or Clinic at District Hospital Outpatient.* Integrated Management of Adolescent and Adult Illness. Geneva, WHO.

285. World Health Organization (2006). *Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach - 2006 rev.* Geneva, WHO.

286. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents (2008). *Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents*. http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf

287. Ferri M, Davoli M and Perucci CA (2003). Heroin maintenance for chronic heroin dependents. *Cochrane Database Systematic Review.* (4):CD003410.

288. Broomhead A, Kerr R, Tester W, O'Meara P, Maccarrone C, Bowles R and Hodsman P (1997). Comparison of a once-a-day sustained-release morphine formulation with standard oral morphine treatment for cancer pain.*Journal of Pain Symptom Management.* 14(2):63-73.

289. Gourlay GK, Cherry DA, Onley MM, Tordoff SG, Conn DA, Hood GM and Plummer JL (1997). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of twenty-four-hourly Kapanol compared to twelve-hourly MS Contin in the treatment of severe cancer pain. *Pain.* 69(3):295-302.

290. Gourlay GK (1998). Sustained relief of chronic pain. Pharmacokinetics of sustained release morphine. *Clinical Pharmacokinetics.* 35(3):173-190.

291. Mitchell TB, White JM, Somogyi AA and Bochner F (2004). Slow-release oral morphine versus methadone: a crossover comparison of patient outcomes and acceptability as maintenance pharmacotherapies for opioid dependence. *Addiction.* 99(8):940-945.

292. Mitchell TB, White JM, Somogyi AA and Bochner F (2003). Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of methadone and slow-release oral morphine for maintenance treatment of opioid dependence. *Drug and Alcohol Dependence.* 72(1):85-94.

293. Eder H, Jagsch R, Kraigher D, Primorac A, Ebner N and Fischer G (2005). Comparative study of the effectiveness of slow-release morphine and methadone for opioid maintenance therapy. *Addiction.* 100(8):1101-1109.

294. Clark N, Lintzeris N, Gijsbers A, Whelan G, Dunlop A, Ritter A and Ling W (2002). LAAM maintenance vs methadone maintenance for heroin dependence. *Cochrane Database Systematic Review.*(2):CD002210.

295. Longshore D, Annon J, Anglin MD and Rawson RA (2005). Levo-alpha-acetylmethadol (LAAM) versus methadone: treatment retention and opiate use. *Addiction.* 100(8):1131-1139.

296. Deamer RL, Wilson DR, Clark DS and Prichard JG (2001). Torsades de pointes associated with high dose levomethadyl acetate (ORLAAM). *Journal of Addictive Diseases.* 20(4):7-14.

297. Kang J, Chen XL, Wang H and Rampe D (2003). Interactions of the narcotic l-alpha-acetylmethadol with human cardiac K+ channels. *European Journal of Pharmacology.* 458(1-2):25-29.

298. Cazorla C, Grenier de Cardenal D, Schuhmacher H, Thomas L, Wack A, May

T and Rabaud C (2005). [Infectious complications and misuse of high-dose buprenorphine]. *Presse Médicale.* 34(10):719-724.

299. Vidal-Trecan G, Varescon I, Nabet N and Boissonnas A (2003). Intravenous use of prescribed sublingual buprenorphine tablets by drug users receiving maintenance therapy in France. *Drug and Alcohol Dependence.* 69(2):175-181.

300. Obadia Y, Perrin V, Feroni I, Vlahov D and Moatti JP (2001). Injecting misuse of buprenorphine among French drug users. *Addiction.* 96(2):267-272.

301. Lavelle TL, Hammersley R and Forsyth A (1991). The use of buprenorphine and temazepam by drug injectors. *Journal of Addictive Diseases.* 10(3):5-14.

302. Robinson GM, Dukes PD, Robinson BJ, Cooke RR and Mahoney GN (1993). The misuse of buprenorphine and a buprenorphine-naloxone combination in Wellington, New Zealand. *Drug and Alcohol Dependence.* 33(1):81-86.

303. Alho H, Sinclair D, Vuori E and Holopainen A (2007). Abuse liability of buprenorphine-naloxone tablets in untreated IV drug users. *Drug and Alcohol Dependence.* 88(1):75-78.

304. Comer SD and Collins ED (2002). Self-administration of intravenous buprenorphine and the buprenorphine/naloxone combination by recently detoxified heroin abusers. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 303(2):695-703.

305. Fudala PJ, Yu E, Macfadden W, Boardman C and Chiang CN (1998). Effects of buprenorphine and naloxone in morphine-stabilized opioid addicts. *Drug and Alcohol Dependence.* 50(1):1-8.

306. Kakko J, Gronbladh L, Svanborg KD, von Wachenfeldt J, Ruck C, Rawlings B, Nilsson LH and Heilig M (2007). A stepped care strategy using buprenorphine and methadone versus conventional methadone maintenance in heroin dependence: a randomized controlled trial. *American Journal of Psychiatry.* 164(5):797-803.

307. Fiellin DA, Pantalon MV, Chawarski MC, Moore BA, Sullivan LE, O'Connor PG and Schottenfeld RS (2006). Counseling plus buprenorphine-naloxone maintenance therapy for opioid dependence. *New England Journal of Medicine.* 355(4):365-374.

308. Amass L, Kamien JB and Mikulich SK (2001). Thrice-weekly supervised dosing with the combination buprenorphine-naloxone tablet is preferred to daily supervised dosing by opioid-dependent humans. *Drug and Alcohol Dependence.* 61(2):173-181.

309. Amass L, Kamien JB and Mikulich SK (2000). Efficacy of daily and alternate-day dosing regimens with the combination buprenorphine-naloxone tablet. *Drug and Alcohol Dependence.* 58(1-2):143-152.

310. Comer SD, Sullivan MA and Hulse GK (2007). Sustained-release naltrexone: novel treatment for opioid dependence. *Expert opinion on Investigative Drugs.* 16(8):1285-1294.

311. Sullivan MA, Garawi F, Bisaga A, Comer SD, Carpenter K, Raby WN, Anen SJ, Brooks AC, Jiang H, Akerele E and Nunes EV (2007). Management of relapse in naltrexone maintenance for heroin dependence. *Drug and Alcohol Dependence.* 91(2-3):289-92.

312. Sullivan MA, Vosburg SK and Comer SD (2006). Depot naltrexone: antagonism of the reinforcing, subjective, and physiological effects of heroin. *Psychopharmacology (Berl).* 189(1):37-46.

313. Comer SD, Sullivan MA, Yu E, Rothenberg JL, Kleber HD, Kampman K, Dackis C and O'Brien CP (2006). Injectable, sustained-release naltrexone for the treatment of opioid dependence: a randomized, placebo-controlled trial. *Archives of General Psychiatry.* 63(2):210-218.

314. Comer SD, Collins ED, Kleber HD, Nuwayser ES, Kerrigan JH and Fischman MW (2002). Depot naltrexone: long-lasting antagonism of the effects of heroin in humans. *Psychopharmacology (Berl).* 159(4):351-360.

315. Hulse GK, Tait RJ, Comer SD, Sullivan MA, Jacobs IG and Arnold-Reed D (2005). Reducing hospital presentations for opioid overdose in patients treated with sustained release naltrexone implants. *Drug and Alcohol Dependence.* 79(3):351-357.

316. Colquhoun R, Tan DY and Hull S (2005). A comparison of oral and implant naltrexone outcomes at 12 months. *Journal of Opioid Management.* 1(5):249-256.

317. Waal H, Frogopsahl G, Olsen L, Christophersen AS and Morland J (2006). Naltrexone implants – duration, tolerability and clinical usefulness. A pilot study. *European Addiction Research.* 12(3):138-144.

318. Foster J, Brewer C and Steele T (2003). Naltrexone implants can completely prevent early (1-month) relapse after opiate detoxification: a pilot study of two cohorts totalling 101 patients with a note on naltrexone blood levels. *Addiction Biology.* 8(2):211-217.

319. Anton B and Leff P (2006). A novel bivalent morphine/heroin vaccine that prevents relapse to heroin addiction in rodents. *Vaccine.* 24(16):3232-3240.

320. Kosten T and Owens SM (2005). Immunotherapy for the treatment of drug abuse. *Pharmacology and Therapeutics.* 108(1):76-85.

321. Организация Объединенных Наций (1961). *Единая конвенция о наркотических средствах 1961 года* с поправками, внесенными в нее в соответствии с Протоколом 1972 года.. http://www.incb.org/pdf/e/conv/convention_1961_ru.pdf (по состоянию на 30 сентября 2009 г.).

322. Управление Организации Объединенных Наций по наркотикам и преступности (1971). *Конвенция о психотропных веществах*. http://www.unodc.org/pdf/convention_1971_ru.pdf (по состоянию на 30 сентября 2009 г.).

323. World Health Organization (1996). *Cancer Pain Relief with a Guide to Opioid Availability*. http://www.painpolicy.wisc.edu/publicat/cprguid.htm (Accessed 14 July 2008).

324. International Narcotics Control Board (1989). *Demand for and supply of opiates for medical and scientific needs*. New York, United Nations.

325. Handelsman L, Cochrane KJ, Aronson MJ, Ness R, Rubinstein KJ and Kanof PD (1987). Two new rating scales for opiate withdrawal. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse.* 13(3):293-308.

326. Wesson DR and Ling W (2003). The Clinical Opiate Withdrawal Scale (COWS). *Journal of Psychoactive Drugs.* 35(2):253-259.

327. Finnegan L (1980). *Drug Dependence in Pregnancy*. London, Castle House Publications .

328. Schottenfeld, R. S., Chawarski M.C., Pakes J.R., Pantalon M.V., Carroll K.M., & Kosten T.. (2005). Methadone versus buprenorphine with contingency

management or performance feedback for cocaine and opioid dependence. *Archives of General Psychiatry*, 162(2), 340-9.

329. Johnson, R. E., Jaffe, J. H., & Fudala, P. J. (1992). A controlled trial of buprenorphine treatment for opioid dependence. *Jama*, 267(20), 2750-2755.

330. Ling, W., Wesson, D. R., Charuvastra, C., & Klett, C. J. (1996). A controlled trial comparing buprenorphine and methadone maintenance in opioid dependence. *Archives of General Psychiatry*, 53(5), 401-407.

331. Oliveto, A. H., Feingold, A., Schottenfeld, R., Jatlow, P., & Kosten, T. R. (1999). Desipramine in opioid-dependent cocaine abusers maintained on buprenorphine vs methadone. *Archives of General Psychiatry*, 56(9), 812-820.

332. Pani, P. P., Maremmani, I., Pirastu, R., Tagliamonte, A., & Gessa, G. L. (2000). Buprenorphine: A controlled clinical trial in the treatment of opioid dependence. *Drug and Alcohol Dependence*, 60(1), 39-50.

333. Mattick, R. P., Ali, R., White, J. M., O'Brien, S., Wolk, S., & Danz, C. (2003). Buprenorphine versus methadone maintenance therapy: a randomized double-blind trial with 405 opioid-dependent patients. *Addiction*, 98(4), 441-452.

В "*Руководстве по фармакологическому лечению опиоидной зависимости с психосоциальным сопровождением*" рассматривается применение таких лекарственных средств, как метадон, бупренорфин, налтрексон и клонидин, в сочетании с психосоциальной поддержкой для лечения людей, зависимых от героина или других опиоидов. В Руководство включены конкретные рекомендации по целому ряду вопросов, возникающих при организации систем лечения, управления программами лечения и практическом лечении людей с опиоидной зависимостью, основанные на систематических обзорах литературы и использовании системы GRADE для определения качества фактических данных.

"*Руководство по фармакологическому лечению опиоидной зависимости с психосоциальным сопровождением*" было создано во взаимодействии с авторитетными международными экспертами из различных регионов мира и должно представлять интерес для лиц, формирующих политику, руководителей программ и клиницистов во всех странах, которые стремятся облегчить бремя опиоидной зависимости.



Для получения дополнительной информации просим обращаться в

Группу по лечению токсикомании
Департамент психического здоровья и токсикомании
Всемирная организация здравоохранения
20 Avenue Appia, CH-1211 Geneva 27, Switzerland
Тел.: +41 22 791 2352; факс: +41 22 791 4851
Эл. почта: msb@who.int
http://www.who.int/substance_abuse/en/

ISBN 978 92 4 454754 0