

VILNIAUS UNIVERSITETAS

ROBERTAS BADARAS

**GREITOJI OPIOIDINĖ DETOKSIKACIJA TAIKANT NAUJĄ
PALAIPSNIUI DIDĖJANČIŲ NALTREKSONO DOZIŲ INDUKCIJOS
METODĄ**

**Daktaro disertacija
Biomedicinos mokslai, medicina (06 B)**

Vilnius, 2016

Disertacija rengta 2011–2015 metais Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto
Anesteziologijos ir reanimatologijos klinikoje

Mokslinis vadovas: prof. habil. dr. Juozas Ivaškevičius (Vilniaus universitetas,
biomedicinos mokslai, medicina – 06 B)

TURINYS

Santrumpos	5
Įvadas	6
Tiriamoji problema, darbo aktualumas ir reikšmė	6
Darbo tikslas	8
Darbo uždaviniai	8
Ginamieji teiginiai	9
Darbo naujumas	10
Praktikinė darbo reikšmė	10
Literatūros apžvalga:	12
Priklausomybės nuo psichoaktyviųjų medžiagų samprata	12
Efektyvių opioidinės detoksikacijos metodų paieškos	12
Opioidinės abstinencijos simptomai	13
Subjektyvios ir objektyvios opioidinės abstinencijos skalių reikšmė kiekybiniam opioidinės abstinencijos išraiškos vertinimui	14
Neurobiologinis priklausomybės nuo psichoaktyviųjų medžiagų vystymosi mechanizmas	17
Pagumburio-hipofizės-antinksčių ašies įtaka opioidinės priklausomybės vystymuisi	18
Opioidinės detoksikacijos svarba opioidinės priklausomybės gydyme	19
Opioidinės detoksikacijos sukiamas oksidacinis stresas	21
Greitosios opioidinės detoksikacijos metodai	23
Naltreksono naudojimas opioidinės priklausomybės gydymui	27
Opioidinė detoksikacija skiriant mažas naltreksono dozes	28
Greitosios ir ultragreitosios opioidinės detoksikacijos metodų palyginimas	30
Kiti opioidinės detoksikacijos metu vertinami parametrai	31
Tiriamieji ir tyrimo metodika	33
Tiriamieji ir jų atranka	33
Įtraukimo į tyrimą kriterijai	33
Neįtraukimo į tyrimą kriterijai	34
Tiriamųjų grupių sudarymas	34
Tyrimo eiga ir stebėseną	35
Pirminė konsultacija	35
Būklės įvertinimas atvykus	35
Opioidinės abstinencijos korekcija	35
Pakartotinis būklės įvertinimas	36
Naltreksono indukcija	36
Indukuotos opioidinės abstinencijos korekcija	37
Išrašymas ambulatoriniam gydymui	38
Vertinti rodikliai ir atlikti tyrimai	38
Statistinė analizė	42
Rezultatai	45
Įprastiniai streso žymenys – kortizolis ir adrenokortikotropinis hormonas	46
Oksidacinio streso žymenys – redukuotas gliutationas ir gliutationo S-transferazė ...	51
Hemodinaminiai rodikliai	58
Kvėpavimo dažnis	65
Virškinamojo trakto reakcija	69
Gliukozė	71

C reaktyvusis baltymas	74
Elektrolitai	76
Kepenų fermentai	80
Bendrieji kraujo tyrimai	82
Subjektyvi ir objektyvi opioidinės abstinencijos skalės	87
Rezultatų aptarimas	100
Įprastiniai streso žymenys - kortizolis ir adrenokortikotropinis hormonas	100
Oksidacinio streso žymenys – redukuotas gliutationas ir gliutationo S-transferazė ..	100
Hemodinaminiai rodikliai, kvėpavimo dažnis, virškinamojo trakto reakcija	102
Gliukozė	102
C reaktyvusis baltymas	103
Elektrolitai, kepenų fermentai, bendrieji kraujo tyrimai	103
Subjektyvi ir objektyvi opioidinės abstinencijos skalės	103
Išvados	107
Praktinės rekomendacijos	109
Literatūros sąrašas	110
Priedai	119
Disertacijos tema paskelbtų darbų sąrašas	110
Disertacijos tema skaityti pranešimai	110
Straipsniai kitomis temomis	110

SANTRUMPOS

AAIBA	ankstyva opioidinių antagonistų indukcija bendrosios anestezijos metu
AKS (DIA)	arterinis kraujo spaudimas (diastolinis)
AKS (SIS)	arterinis kraujo spaudimas (sistolinis)
AKS (VID)	arterinis kraujo spaudimas (vidutinis)
AKTH	adrenokortikotropinis hormonas
ALT	alanino aminotransferazė
AST	aspartato aminotransferazė
CRB	C reaktyvusis baltymas
EKG	elektrokardiograma
GKS	Glasgow komos skalė
GLU	gliukozė
GSH	redukuotas gliutationas
GST	gliutationo S-transferazė
Hb	hemoglobinas
Ht	hematokritas
KD	kvėpavimo dažnis
KLO	klonidinas
KL RO	krūtinės ląstos rentgenograma
KORT	kortizolis
Leu	leukocitai
LOR	lorazepamas
MCV	vidutinis eritrocitų tūris
OOWS	objektyvi opioidinės abstinencijos skalė (angl. <i>Objective opioid withdrawal scale</i>)
PAM	psichoaktyviosios medžiagos
PLT	trombocitai
SOWS	subjektyvi opioidinės abstinencijos skalė (angl. <i>Subjective opioid withdrawal scale</i>)
ŠSD	širdies susitraukimų dažnis
VT	virškinamasis traktas
ŽIV	žmogaus imunodeficito virusas

ĮVADAS

Tiriamoji problema, darbo aktualumas ir reikšmė

Pastaraisiais dešimtmečiais opioidinė priklausomybė ir su ja susijusios komplikacijos tampa vis didėjančia visuomenės sveikatos ir socialine našta [1] bei viena svarbiausių sveikatos apsaugos ir socialinių problemų pasaulyje [2]. Epidemiologiniai tyrimai rodo didėjantį opioidų vartotojų skaičių [3]. Problemos aktualumą ir tendenciją plėstis skatina ne tik priklausomybė nuo įprastų nelegalių opioidų (pvz., heroino), bet ir nuolat didėjantis receptinių opioidų vartotojų skaičius. Receptinių opioidinių vaistų nuo skausmo vartojimas nemedicininiais tikslais vertinamas kaip viena iš svarbiausių JAV sveikatos problemų tiek dėl labai didelio paplitimo, tiek dėl sparčiai augančio sergamumo ir mirštamumo [4]. 2014 m. 10,3 mln. JAV gyventojų vartojo receptinius opioidinius vaistus nuo skausmo nemedicininiais tikslais (t.y. vaistai buvo skirti ne jiems arba buvo vartojami ne pagal indikacijas) [5]. JAV vizitų į priėmimo skyrius dėl neteisingo vartojimo ar piktnaudžiavimo šiais preparatais nuo 2004 iki 2011 m. padaugėjo 153 proc., o terapinių gydymo programų pacientų, besigydančių dėl priklausomybės nuo receptinių opioidinių vaistų nuo skausmo skaičius nuo 2002 iki 2012 m. padidėjo 4 kartus [6,7]. Europos Sąjungoje pacientų, dalyvaujančių detoksikacijos programose, įvairiose amžiaus grupėse nuo 450 tūkst. 2003 m. padidėjo iki apytiksliai 700 tūkst. 2010 m. [8]. Manoma, jog didžiąją šių pokyčių dalį sudarė būtent receptinių opioidinių medikamentų vartotojai. Oficialiais duomenimis 2012 m. Europoje priklausomybę nuo neteisėtų narkotikų vartojimo gydėsi apie 1,3 mln. žmonių [9]. Priklausomi nuo opioidų asmenys sudaro 0,4 proc. bendrosios pasaulio populiacijos 15-64 m. amžiaus grupėje [10]. Tai darbingo amžiaus, potencialiai didžiausią naudą visuomenei teikianti ir daugiausia bendrojo vidaus produkto sukurianti grupė, kurioje 15,5 mln. asmenų dėl opioidinės priklausomybės negali būti pilnaverčiais bendruomenės nariais ir dalyvauti jos veikloje kaip našus socialinis vienetas [11]. Remiantis Pasaulio sveikatos organizacijos bendrosios ligų naštos tyrimu 2010 (angl. *Global Burden of Disease Study 2010*), ši našta kasmet sudaro 9,2 milijonų [12], o Pasaulio sveikatos organizacijos duomenimis, 11,2 mln. prarastų potencialiai produktyvių gyvenimo metų (*DALYs*; angl. *Disability-Adjusted Life Years*) [13]. Europoje kasmet miršta 10–20 tūkst. (1–2 proc.) 15–64 m. amžiaus opioidų vartotojų. *Kleber HD.* duomenimis kasmet miršta 2-3 proc. heroino vartotojų – gerokai daugiau nei nevartojančių jų bendraamžių ir panašaus socialinio sluoksnio

atstovų [14]. Nepriklausomos „*RAND Europe*“ analizės duomenimis, finansinė opioidų priklausomybės našta vienam gyventojui skirtingose šalyse svyruoja nuo 2 627 iki 60 665 eurų per metus. 2012 m. Lietuvoje vienam tūkstančiui gyventojų teko apie 2,3 asmenų, kurie piktnaudžiavo narkotinėmis medžiagomis [15]. Remiantis Europos narkotikų ir narkomanijos stebėsenos centro (*EMCDDA*; angl. *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction*) 2014 m. Europos narkotikų vartojimo paplitimo ataskaitos „Tendencijos ir pokyčiai“ duomenimis, Lietuvoje 66 proc. pirmą kartą dėl priklausomybės nuo psichoaktyviųjų medžiagų (toliau – PAM), išskyrus alkoholį, gydytų asmenų buvo heroino vartotojai (100 proc. jų vartojo opioidus intraveniniu būdu). Bendrasis Europos Sąjungos rodiklis yra tik 25 proc. (atitinkamai tik 31,8 proc. iš jų vartojo opioidus intraveniškai). Asmenys, kurių pagrindinė vartojama PAM yra opioidai, daugiausiai heroinas, sudaro 46 proc. visų 2012 metais Europoje specializuotą gydymą pradėjusių narkotikų vartotojų (18 tūkst. asmenų), iš jų maždaug 26 proc. gydytis pradėjo pirmą kartą. Opioidus vartojančių pacientų dalis tarp pirmą kartą gydymą dėl priklausomybės PAM pradedančių pacientų Lietuvoje yra penktoji visoje Europoje (66 proc.). Deja, Lietuva pirmauja pagal kitą labai pavojingą rodiklį – intraveninį PAM vartojimo būdą tarp pirmą kartą besikreipiančių dėl priklausomybės gydymo pacientų (100 proc.) [9]. Akivaizdu, kad opioidinės priklausomybės gydymo poreikis mūsų šalyje yra didelis, ypač lyginant su atitinkamais Europos Sąjungos rodikliais.

Gydant opioidinę priklausomybę ypatingai svarbi yra detoksikacija – pradinis kompleksinio gydymo etapas, kuris turi būti planuojamas tik kartu su tolimesniu priklausomybės gydymu [16]. 2009 m. publikuotos *Cochrane* analizės duomenimis reikalingi tolimesni tyrimai siekiant įvertinti opioidinių antagonistų indukcijos režimų efektyvumą ir jų įtaką abstinencijos sunkumui, komplikacijų dažniui ir pobūdžiui, efektyviausio antagonistais pagrįsto gydymo metodo parinkimui ir ilgalaikiam gydymo tęstinumui užtikrinti, nes poreikis tokiems metodams yra didelis [17]. Nors pakaitinis gydymas opioidų agonistais susijęs su palankesniais rezultatais kai kuriems pacientams, nuo opioidų priklausomi asmenys dažnai siekia visiškai nutraukti opioidų vartojimą pirmiausia dėl ekonominių priežasčių, siekdami išpildyti patekimo į reabilitacinę bendruomenę sąlygas ar norėdami pradėti palaikomąjį gydymą opioidų antagonistais [18]. Tai labai aktualu Lietuvoje, kur veikia puikiai išvystyta ir pakankamai finansuojama psichosocialinės reabilitacijos sistema, tačiau nepakanka

profesionalių detoksikacijos paslaugų, kad kokybiškai detoksikuoti priklausomi nuo opioidų asmenys galėtų kuo greičiau kreiptis į vieną iš 19 šalies rehabilitacijos centrų. Lietuvoje formaliai aprašyti ir teisiškai reglamentuoti tik pakaitiniai opioidų terapijos metodai [19], o opioidinių antagonistų vartojimu pagrįstų greitųjų detoksikacijos metodų reglamentavimo nėra, nors įvairūs greitųjų opioidinių detoksikacijų metodai yra išsamiai aprašyti Vilniaus universiteto mokomojoje knygoje [20]. Valstybinio psichikos sveikatos centro duomenimis 2014 m. Lietuvoje buvo registruoti 4856 priklausomybe nuo opioidų sergantys asmenys. Nors oficialios statistikos apie opioidinės detoksikacijos paslaugų apimtį ir efektyvumą Lietuvoje nėra, tačiau stebimas akivaizdus ekonomiško, efektyvaus, nesudėtingo ir greito detoksikacijos metodo poreikis, panaudojant bazinius medikamentus nespacializuoto stacionaro sąlygomis.

Sumažinus greitosios opioidinės detoksikacijos riziką bei savikainą, padidinus jos efektyvumą, šį gydymo metodą būtų galima taikyti ne tik specializuotose gydymo įstaigose, bet ir kituose stacionaruose. Tai ženkliai pagerintų opioidinės priklausomybės gydymo prieinamumą motyvuotiems pacientams. Šio tiriamojo darbo hipotezė yra ta, kad naltreksono indukcija pradėdant ją nuo labai mažų dozių ir palaipsniui jas didinant iki tikslingos suminės dozės sukelia mažesnę stresinę atsaką, nei įprastinių detoksikacijos metodų taikymas.

Darbo tikslas

Palyginti du greitosios opioidinės detoksikacijos metu taikomus naltreksono indukcijos metodus: tradicinį (vienkartinės suminės 12,5 mg dozės) ir naują, siūlomą autoriaus, (didėjančių dozių, pradėdant nuo itin mažos 50 µg dozės ir palaipsniui ją didinant iki suminės 12,5 mg dozės) ir nustatyti, kuris iš jų sukelia didesnę stresinę atsaką ir turi didesnę įtaką ūminės antagonistais indukuotos opioidinės abstinencijos subjektyviai ir objektyviai išraiškai.

Darbo uždaviniai

1. Įvertinti opioidinės detoksikacijos sukulto stresinio atsako išraiškos kiekybinius skirtumus, lyginant du skirtingus naltreksono indukcijos metodus opioidinės detoksikacijos metu – tradicinį (vienkartinės suminės 12,5 mg dozės) ir siūlomą naują (didėjančių dozių, pradėdant nuo itin mažos 50 µg dozės ir palaipsniui ją didinant iki

suminės 12,5 mg dozės), remiantis objektyviais kiekybiniais streso rodikliais: įprastiniais hormoniniais streso žymenimis (kortizoliu ir adrenokortikotropiniu hormonu) bei oksidacinio streso žymenimis (redukuotu gliutationu ir gliutatio S-transferaze).

2. Įvertinti kiekybinius ir kokybinius hemodinamikos, kvėpavimo sistemos, virškinamojo trakto funkcijų pokyčius, lyginant tradicinį (vienkartinės suminės 12,5 mg dozės) ir siūlomą naują (didėjančių dozių, pradedant nuo itin mažos 50 µg dozės ir palaipsniui ją didinant iki suminės 12,5 mg dozės) naltreksono indukcijos metodus opioidinės detoksikacijos metu.

3. Įvertinti kiekybinius biocheminių tyrimų (gliukozės, elektrolitų, C reaktyviojo baltymo koncentracijų ir kepenų fermentų aktyvumo) bei bendrojo kraujo tyrimo pokyčius, lyginant tradicinį (vienkartinės suminės 12,5 mg dozės) ir siūlomą naują (didėjančių dozių, pradedant nuo itin mažos 50 µg dozės ir palaipsniui ją didinant iki suminės 12,5 mg dozės) naltreksono indukcijos metodus opioidinės detoksikacijos metu.

4. Įvertinti kiekybinius opioidinės abstinencijos simptomų pokyčius, lyginant tradicinį (vienkartinės suminės 12,5 mg dozės) ir siūlomą naują (didėjančių dozių, pradedant nuo itin mažos 50 µg dozės ir palaipsniui ją didinant iki suminės 12,5 mg dozės) naltreksono indukcijos metodus opioidinės detoksikacijos metu pagal subjektyvios ir objektyvios opioidinės abstinencijos skalių kiekybinę išraišką.

Ginamieji teiginiai

1. Ūminės antagonistais indukuotos opioidinės abstinencijos išraiška ir stresinis atsakas taikant siūlomą naują (didėjančių dozių, pradedant nuo itin mažos 50 µg dozės ir palaipsniui ją didinant iki suminės 12,5 mg dozės) naltreksono indukcijos metodą yra mažesni, nei taikant tradicinį (vienkartinės suminės 12,5 mg dozės) naltreksono indukcijos metodą.

2. Greitoji opioidinė detoksikacija, atliekama sąmoningos sedacijos sąlygomis ir taikant siūlomą naują (didėjančių dozių, pradedant nuo itin mažos 50 µg dozės ir palaipsniui ją didinant iki suminės 12,5 mg dozės) naltreksono indukcijos metodą, sukelia mažesnius klinikinių ir biocheminių streso žymenų pokyčius.

3. Subjektyvi ir objektyvi opioidinės abstinencijos išraiška greitosios opioidinės detoksikacijos metu yra mažesnė, o paciento savijauta kokybiškai geresnė, taikant

siūlomą naują (didėjančių dozių, pradedant nuo itin mažos 50 µg dozės ir palaipsniui ją didinant iki suminės 12,5 mg dozės) naltreksono indukcijos metodą, lyginant su tradiciniu (vienkartinės suminės 12,5 mg dozės) naltreksono indukcijos metodu.

Darbo naujumas

Cochrane, PubMed ir Web of Science duomenų bazėse nėra publikacijų su tyrimais, kuriuose būtų išsamiai kiekybiškai lyginami opioidinės detoksikacijos sąmoningos sedacijos sąlygomis sukulto stresinio atsako rodiklių – kortizolio, adrenokortikotropinio hormono – ir oksidacinio streso žymenų – redukuoto gliutationo ir gliutationo S-transferazės – pokyčiai taikant įprastinį vienkartinės naltreksono indukcijos ir palaipsniui didėjančių naltreksono dozių metodus. Minėtose duomenų bazėse nėra straipsnių apie palaipsniui didėjančių naltreksono dozių panaudojimą greitajai opioidinei detoksikacijai. Šiame tyrime nagrinėjamas naltreksono indukcijos metodas, kai vaistas pradedamas skirti nuo itin mažų dozių ir jos palaipsniui didinamos iki numatytos suminės dozės. Tyrimo metu yra vertinamas gydymo intervencijos sukeltas stresinis atsakas nustatant įprastinių stresinių žymenų ir oksidacinio streso žymenų reikšmių pokyčius. Reikia pažymėti, kad oksidacinio streso žymenys ankstesniuose mokslo tyrimuose nebuvo naudoti opioidinės abstinencijos išraiškos ir greitosios opioidinės detoksikacijos kokybės vertinimui.

Praktinė darbo reikšmė

Nauda pacientams: pasiūlytas naujas greitosios opioidinės detoksikacijos metodas, kuris įgalina pacientus nedelsiant pradėti ambulatorinę ar stacionarinę reabilitaciją. Dalyvavimas tyrime sudaro pacientams pradėti ir kompleksinį priklausomybės gydymą, kurį jie gali tęsti specializuotose gydymo įstaigose.

Mokslinė nauda: iškelti ginamieji teiginiai buvo patvirtinti tyrimo rezultatais. Pasiūlytas naujas, saugesnis ir efektyvesnis greitosios opioidinės detoksikacijos metodas. Tyrimo duomenys pagrįsti aiškiu protokolu, naujo gydymo metodo rezultatai išnagrinėti remiantis matematine statistika, remiantis tyrimo išvadamis patvirtinta nauja mokslinė hipotezė, kad ūminės antagonistais indukuotos opioidinės abstinencijos išraiška ir stresinis atsakas taikant palaipsniui didėjančių opioidų antagonisto naltreksono dozių indukcijos metodą yra mažesni, nei skiriant įprastinę vienkartinę pradinę dozę. Patvirtintas teiginys, kad greitoji opioidinė detoksikacija, atliekama

sąmoningos sedacijos sąlygomis ir taikant naują autoriaus pasiūlytą palaipsniui didėjančių naltreksono dozių metodą nesukelia biocheminių streso žymenų pokyčių.

Praktinė nauda: tyrimo rezultatai padidina detoksikacijos ir kompleksinio gydymo tinkamumą ir prieinamumą priklausomiems nuo opioidų pacientams, nes supaprastina ir palengvina pradinį šio gydymo etapą – opioidinės detoksikacijos procedūrą, įrodo, kad greitoji opioidinė detoksikacija gali būti atliekama nesukeliant ženklaus stresinio atsako. Didelė dalis pacientų, sergančių opioidine priklausomybe turi tokius lydinčius susirgimus kaip įvairios lokalizacijos pūlinės komplikacijos, širdies ir kraujagyslių ligos, virusiniai hepatitai, neurologiniai ir psichinės sveikatos sutrikimai. Antagonistais išprovokuotos ar spontaniškos opioidinės abstinencijos sukkelto streso sąlygota ženkli hiperglikemija gali pabloginti cukrinio diabeto eigą. Kartais spontaniškos [21] ar antagonistais indukuotos [22] opioidinės abstinencijos sukeltas stresas komplikuojasi Takotsubo sindromu su ūminiu širdies nepakankamumu. Tradicinės detoksikacijos metu kylantis stresinis atsakas tokios rizikos pacientams gali ženkliai pabloginti gretutinių susirgimų simptomus, todėl siūlomo naujo opioidinės detoksikacijos metodo sumažinta streso išraiška įgalintų nuo opioidų priklausomus pacientus su išreikšta somatine patologija tikėtis saugesnės opioidinės detoksikacijos eigos ir mažesnės komplikacijų tikimybės.

1. Literatūros apžvalga

1.1. Priklausomybės nuo psichoaktyviųjų medžiagų samprata

Remiantis dabartine priklausomybių ligų samprata, priklausomybė nuo PAM yra lėtinė liga su atkryčiais, kuriai būdingas nevaldomas potraukis ieškoti ir vartoti PAM, vartojimo kontrolės praradimas ir staigus neigiamos emocinės būklės su disforija, nerimu, dirglumu atsiradimas, atspindintis abstinencijos sindromą, kai PAM tampa nepasiekiamą [23]. Būtent abstinencijos baimė dažnai yra pirmoji, tačiau nenugalima kliūtis nuo opioidų priklausomiems asmenims, norintiems nutraukti jų vartojimą. Pacientai, kurie žino apie priklausomybės ryšį su centrine nervų sistema, turi privalumą, nes suvokia biologinę savo ligos prigimtį ir nemano, kad yra tiesiog „blogi“ žmonės [24].

1.2. Efektyvių opioidinės detoksikacijos metodų paieškos

XX amžiuje buvo aktyviai ieškoma efektyvių opioidinės detoksikacijos būdų, išbandyti įvairūs detoksikacijos metodai – insulino sąlygotos traukulinės būklės, dirbtinis miegas, elektros šoko terapija. Deja, šių metodų taikymas lėmė didesnę mirštamumą nei įprastinė negydoma opioidinė abstinencija. Daugelį metų po šių egzotinių detoksikacijos metodų taikymo pagrindinis opioidinės abstinencijos gydymo metodas buvo metadono taikymas mažėjančiomis dozėmis [25]. Šis būdas pradėtas taikyti pastebėjus, kad metadonas sukelia lengvesnę, nors ir ilgiau trunkantį nutraukimo sindromą nei morfinas. Geras metadono įsisavinimas vartojant peroraliai, ilgas veikimas ir efektyvumas opioidinės abstinencijos simptomų korekcijai įgalino jį tris pastaruosius dešimtmečius būti pagrindiniu medikamentu, vartojamu opioidinei detoksikacijai. Tačiau ilgainiui kilo vis daugiau etinių klausimų ir dviprasmiškų vertinimų dėl šio priklausomybę sukeliančio preparato naudojimo priklausomybės gydymui, kai kurios šalys apribojo metadono vartojimą, o daugelis nuo opioidų priklausomų pacientų nusivylė metadono vartojimo detoksikacijai idėja dėl itin užsitęsusio metadono sukiamo nutraukimo sindromo. Šios priežastys pastaraisiais metais gerokai sumažino metadono naudojimą opioidinei detoksikacijai [17]. Alfa₂ adrenerginio agonisto klonidino opioidinės abstinencijos simptomus mažinančių savybių atradimas [26] pradėjo naują etapą opioidinės abstinencijos gydyme – tai buvo pirmasis neopioidinis medikamentas, mažinantis kai kuriuos, bet ne visus opioidinės abstinencijos simptomus. Deja, ir šis daug žadantis medikamentas turėjo

nepageidaujamų efektų – sedaciją ir hipotenziją. Pastaraisiais metais opioidinei detoksikacijai vis dažniau vartojamas klonidino analogas lofeksidinas, turintis mažesnę įtaką arteriniam kraujo spaudimui [27], dalinis opioidinis agonistas buprenorfinas ir naujausias metodas – ankstyva antagonistų indukcija pagrįsta detoksikacija. Nepaisant gydymo technologijų tobulėjimo pastaraisiais dešimtmečiais, medikamentinis heroininės abstinencijos gydymas vis dar sukelia pacientams didelį diskomfortą, stiprią fizinių negalavimų baimę, todėl jie dažnai stengiasi išvengti gydymo ar savavališkai nutraukia jį pirma laiko [28]. Kad detoksikacija keltų kuo mažesnę fizinį bei emocinį stresą, ilgą laiką ieškota galimybių ją sutrumpinti, o siekiant įsitikinti, jog detoksikacija atlikta kokybiškai ir išvengti atkryčio per pirmąsias dienas po gydymo, detoksikacijai buvo pradėti naudoti opioidinių receptorių antagonistai. Pirmieji bandymai naudoti opioidų antagonistus detoksikacijai sukeltant ūminę abstinenciją aprašyti 1970 m. [29]. Taikant tolygiai mažėjančias metadono dozes opioidinės abstinencijos skalių reikšmės buvo ženkliai didesnės ir pasireiškė gerokai vėliau (12 dieną vietoje 3 dienos), lyginant su klonidino – naloksono deriniu [30].

1.3. Opioidinės abstinencijos simptomai

Opioidinės abstinencijos simptomai priklauso nuo daugelio faktorių: opioido, kuriuo piktnaudžiaujama (trumpo veikimo opioidų nutraukimas sukelia sunkesnę abstinenciją), vartojamo kiekio, vartojimo trukmės, patekimo kelio. Opioidinės abstinencijos simptomai yra priešingi ūminiams opioidinių agonistų efektams. Pagrindiniai opioidinės abstinencijos simptomai yra irzlumas, nerimas, baimingumas, raumenų ir pilvo skausmai, šaltkrėtis, pykinimas, vėmimas, žiovilys, ašarojimas, pykinimas, vėmimas, prakaitavimas, čiaudulys, sloga, bendras silpnumas ir nemiga. Opioidinės abstinencijos simptomai atsiranda praėjus 2-3 opioido eliminacijos puslaikiams nuo pastarojo vartojimo [17]. Heroino vartotojams abstinencija prasideda praėjus 8-12 valandų po paskutinio vartojimo ir pasireiškia nerimu bei nenumaldomu potraukiu vėl vartoti heroiną (angl. *craving*), pasiekia maksimalią išraišką tarp 36 ir 72 valandų po paskutinio vartojimo ir nუსlūgsta praėjus 5 paroms. Ilgai veikiančio opioido metadono nutraukimo sąlygota abstinencija prasideda praėjus 24–36 valandoms po paskutinio vartojimo, maksimalią išraišką pasiekia po 96–144 valandų ir gali tęstis kelias savaites. Tiek abstinencijos simptomai, tiek jų trukmė gali labai skirtis tarp atskirų individų [31]. Pasibaigus ūminei opioidinei abstinencijai, prasideda

užsitęsios abstinencijos sindromas, pasireiškiantis disforija, nuovargiu, nemiga ir padidėjusiu dirglumu, kuris gali tęstis nuo 6 iki 8 mėnesių [32]. Tačiau nei vartojimo trukmė, nei suvartojama dozė nėra kriterijai, leidžiantys tiksliai prognozuoti abstinencijos sunkumą kiekvienu individualiu atveju [20]. Opioidinės abstinencijos simptomus galima suskirstyti į dvi sąlygines grupes: objektyvius ir subjektyvius. Subjektyvių simptomų visumą lemia paciento ankstesnių abstinencijų patyrimas, nuostatos, lūkesčiai ir asmenybės ypatumai. Objektyvūs simptomai nepriklauso nuo paciento vidinės emocinės būsenos. Dėl šios priežasties pacientai dažnai daug sunkiau išgyvena opioidų stoką, nei tai pastebima vertinant vien išorinius (objektyvius) simptomus. Nepaisant sukeliama streso, opioidinės abstinencijos sindromas retai būna pavojingas gyvybei [33,34] ar sukelia rimtus psichikos sutrikimus [35]. Nepaisant to, visiškai nutraukti opioidų vartojimą yra sudėtinga daugumai priklausomų pacientų [34]. Medikamentų vartojimas gali padaryti opioidų vartojimo nutraukimą komfortiškesnį ir padidinti tikimybę pilnai nutraukti opioidų vartojimą.

1.4. Subjektyvios ir objektyvios opioidinės abstinencijos skalių reikšmė kiekybiniam opioidinės abstinencijos išraiškos vertinimui

Tarptautinė ligų klasifikacija (toliau – TLK-10-AM) bei tarptautinis „Psichikos sutrikimų diagnostikos ir statistikos vadovas“ (*DSM-5*; angl. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition*) priklausomybę nuo opioidų apibūdina kaip lėtinį psichikos sutrikimą, pasižymintį grupe somatinių, psichologinių ir elgsenos pokyčių [36], kurių fone žmogus ima funkcionuoti kaip pakitusi asmenybė. Gydant šią priklausomybę pasireiškiantis opioidų vartojimo nutraukimo sindromas apibūdinamas kaip subjektyviai labai sunki, bet vertinant tik objektyvius simptomus, nedideliu intensyvumu pasireiškianti būklė [35]. Subjektyvių simptomų visuma paremta žmogaus emociniu pagrindu: jai turi įtakos išankstinės nuostatos, lūkesčiai, ankstesnių abstinencijų patirtis, aplinka. Objektyvūs simptomai nepriklauso nuo paciento vidinės būsenos – tai individo fiziologinis atsakas į sukeliama stresą [20]. Esant sinergetiniam šių veiksnių poveikiui, opioidų stoka dažnai išgyvenama kur kas sunkiau, nei būtų galima spręsti remiantis tik objektyvių fiziologinių rodiklių teikiama informacija. Siekiant tiksliau įvertinti opioidų sukeltos abstinencijos mastą bei koreguoti paskirtą gydymą, 1987 m. *Handelsman L.* ir kolegų pristatytos duomenų anketavimu paremtos subjektyvi opioidinės abstinencijos (*SOWS*; angl. *Subjective Opioid*

Withdrawal Scale) ir objektyvi opioidinės abstinencijos (*OOWS*; angl. *Objective Opioid Withdrawal Scale*) skalės [37] savo paklausą bei poreikį pateisina iki šios dienos. Remiantis 32 nepriklausomų tyrimų rezultatais, SOWS ir OOWS integravimas į klinikinę praktiką leidžia pakankamai tiksliai įvertinti požymius ir simptomus, pasireiškiančius nuo opioidinės abstinencijos kenčiantiems asmenims [38]. SOWS skalę sudaro 16 simptomų, kurių intensyvumą pacientas savarankiškai įvertina balais nuo 0 („visiškai nėra“) iki 4 („ypač intensyvus“). Surinktų balų suma koreliuoja su kokybine opioidinės abstinencijos išraiška: 1-10 balų atitinka lengvą, 11-20 – vidutiniškai išreikštą, o 21-30 – sunkią opioidinės abstinencijos formas. OOWS skalę sudaryta iš 13 klinikinių požymių, kuriuos, neatsižvelgiant į paciento nuomonę, nustato ir įvertina jį apžiūrintis nepriklausomas vertintojas. Remiantis OOWS, opioidinė abstinencija vertinama kaip lengva surinkus 2-5, kaip vidutinė – 6-10, o kaip sunki – 11-13 balų [37]. SOWS reikšmė ≤ 8 , o OOWS ≤ 5 balai – opioidinės abstinencijos subkompensacijos ribos, atitinkančios pacientų abstinencijos būklę, kai ji gali būti toleruojama nevarojant papildomų medikamentų, arba esant tik minimaliam jų poreikiui [20]. Skalės klinikinėje praktikoje taikomos kartu arba po vieną, didesnę dėmesį skiriant SOWS skalei, suteikiančiai galimybę pacientams netiesiogiai dalyvauti gydymo koregavime opioidinės detoksikacijos metu. *Dijkstra BA.* ir bendraautorių tyrimas, atliktas su 272 nuo opioidų priklausomais savanoriais, taip pat įrodo SOWS, kaip patikimo metodo, skirto fiksuoti opioidų abstinencijos stadijas, pasireiškiančias opioidinės detoksikacijos metu, vaidmenį [39].

Valdomas abstinencijos gydymas – detoksikacija – yra būtinas žingsnis prieš pradėdant tolesnį priklausomybės nuo opioidų gydymą ar baigiant ilgalaikį palaikomąjį gydymą opioidais [17]. Nors šiuo metu pasaulyje taikomi įvairūs opioidinės detoksikacijos metodai, vyrauja dvi pagrindinės kryptys: gydymo programos, pagrįstos visiška abstinencija, bei pakaitinė terapija opioidų agonistais. Tradicinis metodas, vartojant opioidų agonistus, gali būti pagrįstas substitucija ilgo ar trumpo veikimo opioidais mažėjančiomis dozėmis arba staigiu opioidų vartojimo nutraukimu, kai siekiama visiškos abstinencijos, kartu skiriant simptominių kompleksinių gydymą benzodiazepiniais, klonidinu, karbamazepinu, antidepresantais ir/ar neuroleptikais. Detoksikaciją be opioidų pacientas toleruoja sunkiau, ją pabaigus būtina ilgalaikė psichologinė bei socialinė rehabilitacija. Tradiciniai detoksikacijos būdai turi nemažai trūkumų, svarbiausias jų – santykinai ilga gydymo trukmė (gydymo kursas gali trukti

nuo 7 dienų iki 6 mėnesių). Opioidus vartojantys pacientai visada nori greito rezultato, juos nuolat kankina abstinencijos baimė. Šios priežastys, net esant lengvai abstinencijos eigai, dažnai lemia atkryčius, režimo pažeidimus ir nebaigtą detoksikacijos kursą. Įrodyta, jog 20–80 proc. įprastinių opioidinės detoksikacijos programų dalyvių jų nebaigia [34]. 2005 m. publikuotos *Cochrane* analizės duomenimis, detoksikacijos programų efektyvumas ambulatorinėje praktikoje tesiekia 37 proc., o stacionare – 70 proc. Įrodyta, jog opioidų antagonistų vartojimas ankstyvuojam nutraukimo laikotarpiu detoksikacijos programos efektyvumą gali padidinti iki 100 proc. [40]. Mažesnės trukmės, efektyvesnių ir minimalių diskomfortą sukeliančių metodų paieška, nepaisant daugybės atliktų studijų ir klinikinių bandymų, išlieka opia problema [41]. 2009 m. publikuota *Cochrane* analizė nurodo, kad opioidų antagonistų ir alfa₂ adrenerginių agonistų derinys yra tinkamas pasirinkimas opioidinės abstinencijos gydymui [17].

Literatūroje aprašomi atvejai, kai opioidų abstinencijos skalės naudojamos siekiant įvertinti kokybinį pačios opioidinės detoksikacijos, kaip gydymo metodo, efektyvumą ir eigą taikant grįžtamąjį ryšį, parinkti tinkamas detoksikacijai naudojamų preparatų koncentracijas [42]. Remiantis 2014 m. publikuotu dvigubai aklu tyrimu, siekiančiu nustatyti, kuris opioidinės detoksikacijos gydymo metodas – naudojant buprenorfiną ar morfiną – sukelia lengvesniu opioidinės abstinencijos simptomus, SOWS skalė, palyginus ją su klinicine opioidinės abstinencijos skale (*COWS*; angl. *Clinical Opiate Withdrawal Scale*) bei nuotaikos profilio skale (*POMS*; angl. *Profile of Mood States*), leidžia statistiškai reikšmingai ($p < 0,05$) įvertinti opioidinės abstinencijos išraišką [43]. Šią tendenciją patvirtina ir 2013 m. *Chawla JM.* bei kolegų inicijuotas darbas, vertinantis tramadolio ir buprenorfino efektyvumą opioidinės detoksikacijos metu, kuriame SOWS ir OOWS skalės padeda pakankamai tiksliai diferencijuoti opioidinės abstinencijos išraiškos intensyvumą tarp grupių [44]. 2011 m. atliktame tyrimo, kuriame buvo analizuojamas ultragreitosios opioidinės detoksikacijos metu naudojamo deksmedetomidino poveikis opioidinei abstinencijai, SOWS ir OOWS skalės pasirinktos kaip patikimos abstinencijos išraiškos vertinimo priemonės [45]. Pasaulio sveikatos organizacijos (*WHO*; angl. *World Health Organization*) 2009 m. išleistose gairėse nurodoma, kad SOWS ir OOWS skalių naudojimas leidžia kiekybiškai įvertinti opioidinės abstinencijos sunkumą [16].

Remiantis aprašytų tyrimų išvadomis SOWS ir OOWS skalės, kaip svarus ir

argumentuotas opioidinės abstinencijos vertinimo kriterijus, buvo panaudotos šiame tyrime, kuris atliktas siekiant įrodyti greitosios opioidinės detoksikacijos efektyvumą gydant opioidinę abstinenciją sąmoningos sedacijos sąlygomis (ne daugiau kaip -2 balai pagal Ričmondo ažitacijos–sedacijos skalę (*RASS*; angl. *Richmond Agitation-Sedation Scale*)).

1.5. Neurobiologinis priklausomybės nuo psichoaktyviųjų medžiagų vystymosi mechanizmas

Įrodyta, jog priklausomybė nuo psichoaktyviųjų medžiagų (toliau – PAM) nulemia patofiziologinius nervų sistemos pokyčius. PAM sukelti biocheminiai ir struktūriniai smegenų pakitimai prasideda nuo pirmosios vartojimo patirties. Kai PAM vartojimas tęsiamas, smarkiai padidėja dopaminerginių takų stimuliacija. Manoma, jog opioidai dopamino receptorių stimuliuoja ne tiesiogiai, o hiperpoliarizuodami ar slopindami gama-amino sviesto rūgšties (toliau – GAB_A) receptorių. Tai inicijuoja dopamino receptorių iškrovas (angl. *firing*). Šis pasikartojantis, stiprus dopamino perdavimo stimuliavimas, opioidų sukeltas požieviniam smegenų branduolyje, ypač sustiprina PAM vartojimui būdingą elgesį. Stiprus (dažniausiai malonus) prisiminimai apie potyrius pradėjus vartoti opioidus skatina vartoti juos toliau. Didelis dopamino kiekis, išskiriamas kaip atsakas į pasitenkinimą, stimuliuoja sinapsinių jungčių stiprinimą nerviniuose takuose. Įvykę jungiančių neuronų pakitimai sinapsėje suteikia galimybę žmonėms sužinoti ir atsiminti tai, ką patyrė vartodami PAM. Tai sustiprina elgesį, kuris leido patirti pasitenkinimą, ir smegenys tampa jautresnės PAM sukeliama motyvaciniam ir atpildą teikiančiam poveikiui. Nutraukus opioidų vartojimą, dopamino receptorių iškrovos susilpnėja dėl vėl padidėjusio GAB_A receptorių aktyvumo. Nuolat vartojant opioidus, ilginiui dopamino receptorių iškrovos nuslopsta dėl palaipsniui mažėjančio dopaminerginių neuronų kiekio [46], todėl tokio paties stiprumo potyriams išgauti reikia vis didesnių opioidų dozių. Ilgalaikės smegenų adaptacijos ir jautrinimo procesas sukuria būseną, vadinamą „paskatos atnaujinimu“ (angl. *incentive salience*). Paskatos atnaujinimas, priskiriamas prie PAM vartojimo ir su jomis susijusių paskatų, tampa patologiškai sustiprintas ir veda prie neįveikiamo potraukio gauti PAM ir jas vartoti. Paskatos atnaujinimo jautrinimas gali vykti tuo pačiu metu, kai malonus PAM poveikis sumažėja dėl kartotinio narkotinių medžiagų vartojimo, kuris sukelia šio poveikio toleravimą. Neuroninės sistemos, atsakingos už

pernelyg didelį paskatos atnaujinimą, yra atskirtinos nuo sistemų, kurios tarpininkauja sukeltant malonų narkotikų poveikį. „Norėti“ nereiškia „mėgti“ – remiantis loginiu mąstymu labai sunku suvokti, kad žmogus gali labai norėti PAM, iš tikrųjų visiškai nemėgdamas potyrių, kuriuos ji sukelia [47].

1.6. Pagumburio-hipofizės-antinksčių ašies įtaka opioidinės priklausomybės vystymuisi

Opioidinė priklausomybė yra susijusi su sutrikusia stresinio atsako funkcija pagumburio-hipofizės-antinksčių ašyje (toliau – PHA) [48]. Atliktoje klinikinėje studijoje, kurioje nuo opioidų priklausomiems, bet ilgą laiką jų nevartojusiems asmenims dirbtiniu būdu (naudojant metyraponą – medžiagą, laikinai blokuojančią kortizolio sintezę organizme) buvo sukelta farmakologinė gliukokortikoidų sintezės blokada, tiriamiesiems pasireiškė toks pat subjektyvus opioidų pavartojimo efektas kaip po tikros heroino dozės. Tai sietina su PHA ašies įsitraukimu į skirtingas priklausomybės vystymosi fazes [49]. Tiek PHA ašis, tiek smegenų streso slopinimo sistema, stimuliuojama kortikotropiną atpalaiduojančio faktoriaus (toliau – CRF), yra aktyvuojamos nutraukus ilgalaikį labiausiai paplitusių PAM, kuriomis piktnaudžiaujama, vartojimą. Atsako į staigų opioidų vartojimo nutraukimą modelis veikia panašiai kaip fiziologinis organizmo atsakas į stresą – kraujyje padidėja adrenokortikotropinio hormono (toliau – AKTH), kortizolio ir CRF koncentracijos [50]. Gliukokortikoidai turi įtakos dopaminerginiams keliams – po opioidų pavartojimo, kaip ir po patirto nedidelio streso, pastebimas dopamino koncentracijos padidėjimas. Laboratorinėms žiurkėms ilgalaikis morfino skyrimas padidindavo kortizolio ir AKTH koncentraciją jų kraujo plazmoje, kuri pasiekdavo maksimalius dydžius praėjus 36 valandoms po paskutinės morfino injekcijos ir, daugiau jo neskiriant, į pradinį lygį sugrįždavo per 84 valandas [51]. Nuo opioidų priklausomų asmenų rytinės kortizolio koncentracijos kraujo plazmoje buvo didesnės nei nevartojančios kontrolinės grupės [52]. PHA ašies aktyvinimą sukelia ir opioidų antagonistų skyrimas lėtiniam opioidų vartotojams. Įrodyta, jog opioidų antagonistų skyrimas katėms, prieš tai ilgą laiką gavusioms morfiną, sukėlė kortizolio koncentracijos padidėjimą jų kraujo plazmoje [53]. PHA ašies sutrikimų tyrimas yra jautresnis opioidinės abstinencijos sunkumo indikatorius negu adrenerginės sistemos tyrimas, kadangi kortizolio koncentracija plazmoje padidėja anksčiau, nei pasireiškia

klinikiniai simptomai, sąlygoti adrenerginės sistemos suaktyvėjimo [54]. Opioidai žmogaus organizme slopina PHA ašį: morfijus sumažina kortikotropino reguliuojamo AKTH, o kartu ir kortizolio sekreciją. Opioidų antagonistas naloksonas, priešingai, didina AKTH ir kortizolio koncentracijas [55]. Tai, jog PHA ašis jautriau nei adrenerginė sistema reaguoja į opioidinę abstinenciją, galėtų būti panaudota kiekybiniam opioidinės abstinencijos įvertinimui. Vis dėlto nors PHA ašies pokyčiai vartojant PAM yra neginčytinai įrodyti, detoksikacijos metu sustiprėjantis nenumaldomas potraukis vartoti PAM (angl. *craving*) nepakankamai koreliuoja su plazmos kortizolio koncentracija. Be to, po ilgalaikio opioidų vartojimo padidėjusios kortizolio ir AKTH koncentracijos į normos ribas grįžta tik po gana ilgo laiko – praėjus ne mažiau kaip keturioms savaitėms nuo vartojimo nutraukimo [56]. Pavyzdžiui, taikant įprastinę 25 dienų detoksikaciją lofeksidinu, tiriamiesiems stebėtas lėtas 17 proc. kortizolio koncentracijos seilėse sumažėjimas, lyginant pirmąsias 12 dienų ir vėlesnes 12 dienų. Kortizolio koncentracija seilėse tiesiogiai stipriai koreliavo su abstinencijos simptomų išraiška ir viso tyrimo metu buvo akivaizdžiai didesnė nei opioidų nevartojančių kontrolinės grupės asmenų [57]. Todėl nors pačios PHA pokyčių nereikėtų vertinti kaip „*craving*“ sunkumo rodiklio, pagrindinis farmakologinio opioidinės priklausomybės gydymo tikslas turėtų būti nukreiptas į PHA ašies veiklos normalizavimą.

1.7. Opioidinės detoksikacijos svarba opioidinės priklausomybės gydyme

Istoriškai opioidinė priklausomybė dažnai būdavo vertinama kaip valios stoka ar asmens charakterio sutrikimas. Dabartinis biologinio priklausomybės modelio ir jos sukeltų komplikacijų suvokimas, nepriklausomai nuo opioidų vartojimo priežasčių, neurologinius sutrikimus vertina kaip opioidinės priklausomybės sąlygoto smegenų pakenkimo pasekmes, todėl opioidinė priklausomybė gali būti vertinama kaip medicininė būklė, priklausoma nuo daugelio sociologinių ir asmenybinių veiksnių. Šiuo metu yra galimybė rinktis įvairius gydymo būdus opioidinės priklausomybės simptomų sąlygotiems ilgalaikiams sveikatos sutrikimams gydyti [58]. Kai kuriose šalyse (pvz.: JAV, Kanadoje) detoksikacijos derinys su psichosocialiniu gydymu ar palaikomasis gydymas opioidų agonistais (metadonu ar buprenorfinu) yra pagrindiniai opioidinės priklausomybės gydymo metodai [59]. Detoksikacija ir po jos pradėta psichosocialinė terapija suteikia galimybę tapti nepriklausomu nuo opioidų. Deja, net

toks kompleksinis gydymas pasižymi dideliu atkryčių dažniu [60,61,62]. Daugumoje atvejų gydymas opioidų agonistais buprenorfinu ar metadonu yra efektyvus pirmojo pasirinkimo metodas sveikstantiems priklausomiems pacientams, tačiau kai kuriems pacientams yra sudėtinga pasiekti priklausomybės gydymo centrų. Daugeliui pacientų nepavyksta atsikratyti priklausomybės opioidams vartojant agonistus, jie atkrinta, gaudami palaikomąjį gydymą. Nemažai tokių pacientų nebenori daugiau likti fiziškai priklausomi nuo buprenorfino ar metadono [63].

JAV Psichinės sveikatos ir piktnaudžiavimo psichoaktyviomis medžiagomis administracija (*SAMHSA*; angl. *Substance Abuse and Mental Health Services Administration*) kompleksinį priklausomybės gydymą skirsto į 6 fazes: ūminę, reabilitacinę, palaikomąją, medikamentinės priežiūros, medikamentų dozės mažinimo (pasirinktinai) ir ilgalaikės priežiūros. Ūminės fazės tikslas – nutraukti opioidų vartojimą, kartu pradėdant mažinti medicinines, socialines, su teisėsauga susijusias, šeimos ir kitas su priklausomybe susijusias problemas. Detoksikacija vertinama kaip pirmasis, bet būtinas ūminės fazės žingsnis, be kurio neįmanoma jokia tolimesnė paciento kompleksinio gydymo eiga [64]. Opioidinė detoksikacija turi būti lengvai prieinama priklausomiems asmenims, nusprendusiems nutraukti opioidų vartojimą ir išreiškusiems savo valią būti blaiviais [65,66]. Tokiems pacientams opioidinė detoksikacija su tolimesniu palaikomuoju gydymu opioidų antagonistais yra tinkamas alternatyvus gydymo būdas [67,68].

Valdomas abstinencijos gydymas – detoksikacija – yra būtinas žingsnis prieš pradėdant tolesnį priklausomybės nuo opioidų gydymą ar baigiant ilgalaikį palaikomąjį gydymą opioidų agonistais [17]. Nors šiuo metu pasaulyje taikomi įvairūs opioidinės detoksikacijos metodai, bet vyrauja dvi pagrindinės kryptys: gydymo programos, pagrįstos visiška abstinencija bei pakaitinė terapija opioidų agonistais. Tradicinis metodas, vartojant opioidų agonistus, gali būti pagrįstas substitucija ilgo (metadonas, buprenorfinas, levacetilmetadolis) ar trumpo (morfinas) veikimo opioidais mažėjančiomis dozėmis arba staigiu opioidų vartojimo nutraukimu, kai siekiama visiškos blaivybės, kartu skiriant simptominių gydymą benzodiazepiniais, klonidinu, karbamazepinu, tricikliais antidepresantais. Detoksikaciją be opioidų pacientas toleruoja sunkiau, jai būtina ilgalaikė psichologinė bei socialinė reabilitacija. Tradiciniai metodai turi nemažai trūkumų, svarbiausias jų – santykinai ilga gydymo trukmė (gydymo kursas gali trukti nuo 7 dienų iki 6 mėnesių). Įprastinė tradicinės

detoksikacijos trukmė – apie 4 savaitės [69]. Pagrindinė didelio atkryčių dažnio priežastis, ko gero, yra ne netinkamai pasirinktas detoksikacijos metodas, bet gydymosi motyvacijos stoka, nepakankama podetoksikacinė priežiūra ar neuroadaptaciniai pokyčiai, atsiradę priklausomybės metu [70]. Pacientai, sėkmingai užbaigę detoksikaciją, išlieka blaivūs ilgiau, nei tie, kurie atkrinta nebaigę detoksikacijos [71]. Atskira tema diskusijai išlieka pati “užbaigtos detoksikacijos” sąvoka. Kai kuriuose tyrimuose sėkmingos detoksikacijos kriterijumi laikytas 50 mg naltreksono dozės suvartojimas [72,73]. Kituose tyrimuose detoksikacijos baigimo kriterijumi buvo laikas, tačiau visuose tyrimuose praėjus nustatytam laikui pacientai gaudavo 50 mg naltreksono dozę [74,30]. Taigi minėtąją dozę galima laikyti neabejotinu detoksikacijos užbaigimo kiekybiniu kriterijumi. Mažesnės trukmės, efektyvesnių ir minimaliai diskomfortą sukeliančių opioidinės detoksikacijos metodų paieška, nepaisant daugybės atliktų studijų ir klinikinių bandymų, išlieka opia problema [41]. 2009 m. publikuota *Cochrane* analizė nurodo, kad opioidų antagonistų (naltreksono, naloksono ar jų abiejų) ir alfa₂ adrenerginių agonistų (klonidino ar lofeksidino) derinys skirtas abstinencijos simptomams koreguoti yra tinkamas opioidinės abstinencijos gydymo pasirinkimas. Dauguma tyrimų, kuriais remiantis padaryta ši išvada, yra atlikti su nuo heroino priklausomais pacientais, bet tikėtina, kad šis metodas yra tinkamas ir pacientų, vartojančių mažas ar vidutines metadono dozes (iki 40 mg parai), detoksikacijai [17].

1.8. Opioidinės detoksikacijos sukiamas oksidacinis stresas

Viena iš galimų priežasčių, kodėl darbų apie opioidinės abstinencijos ir greitosios opioidinės detoksikacijos sukulto stresinio atsako kiekybinį įvertinimą yra tiek mažai, – labai silpna ir nuolat besikeičianti priklausomų pacientų motyvacija gydymui, ne visada pagrįsta opioidinės abstinencijos ir detoksikacijos keliamą baimę, apsunkintas bendravimas dėl priklausomų asmenų socialinių įgūdžių stokos ar jų dalinio netekimo. Daugelyje klinikinių tyrimų priklausomi asmenys nurodo stresines situacijas ir prastą nuotaiką kaip pagrindinę tolesnio PAM naudojimo ar atkryčio priežastį [75]. Tyrimais įrodytas tiesioginis ūminio streso ir sustiprėjusio potraukio vartoti PAM (ang. *craving*) ryšys [76]. Įrodytas oksidacinio streso, kaip vieno iš žalojančių veiksnių, vaidmuo esant priklausomybei nuo opioidų. Jis pasireiškia įvairių organų – smegenų, širdies, kepenų, inkstų – pažeidimu [77,78]. Oksidacinis stresas įvardijamas kaip

antioksidacinių sistemų nepakankamumo padarinys, lemiantis laisvųjų radikalų kaupimąsi organizmo audiniuose. Jis pasireiškia disbalansu tarp reaktyviųjų oksidacinių medžiagų formavimosi ir jų neutralizacijos veikiant endogeniniams antioksidaciniams mechanizms [79]. Eksperimentiniais tyrimais su gyvūnais nustatyta, jog ilgalaikis morfino vartojimas skatina lipidų peroksidaciją galvos ir nugaros smegenyse, hepatocitų apoptozę [80]; heroinas inicijuoja oksidacinius DNR pažeidimus, baltymų ir lipidų peroksidaciją pelių galvos smegenų audinyje [81]. Oksidacinės/redukcinės pusiausvyros disbalansas taip pat nustatytas ir nuo heroino priklausomų žmonių kraujo plazmoje [82]. Taigi opioidai yra potencialūs oksidacinį stresą sukeliantys veiksniai. Svarbu pažymėti, kad apie oksidacinio streso lygį vartojant opioidus duomenų beveik nėra. Mažai šiuo atveju žinoma ir apie antioksidacinės sistemos apsauginius mechanizmus, mažinančius opioidų sukeltą oksidacinį stresą. Dar siauresnis spektras tyrimų, atliktų nagrinėjant oksidacinio streso, tikėtinai pasireiškiančio nuo opioidų priklausomiems asmenims, lygio pokyčius opioidinės detoksikacijos metu.

Tarp svarbių antioksidacinės sistemos komponentų, dalyvaujančių apsauginiuose mechanizmuose neutralizuojant reaktyvias oksidacines molekules ir taip mažinant oksidacinį stresą, yra glutationo sistema. Šią sistemą sudaro glutationas ir trys fermentai – glutationo reduktazė, glutationo peroksidazė ir glutationo S-transferazė. Glutationas reguliuoja kitų antioksidantų veiklą, detoksikuoja kenksmingus junginius, moduliuoja imuninės sistemos veiklą ir uždegimo procesą, dalyvauja aminorūgščių pernašoje per ląstelės membraną, yra stiprus reduktorius, padidina toksinių medžiagų ar vaistų tirpumą vandenyje, sudarydamas su jais konjugatus, yra kai kurių fermentinių reakcijų koveksnys [83,84]. Minėtų procesų metu redukuotos formos glutationas (toliau – GSH) virsta oksiduotos formos glutationu (GSSG), kuris turi būti vėl redukuotas, kad šis tripeptidas ir toliau būtų aktyvus. Reikšmingas oksidacinio streso rodiklis – GSH/GSSG santykis. GSH bei GSH/GSSG mažėjimą gali lemti padidėjęs aktyviųjų deguonies formų kiekis bei glutationą kaip substratą naudojančių fermentų aktyvumo pokyčiai – sumažėjęs glutationo reduktazės bei padidėjęs glutationo peroksidazės bei glutationo S-transferazės aktyvumas. Glutationo S-transferazės (toliau – GST) priklauso daugiafunkčių viduląstelinių fermentų superšeimai. Didžiausia GST koncentracija nustatoma plaučiuose, kepenyse ir viršutinėje virškinamojo trakto dalyje. Svarbiausia GST funkcija – tiek egzogeninių, tiek

endogeninių organizmo oksidacinių-redukcinių reakcijų metu susidariusių žalingų junginių detoksikacija [85]. Dalyvaudami II fazės detoksikacijos reakcijose GST fermentai katalizuoja GSH konjugaciją su junginiais, turinčiais elektrofilinį centrą, ir taip susidaro mažiau toksiški junginiai. Organizmo ląstelėms žalingi junginiai yra paverčiami tirpiaisiais vandenyje ir pašalinami iš ląstelių veikiant III fazės detoksikacijos sistemai [86,87,88].

1.9. Greitosios opioidinės detoksikacijos metodai

Pastaraisiais dešimtmečiais klinikinėje praktikoje pradėti taikyti greitosios opioidinės detoksikacijos metodai, kurių metu pacientui taikant bendrąją nejautrą ar sedaciją skiriamas opioidų antagonistas. Greitoji opioidinė detoksikacija yra gydymo metodas, pagreitinantis opioidų vartojimo nutraukimą, vartojant opioidų antagonistus, kartu palengvinantis pacientų būklę ir leidžiantis jiems geriau toleruoti procedūrą. Greitoji opioidinė detoksikacija, naudojant opioidinių receptorių antagonistą naltreksoną, pirmą kartą pritaikyta *Charney DS.* ir bendraautorių, aprašiusių 40 metadono palaikomojo gydymo pacientų. Šis metodas apima naltreksono skyrimo sukeltos ūminės opioidinės abstinencijos išreikštų simptomų korekciją, skiriant klonidiną ir benzodiazepinus didelėmis dozėmis prieš ir po naltreksono skyrimo [89]. Ilgą laiką buvo manoma, kad opioidinės detoksikacijos proceso pagreitinti neįmanoma, tačiau dabar neginčijamai kliniškai įrodyta (*Kleber HD.* 1987, *Brewer C.* 1997, *Beani AY.* 2000, *Mattick RP.* 2004, *O'Neil G.* 2005) [90], kad ankstyvas opioidų antagonistų vartojimas ją gerokai sutrumpina. Tai suteikia naujas perspektyvas opioidinės priklausomybės gydyme, nes dėl trumpesnės trukmės procedūros sėkmė tapo mažiau priklausoma nuo paciento pasiryžimo, daugiau – nuo technologijos, tinkamo personalo parengimo, atidesnio labiau pažeidžiamo paciento stebėjimo, saugios aplinkos. Tradicinė ilgai trukdavusi detoksikacija buvo integruota į reabilitacijos pradžią, ir joje išsilaikydavo tik pakankamai motyvuoti ir palaikomi pacientai. Trumpa detoksikacija gali pasirodyti bereikalingu patobulinimu tiek prie ilgiau trunkančios detoksikacijos įpratusiems medikams, tiek pacientams ir jų artimiesiems, neretai detoksikacijos procesą suvokiantiems kaip užbaigtą gydymą nuo priklausomybės. Pacientams būtina išaiškinti, jog tai nėra gydymo nuo priklausomybės alternatyva, o tik vienas iš pradinių, labai trumpas ir santykinai paprastas laikotarpis. Opioidinė detoksikacija turi būti vertinama ne kaip savarankiškas ir baigtinis priklausomybės gydymo būdas, bet

tik kaip kompleksinio gydymo dalis, nors ir labai svarbi [91]. Deja, opioidų antagonistų naudojimas siekiant sutrumpinti opioidinės detoksikacijos trukmę ypač sustiprina abstinencijos simptomus, todėl ieškoma būdų, kaip bent minimaliai sumažinti šiuos neigiamus reiškinius. Antihipertenzinį poveikį turintis alfa₂ adrenerginis agonistas klonidinas daugiau nei trisdešimt metų naudojamas opioidinei abstinencijai palengvinti tiek ambulatoriškai, tiek ir stacionaro sąlygomis [73]. Prisijungdamas prie autoreptorių melsvojoje vietoje (lot. *locus coeruleus*), mažindamas noradrenalino išsiskyrimą jis slopina vieną iš pagrindinių opioidinės abstinencijos simptomų – hiperaktyvumą bei kai kuriuos autonominius simptomus, tačiau skiriamos 0,4-1,2 mg ir net didesnės klonidino dozės silpnai veikia nemigą, letargiją, raumenų maudimą, nerimą [92]. Klonidinas turi silpną nuskausminantį poveikį, todėl papildomas nuskausminimas paprastai nėra reikalingas greitosios opioidinės detoksikacijos metu [14]. Hipotenzinis klonidino poveikis kartais riboja optimalios jo dozės pasirinkimą efektyviam opioidinės abstinencijos gydymui. Lofeksidinas, kaip ir klonidinas, yra alfa₂ adrenerginis agonistas, veikiantis panašiai kaip klonidinas, tik turintis mažesnę hipotenzinę ir sedacinę poveikį [93]. Deja, jo naudojimą riboja gerokai didesnė nei klonidino kaina. Nemiga yra dažnas ir sekinantis opioidinės abstinencijos simptomas. Jai koreguoti vartojami įvairių grupių medikamentai. Benzodiazepinai turėtų būti skiriami atsargiai, ypač taikant ambulatorinį opioidinės abstinencijos gydymo modelį. Kaip papildomi medikamentai opioidinės abstinencijos gydymui gali būti vartojami nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo raumenų spazmams ir skausmui slopinti, bismuto preparatai viduriavimui stabdyti, ondansetronas pykinimui ir vėmimui slopinti, kartais skiriami vitaminai ir mineralai [14]. Nustatyta, jog papildoma subanestetinė ketamino infuzija taip pat padeda efektyviau koreguoti opioidinės abstinencijos simptomus, tačiau neturi įtakos vėlesniems opioidinės priklausomybės gydymo rezultatams [16].

Tarp daugelio technologinių požiūrių į greitąją opioidinę detoksikaciją galima aiškiai išskirti 2 pagrindines procedūras kryptis:

1. Ankstyva antagonistų indukcija bendros anestezijos metu (AAIBA), kartais dar vadinama ultragreitąja opioidine detoksikacija. Ankstyvas opioidinių antagonistų skyrimas sutrumpina abstinencinio periodo trukmę, sumažina ankstyvų atkryčių riziką. Pagrindinė AAIBA problema – savalaikė ir adekvati opioidų antagonistų sukeltos trumpalaikės, tačiau ypatingai sunkios abstinencijos korekcija. Šis metodas reikalauja

intensyvios terapijos palatos sąlygų su atitinkamai paruoštu personalu, turinčiu patirtį dirbti su intubuotais, ventiliuojamais ir monitoruojamais pacientais, aprūpinimo specifiniais medikamentais, didelių finansinių išlaidų, todėl negali būti taikomas rutiniškai.

2. Ankstyva antagonistų indukcija sąmoningos sedacijos sąlygomis (pacientas lengvai prižadinas balsu ar prisilietus). Šis metodas nereikalauja intensyvios terapijos palatos sąlygų, nes pacientas išlieka sąmoningas arba negiliai nuslopintas visą procedūros laiką. Nepaisant to, būtina nepamiršti galimo kvėpavimo nepakankamumo išsivystymo galimybės bei gresiančios aspiracijos pavojaus per giliai seduotiems pacientams ir būti visiškai pasiruošus, esant reikalui, juos intubuoti.

Įrodyta, jog greitas ir ultragreitas opioidinės detoksikacijos metodai, taikant bendrąją nejautrą ar sedaciją, yra kur kas efektyvesni opioidų vartojimo nutraukimui pasiekti nei įprastinė detoksikacija ar detoksikacija naudojant buprenorfiną [94]. Deja, tyrimas nustatė, kad taikant šiuos metodus anestezijos fazės metu AKTH ir kortizolio koncentracijos kraujo plazmoje padidėjo atitinkamai net iki 15 ir 13 kartų. Visiems pacientams stebėtas stiprus abstinencijos simptomų sustiprėjimas ir tachipnėja, o vienam pacientui išsivystė respiracinis distreso sindromas. Abstinencijos skalių reikšmės išliko padidėjusios 3 savaites, nors pacientai ir nurodė sumažėjusį potraukį naudoti opioidus. Nerimas, depresija ir vegetaciniai simptomai mažėjo palaipsniui [95]. Šios procedūros turi mažiausiai keturis potencialius pranašumus prieš įprastinius detoksikacijos metodus:

1. minimali trukmė – detoksikacija gali būti baigta per kelias dienas vietoj įprastinės savaitę ar ilgiau trunkančios procedūros;
2. analgezija – detoksikacija, vykdoma taikant bendrąją nejautrą ar sedaciją, iš esmės lemia minimaliai skausmingą ar visiškai neskausmingą procedūros eigą, po kurios pacientas jaučiasi pasveikęs;
3. proceso negrįžtamumas – nuo tos akimirkos, kai suvartojama visa opioidų antagonistų dozė, detoksikacijos procesas kuriam laikui tampa negrįžtamas, nepaliekantis apmąstymų ar persigalvojimo galimybės. Net jei pacientas pradeda vartoti opioidus per pirmąsias 24 valandas po naltreksono skyrimo, jų efektas blokuojamas ir detoksikacija tęsiasi;
4. labiau tikėtina ir lengvesnė naltreksono indukcija – greitoji detoksikacija dažniausiai baigiama visos pradinės naltreksono dozės suvartojimu.

Pagrindiniai greitosios opioidinės detoksikacijos tikslai, nepriklausomai nuo pasirinkto metodo, yra neuroadaptacijos opioidams panaikinimas arba ženklus jos sumažinimas, detoksikuotų pacientų įtraukimas į ilgalaikį kompleksinį priklausomybės gydymą. Siekiant įgyvendinti šiuos tikslus, detoksikacijos procedūra apima ūminės antagonistais indukuotos opioidinės abstinencijos sukėlimą, savalaikę abstinencijos simptomų ir pašalinių reiškinių (dehidratacijos, psichozės, savęs žalojimo, opioidų perdozavimo per pirmąsias paras po detoksikacijos) prevenciją ir, esant reikalui, gydymą.

Visais atvejais būtinas išsamus detoksikacijai stacionarizuoto paciento įvertinimas ir ištyrimas [16]. Nemaža dalis pretendentų turėtų atkristi jau po pirminio įvertinimo. Nežiūrint procedūros efektyvumo, podetoksikaciniu laikotarpiu išlieka ryški paciento ambivalencija, pasyvumas ir globos poreikis. Iš anksto nenumačius tinkamo tolimesnio gydymo ar rehabilitacijos plano, nesant artimųjų palaikymo galima spėti, jog pacientai netrukus vėl ims vartoti opioidus. Nustatant greitosios detoksikacijos apimtį vertinga išsiaiškinti, kiek realus yra paciento pasiryžimas šiai procedūrai. Vartotojo poreikis greitajai detoksikacijai paremtas viltimi, kad šis gydymo metodas siūlo greitą, neskausmingą detoksikaciją, kuri nuves į visišką abstinenciją. Daugiausia naudos iš gydymo naltreksonu gali tikėtis tie pacientai, kurie yra tvirtai apsisprendę blaivybei, turi gerą socialinį palaikymą (darbo vietą, tvirtus tarpusavio santykius, šeimos ir artimųjų palaikymą) ir neturi rimtų psichologinių problemų. Jaunesni bei pagal priklausomybės skalių reikšmes labiau įsitraukę į priklausomybę pacientai turi mažesnes galimybes sėkmingai pabaigti detoksikaciją. Tokiems pacientams tikslinga ilgesnė detoksikacijos trukmė, lėtesnis palaikomųjų opioidinių agonistų ar dalinių agonistų dozių mažinimas prieš pradedant naltreksono indukciją. Vyresni ir mažesnes sumines opioidų paros dozes vartojantys pacientai linkę dažniau sėkmingai užbaigti stacionarinę opioidinę detoksikaciją, o jaunesniems, vartojantiems didesnes opioidų paros dozes pacientams yra mažiau tikėtina naltreksono indukcija [96]. Vyresni pacientai geriau toleruoja gydymą, nepriklausomai nuo opioidinės priklausomybės gydymo metodų [97]. Tai gali būti paaiškinama “suaugimo” fenomenu, brandumu ar atsiradusia papildoma motyvacija gydymui [98]. Net “nesėkminga” detoksikacija, kai pacientas toliau vartoja heroiną, gali būti ilgalaikės intervencijos pradžia, nes daugelis detoksikuotų pacientų, sumažėjus jų neuroadaptacijai, atkritę vartoja žymiai mažesnes heroino dozes. Dažnai praėjus net daugeliui mėnesių po detoksikacijos, atkritę

pacientai vartoja kur kas mažesnes nei iki gydymo heroino dozes. Taigi pradinės nevertovimo nuostatos, gera procedūros baigtis ir intensyvaus opioidų vartovimo nutraukimas kai kuriems pacientams leidžia sumažinti tolerancijos lygį ir atgauti – nors laikinai – tam tikrą vartovimo kontrolę. Tie pacientai, kurie po detoksikacijos tęsia gydymą kuria nors forma – lankosi pas gydytoją, vartoja naltreksoną ar gauna palaikomąjį gydymą metadonu – jaučiasi geriau negu tie, kurie gydymą nutraukė [20]. Nepaisant procedūros efektyvumo, podetoksikaciniu laikotarpiu išlieka ryški paciento ambivalencija, pasyvumas, globos poreikis, o neretai ir stiprus psichologinis potraukis vėl pradėti vartoti opioidus („*craving*“). Iš anksto nenumačius tinkamo tolimesnio gydymo ir/ar reabilitacijos plano, nesant artimųjų palaikymo egzistuoja didelė tikimybė, jog pacientai netrukus gali atkristi į opioidų vartovimą nepriklausomai nuo detoksikacijos metodo, jo eigos ir sėkmės.

1.10. Naltreksono naudojimas opioidinės priklausomybės gydymui

Naltreksonas 1984 m. Amerikos maisto ir vaistų administracijos (*FDA*; angl. *U.S. Food and Drug Administration*) buvo registruotas kaip opioidų antagonistas, veikiantis per opioidinius μ receptorius. Blokados lygis priklauso nuo opioidų agonistų ir antagonistų santykio. Priklausomiems pacientams nuolat vartojant naltreksoną, heroinas įprastinėmis dozėmis nebesukelia įprastinės euforijos, todėl priklausomi asmenys nutraukia arba opioidų, arba naltreksono vartovimą [99]. Tolerancija opioidų antagonistams neišsivysto net po 2 metų nuolatinio naltreksono vartovimo [100]. Skiriant naltreksoną nuo opioidų priklausomiems asmenims, jis išstumia opioidų agonistus iš opioidinių receptorių, tuo sukeldamas staigią ir išreikštą abstinenciją, todėl prieš skiriant naltreksoną įprastinės detoksikacijos metu būtina ne mažesnė kaip 5-7 parų pertrauka po trumpo veikimo opioidų vartovimo ar 7-10 parų pertrauka po ilgo veikimo opioidų vartovimo. Antagonistų sukelta abstinencija pasireiškia intensyviai, bet trunka tik kelias valandas. Tyrimais nustatyta, kad abstinencijos skalių rodikliai buvo gerokai didesni placebo grupėje lyginant su grupe, kuriai buvo skirti opioidiniai antagonistai [74]. Įprastinė naltreksono dozė detoksikacijos metu yra 25 mg, ir jei abstinencijos klinika neparyškėja po 1 valandos skiriama dar viena 25 mg dozė. Esant nuskausminimo būtinybei naltreksoną vartojantiems pacientams tikslinga skirti nesteroidinius vaistus nuo uždegimo [14]. Vertinant opioidų antagonistų efektus nereikėtų apsiriboti vien jų opioidinius receptorius blokuojančiu poveikiu, užmirštant

jų įtaką receptorių moduliavimo procesui [101], kuris yra ypač svarbus atkuriant opioidinės abstinencijos sutrikdytą neurobiologinę homeostazę [102].

Atskira naltreksono naudojimo, skirto nuo opioidų priklausomų pacientų gydymui, sritis priklausomų nuo opioidų pacientų gydyme yra ilgalaikė palaikomoji terapija opioidų antagonistais. Anksčiau palaikomasis gydymas naltreksonu dažniausiai būdavo sėkmingas tai priklausomų pacientų daliai, kuri buvo stipriai motyvuota blaivybei (pvz.: turėjo darbą, nesuderinamą su opioidų vartojimu ir stengėsi jį išsaugoti). Nauji gydymo metodai, tokie kaip palaikomojo gydymo naltreksonu derinys su kognityvine elgesio terapija [103,104,105], injekuojamų ilgalaikio poveikio naltreksono formų taikymas [106] leidžia pasiekti tokį patį efektą, pacientams tęsiant gydymą ir nevartojant nelegalių opioidų, kaip ir vartojant opioidų agonistus [107]. Palaikomoji terapija naltreksonu tampa vis svarbesne alternatyva opioidinės priklausomybės gydymui.

Literatūroje aprašyti atvejai, kai nuo opioidų priklausomi pacientai atsitiktinai suvartojo opioidų antagonistus [108]. Po netyčinio 50 mg naltreksono suvartojimo palaikomojoje metadono programoje gydomas pacientas buvo hospitalizuotas į stacionarą. Po 47 valandų gilios sedacijos jis jautėsi pakankamai gerai ir neturėjo jokių spontaniškos ar pakartotinai indukuotos opioidinės abstinencijos simptomų [109], nepaisant fakto, kad tiek naltreksonas, kurio eliminacijos puslaikis yra 70 valandų [110], tiek metadonas dar buvo nustatyti paciento kraujyje. Net vartojant gerokai didesnes naltreksono dozes nei įprastai skiriamos opioidinės ar alkoholinės priklausomybės gydymui nebuvo stebėta jokių klinikinių kepenų pažeidimo simptomų ar lėtinių kepenų ligų paūmėjimo. Pastarąjį dešimtmetį naltreksonas sėkmingai naudojamas kepenų cirozės ar kitų sunkių kepenų ligų sukkelto ir išreikštos geltos lydimas nežulio gydymui [111]. Tyrimai rodo, kad naltreksonas gali būti saugiai naudojamas lėtinėmis kepenų ligomis sergančių pacientų gydymui [112].

1.11. Opioidinė detoksikacija skiriant mažas naltreksono dozes

Detoksikacijų gydymo schemas bei įvadinės naltreksono dozės labai įvairuoja. Literatūroje pateikiami vienkartinės 50 mg dozės skyrimo bei laipsniško didinimo, pradedant nuo 12,5 mg paros dozės, metodai [16]. Naltreksono indukcija taikant greitąją opioidinę detoksikaciją susijusi su subjektyviu ir objektyviu diskomfortu. Įprastinių metodų rekomenduojamos 12,5 ar 25 mg pradinės dozės neretai sukelia

išreikštą opioidinę abstinenciją net tinkamai paruoštiems pacientams. 25 mg ar didesnės pradinės naltreksono dozės skyrimas kartais gali sukelti vėmimą, viduriavimą ir delyrą [17]. Literatūroje nėra duomenų, kad mažesnės naltreksono dozės sukeltų minėtus simptomus.

Literatūroje aprašytas ir ypač mažų naltreksono dozių skyrimo būdas: metadono palaikomojoje programoje dalyvaujantys pacientai pradėję detoksikaciją gavo itin mažas naltreksono dozes (0,125-0,25 mg) ir tai nesukėlė jokių matomų opioidinės abstinencijos simptomų [41]. Keletą dienų naltreksono dozės buvo palaipsniui didinamos, kartu kiekvieną dieną palaipsniui mažinant metadono dozę. Pastebėta, jog gydymo metu ženkliai sumažėjo papildomų medikamentų poreikis, pacientai nejautė diskomforto, nepastebėta jokių komplikacijų ar incidentų. Visi pacientai per 6 stacionarinio detoksikacinio gydymo dienas sėkmingai baigė naltreksono indukciją, išrašymo iš ligoninės dieną jiems pradėtas palaikomojo gydymo naltreksonu etapas [113]. Opioidų antagonistai, vartojami itin mažomis dozėmis veikia panašiai kaip opioidiniai agonistai, sustiprindami analgetinį opioidų poveikį ir kartu mažindami opioidinės priklausomybės reiškinius [114]. Antinociceptinis itin mažų (3-10 µg/kg) opioidinio antagonisto naloksono dozių poveikis buvo aprašytas nagrinėjant uždegiminės hiperalgezijos modelį laboratorinėms žiurkėms [41]. Sustiprėjęs opioidų nuskausminantis efektas stebėtas ir skiriant itin mažas naltreksono dozes kartu su tolygiai mažėjančiomis opioidinių agonistų dozėmis ir palaipsniui visiškai nutraukiant jų vartojimą tradicinės detoksikacijos metu [115]. Ilgalaikis morfino skyrimas kartu su itin mažomis “analgetinėmis” naltreksono dozėmis (7-100 µg/d) akivaizdžiai sušvelnino ūminės naloksonu sukeltos opioidinės abstinencijos išraišką laboratorinėms pelėms [116]. Ilgalaikis itin mažų naltreksono dozių vartojimas gali sumažinti ar net panaikinti toleranciją opioidams ir grįžtamosios opioidinės stimuliacijos mechanizmą [117]. Nuo opioidų nepriklausomiems asmenims itin mažos opioidinių antagonistų dozės skiriamos kartu su morfinu ar kitais opioidiniais agonistais tam tikromis sąlygomis gali ne susilpninti, o priešingai – sustiprinti nuskausminamąjį pastarųjų poveikį [118]. Itin mažos opioidinių antagonistų dozės sumažina opioidų poreikį nuskausminimui po chirurginių pilvo operacijų [119]. Sinerginis naltreksono ir heroino poveikis, vertintas pagal įtaką miozei – labai specifiniam opioidinės abstinencijos ir priklausomybės rodikliui – priklausomiems nuo opioidų pacientams buvo stebėtas tik tada, kai buvo skiriama mažesnė nei 1 mg naltreksono dozė [120].

1.12. Greitosios ir ultragreitosios opioidinės detoksikacijos metodų palyginimas

Greitosios detoksikacijos, taikant opioidų antagonistus, procedūra nepanaikina visų opioidinės abstinencijos simptomų. Po procedūros dauguma pacientų kurį laiką dar jaučia įvairaus sunkumo abstinencijos reiškinius. Todėl, siekiant išvengti galimo atkryčio, dar prieš detoksikacijos pradžią būtina sudaryti podetoksikacinio gydymo planą, skiriant bazinį palaikomąjį gydymą bei numatant medikamentinę terapiją paūmėjimams kontroliuoti. Greitoji ir ultragreitoji detoksikacija, kaip bet kurie kiti metodai, turi ir neigiamų aspektų. Didžiausi jų – ultragreitosios detoksikacijos metu taikoma bendroji nejautra ir opioidų antagonistų vartojimas paprastą procedūrą padaro sudėtingesne, potencialiai padidindami galimų komplikacijų dažnį, bei brangesne, nes padidėja skiriamo gydymo sąnaudos. Nors ultragreitosios detoksikacijos procedūra turėtų visiškai užbaigti opioidinę abstinenciją, tačiau kai kurie jos simptomai išlieka keletą dienų ar net savaitių žmonėms [28] ir laboratorinėms žiurkėms [121]. Tuo tarpu greitoji opioidinė detoksikacija su sedacija išskiriama kaip potencialiai pigesnė ir mažesniu rizikos laipsniu pasižyminti procedūra, keliant hipotezę, jog ateityje būtų galima suspenduoti ultragreitosios opioidinės detoksikacijos taikymą klinikinėje praktikoje [57]. 2010 m. įrodymais pagrįstame *Cochrane* apžvalginiam straipsnyje *Gowing L.* ir bendraautoriai teigia, jog gili sedacija, palyginti su lengva (sąmoninga) sedacija, neturi jokių pastebimų privilegijų, o bendroji nejautra, taikoma procedūros metu, tik sukelia daugiau gyvybei grėsmingų situacijų, kurių rizika neatsveria naudos [122]. Literatūroje minimi ne mažiau kaip 12 su opioidine detoksikacija taikant bendrąją nejautrą susijusių mirties atvejų per pirmąsias 72 valandas po procedūros, daugiausiai dėl plaučių edemos [123]. Aprašytos ir kitos su ultragreitoja opioidine detoksikacija susijusios gyvybei grėsmingos būklės, nepageidaujamos reakcijos, tokios kaip suicidiniai bandymai, ūminis kvėpavimo, inkstų funkcijos nepakankamumas, vėmimas, skydinės liaukos hormonų supresija, hemodinamikos pokyčiai [124]. Tačiau šios procedūros, jas derinant kartu su detaliu pacientų įvertinimu ir atranka prieš nusprendžiant taikyti metodą, kvalifikuotas medicinos personalas bei nuolatinė priežiūra ir slauga leidžia nelaimingų atsitikimų riziką sumažinti iki minimumo. Taip pat nors opioidų antagonistų ir bendrosios nejautos taikymas opioidinei detoksikacijai padidina jos kainą, dėl sutrumpėjusios hospitalizacijos trukmės kainos ir efektyvumo santykis gali būti geresnis nei taikant įprastinę detoksikaciją. Užtikrinant saugumą,

detoksikacijos procedūrą bendrosios nejautros sąlygomis rekomenduojama atlikti tik tiems asmenims, kurių rizikos įvertinimas pagal Amerikos anesteziologų draugijos (*ASA*; angl. *American Society of Anesthesiologists*) klasifikaciją yra ne didesnis nei II klasė.

1.13. Kiti opioidinės detoksikacijos metu vertinami parametrai

Tyrimo metu buvo vertinami ir netiesiogiai streso išraišką apibūdinantys biocheminiai rodikliai – kepenų fermentai, gliukozės ir C reaktyvusis baltymas (toliau – CRB) koncentracijos kraujyje. Mažiausiai vienas randomizuotas kontroliuojamas tyrimas nurodo, kad alanino aminotransferazė (toliau – ALT) ir aspartato aminotransferazė (toliau – AST) koncentracijos padidėja pacientams, vartojantiems didesnes buprenorfino dozes [16]. Stresine hiperglikemija vadinamas laikinas gliukozės koncentracijos kraujyje padidėjimas, praeinantis savaime po to, kai išnyksta jį sukėlusio ūminio priežastis. Stresinę hiperglikemiją sąlygojantys uždegiminiai mechanizmai yra gerokai stipresni nei sąlygojantys įprastinę hiperglikemiją cukrinio diabeto atveju. Hiperglikemijos vystymuisi turi įtakos kompleksinė katecholaminų, augimo hormono, kortizolio ir citokinų sąveika [125]. Gliukozės išsiskyrimas iš kepenų dėl gliukoneogenezės yra svarbiausias stresinės hiperglikemijos veiksnys [126]. Pagrindinis gliukoneogenezės mediatorius yra gliukagonas, bet tam tikros įtakos gali turėti ir adrenalinas bei kortizolis [127]. Adrenalinas nebuvo sekamas tyrimo metu, bet galima tikėtis, kad išmatuota kortizolio koncentracija koreliavo su gliukozės koncentracija.

CRB yra ūminės fazės baltymas, kurio koncentracija kraujyje staiga padidėja kaip atsakas į infekciją, traumą, išemiją, nudegimus ar kitas uždegimines būkles [128]. Jis sintezuojamas kepenyse kaip atsakas į uždegiminių citokinų poveikį [129]. CRB koncentracija populiacijoje svyruoja tarp 0,1 ir 10 mg/l, ji nežymiai didėja su amžiumi, didėjant kūno masei ir yra truputį aukštesnė moterims ir rūkantiems asmenims [130]. Padidėjusi CRB koncentracija yra svarus aktyvaus audinių pažeidimo įrodymas [131], būdingas ne tik infekcijoms, bet ir lėtiniam uždegiminiams procesams ar pažeidimams [132]. CRB koncentracija greitai normalizuojasi, pašalinus jos padidėjimą sukėlusią priežastį [133]. Keletas tyrimų nustatė ryšį tarp ūminio streso ir CRB koncentracijos padidėjimo [134,135,136]. Vertinant lėtinio streso įtaką CRB, gauti prieštaringi rezultatai – keli tyrimai nustatė ryšį tarp lėtinio streso ir CRB koncentracijos

padidėjimo [137,138], o kiti tokios koreliacijos negavo [139,140,141,142]. Nuo opioidų priklausomiems asmenims stebimas CRB koncentracijos padidėjimas, lyginant su nevartojančiais asmenimis, su amžiumi šis skirtumas ryškėja [143,144].

Įvertinus literatūros apžvalgą akivaizdu, kad nepakanka tyrimų, nagrinėjančių greitosios opioidinės detoksikacijos sukeltą stresinį atsaką. Opioidinės detoksikacijos metodų gausa gali būti paaiškinama ne tik nedideliu jų efektyvumu, bet ir mokslinių tyrimų, nagrinėjančių biocheminius pokyčius opioidinės abstinencijos metu stoka. Naltreksono indukcija išlieka daugiausiai baimės ir diskomforto sukeliančiu opioidinės detoksikacijos etapu. Efektyvaus, saugaus, mokslškai pagrįsto ir nesudėtingo opioidinės detoksikacijos metodo paieškos kartu su autoriaus praktine patirtimi detoksikacijų srityje paskatino atlikti šį tyrimą.

2. Tiriamieji ir tyrimo metodika

2.1. Tiriamieji ir jų atranka

Tyrimo protokolas buvo patvirtintas Lietuvos bioetikos komitete (Nr. 158200-01-443-124) ir registruotas JAV Nacionalinės medicinos bibliotekos prie Nacionalinių sveikatos institutų (angl. *National Library of Medicine at the National Institutes of Health*) internetinėje svetainėje *ClinicalTrials.gov* (identifikavimo Nr.: NCT02362256). Tyrimas vykdytas Respublikinės Vilniaus universitetinės ligoninės Toksikologijos centre nuo 2013 m. rugpjūčio iki 2014 m. rugsėjo mėnesio. Tyrimui pasirinktas dvigubai aklas, atsitiktinių imčių perspektyvusis metodas. Tyrime dalyvavo nuo opioidų priklausomi pacientai, motyvuoti ilgalaikiam kompleksiniam opioidinės priklausomybės gydymui ir visiškai abstinencijai. Informacija apie tyrimą buvo platinama per Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Toksikologijos centrą, Lietuvos priklausomųjų asociaciją ir priklausomybių ligų reabilitacijos centrą „Nugalėtojų akademija“. Į stacionarą atvykusiam pacientui buvo siūloma dalyvauti tyrime, jis buvo supažindinamas su tyrimo protokolu, tikslais ir eiga, aiškiai ir suprantamai buvo atsakoma į visus paciento užduotus klausimus. Pacientui sutikus dalyvauti tyrime, jis buvo įvertinamas pagal įtraukimo ir neįtraukimo į tyrimą kriterijus. Įtraukimo kriterijus atitinkantis ir sutinkantis dalyvauti tyrime pacientas įsipareigojo laikytis tyrimo protokole numatyto gydymo iki hospitalizacijos, nurodytu laiku atvykti į stacionarą, dalyvauti visose apklausose ir b8tinuose tyrimuose viso hospitalizavimo metu. Paskyrus hospitalizacijos laiką, pacientas privalėjo 12 valandų iki hospitalizacijos nenaudoti jokių opioidų agonistų bei jokių kitų PAM. Reikia pažymėti, kad literatūroje neretai aprašomos problemos, kylančios vykdant placebo kontroliuojamus tyrimus su priklausomais pacientais. Šie asmenys sunkiai bendrauja su personalu, vengia laikytis suderintos tvarkos, keičia savo nuostatas gydymo atžvilgiu, sunkiai priima pačią placebo taikymo idėją [145]. Tokie tyrimai pasižymi aukštais atkritimo rodikliais [73].

2.1.1. Įtraukimo į tyrimą kriterijai

- Opioidinė priklausomybė, nustatyta remiantis TLK-10-AM kriterijais (F11.2);
- Tik heroino vartojimas, nevartojant jokių kitų opioidų;
- Pilnametis/-ė (sulaukęs (-usi) 18 metų iki hospitalizacijos);

- Ne mažesnė kaip vienerių metų opioidinės priklausomybės trukmė (diagnozė gali būti nustatyta retrospektyviai);
- Tiriamojo galėjimas sąmoningai ir informuotai pasirašyti sutikimą tyrimui;
- Raštiškas tiriamojo sutikimas dalyvauti tyrime.

2.1.2. Neįtraukimo į tyrimą kriterijai

- Polivalentinė priklausomybė (nuo dviejų ar daugiau PAM; epizodinis kitų PAM vartojimas nėra atmetimo kriterijus);
- Nėštumas ar maitinimas krūtimi;
- Sunki somatinė patologija:
 - širdies ligos, nustatytos anamnezėje ar tyrimo metu,
 - ūminė ar lėtinė inkstų patologija,
 - dekompensuota kepenų patologija – bet kokios kilmės gelta, ascitas, hepatinė encefalopatija,
 - infekcinės opioidinės priklausomybės komplikacijos – pneumonija, flegmonos, abscesai, tromboflebitai, sepsis,
 - mitybos sutrikimas (*Nutritional risk screening 2002* vertinimas ≥ 3),
 - cukrinis diabetas;
- Nors viena psichozė anamnezėje;
- Sutrikusi paciento sąmonė (Glazgow komų skalė < 15 balų);
- Neseniai įvykusi (iki 30 dienų) chirurginė pilvo intervencija;
- Nors vienas teigiamas PAM testas gydymo eigoje (išskyrus opiatų iki III paros ir benzodiazepinus viso gydymo eigoje);
- Atsisakymas dalyvauti tyrime bet kuriame gydymo etape.

2.1.3. Tiriamųjų grupių sudarymas

Atsitiktinių imčių būdu tiriamieji buvo suskirstyti į dvi lygias grupes po 30 asmenų – kontrolinę ir tiriamąją. Pirmąją ir antrąją parą abi grupės gavo identišką gydymą. Trečiąją parą kontrolinės grupės tiriamiesiems pradėta naltreksono indukcija, skiriant įprastinę 12,5 mg pradinę dozę, o tiriamosios grupės tiriamiesiems trečiąją parą naltreksono indukcija pradėta nuo itin mažos 50 µg dozės palaipsniui ją didinant iki suminės 12,5 mg dozės pagal schemą. Po naltreksono indukcijos visi tiriamieji gavo

identiška abstinencijos simptomus koreguojantį gydymą, priklausomai nuo individualios abstinencijos išraiškos.

2.2. Tyrimo eiga ir stebėseną

2.2.1. Pirminė konsultacija

Trukmė – 1 valanda. Pacientui, kuris kreipėsi norėdamas nutraukti opioidų vartojimą ir atlikti detoksikaciją, buvo pasiūloma dalyvauti tyrime, jis supažindintas su tyrimo esme ir eiga. Jei pacientas sutikdavo dalyvauti, jo tinkamumas tyrimui buvo įvertinamas remiantis įtraukimo ir neįtraukimo kriterijais. Kriterijus atitinkantis pacientas pasirašydavo raštišką sutikimą dalyvauti tyrime ir jam būdavo paskiriamas atvykimo detoksikacijai laikas. Pacientas įsipareigodavo 12 valandų iki hospitalizacijos nenaudoti opioidų agonistų bei ne mažiau kaip savaitę nenaudoti jokių kitų PAM.

2.2.2. Būklės įvertinimas atvykus

Trukmė – 1 valanda. Tiriamasis atvykdavo į ligoninę iki 8⁰⁰ valandos ryte, ne mažiau kaip 12 valandų iki hospitalizacijos nenaudojęs jokių opioidų agonistų. Kitų PAM nevertinimas būdavo patvirtinamas atliekant standartinius kokybinius šlapimo testus dešimčiai dažniausiai Lietuvoje vartojamų PAM – kanapėms, amfetaminams, metamfetaminui, tricikliams antidepresantams, kokainui, MDMA (*ecstasy*), metadonui, barbitūratams, opiatams ir benzodiazepinams nustatyti. Tiriamasis, kurio šlapime nustatyta bet kuri iš išvardytų PAM išskyrus opiatų, tyrime dalyvauti negalėjo.

2.2.3. Opioidinės abstinencijos korekcija

Trukmė – 48 valandos. Tiriamosios ir kontrolinės grupės tiriamiesiems pirmąją ir antrąją parą buvo skiriami įprastiniai greitosios opioidinės detoksikacijos medikamentai – klonidinas, lorazepamas ir haloperidolis – fiksuotomis dozėmis (1 lentelė), infuzinė terapija kristaloidų tirpalais 1000 ml per parą.

1 lentelė. Medikamentų skyrimo schema pirmąją ir antrąją parą

Diena	I				II			
Valanda	8	12	16	20	8	12	16	20
CLO (µg)	150	150	150	150	150	150	150	150
LOR (mg)	5	5	5	5	5	5	5	5
HAL (mg)	5	pr	pr	pr	5	pr	pr	pr

CLO - klonidinas; LOR – lorazepamas, HAL – haloperidolis, pr – pagal reikalą

Opioidinės abstinencijos išraiška buvo vertinama ir koreguojama pagal standartizuotas subjektyvią (*SOWS*; angl. *Subjective opioid withdrawal scale*) ir objektyvią (*OOWS*; angl. *Objective opioid withdrawal scale*) abstinencijos įvertinimo skales [37]. Abi šios skalės buvo paruoštos vartoti su trumpais intervalais. Viršijant nustatytus ribinius vertinimo dydžius (15 balų pagal *SOWS* ar 5 balus pagal *OOWS*), buvo skiriama papildoma 150 µg klonidino ir 5 mg lorazepamo dozė, jei nebuvo kontraindikacijų ($\dot{S}SD \leq 50$ k/min, $AKS \leq 90/60$ mm Hg). Haloperidolis papildomai būdavo skiriamas tik intervencijos reikalaujančiam stipriam sujaudinimui slopinti. Jokie kiti centrinę nervų sistemą veikiantys medikamentai šiame etape tiriamiesiems nebuvo skiriami. Neskirti gliukozės tirpalai, galintys turėti įtakos gliukozės koncentracijos tyrimų kraujyje rezultatams.

2.2.4. Pakartotinis būklės įvertinimas

Trukmė – 1 valanda. Siekiant išvengti sunkių komplikacijų, trečiosios paros ryte prieš opioidų antagonisto naltreksono indukciją tiramiesiems būdavo pakartotinai atliekamas standartinis šlapimo testas dešimčiai dažniausiai Lietuvoje vartojamų PAM – kanapėms, amfetaminams, metamfetaminui, tricikliams antidepresantams, kokainui, MDMA (*ecstasy*), metadonui, barbitūratams, opiatams ir benzodiazepinams nustatyti. Tiriamasis, kurio šlapime buvo nustatyta bet kuri iš išvardytų PAM (išskyrus opiatų ir benzodiazepinų, naudojamų gydyme), toliau tyrime dalyvauti nebegalėjo.

2.2.5. Naltreksono indukcija

Trukmė – 4,5 - 6 valandos. Atsitiktinių imčių būdu tiriamuosius paskirsčius į tiriamąją ir kontrolinę grupes trečiąją parą 9 valandą kontrolinės grupės tiriamieji gavo įprastinę

12,5 mg pradinę naltreksono indukcijos dozę, o tiriamosios grupės tiriamiesiems naltreksonas buvo skirtas pagal schemą (2 lentelė).

2 lentelė. Naltreksono indukcijos schema

Laikas (val)	9 ⁰⁰	9 ³⁰	10 ⁰⁰	10 ³⁰	11 ⁰⁰	11 ³⁰	12 ⁰⁰	12 ³⁰	13 ⁰⁰	13 ³⁰
TG (µg)	50	50	100	100	200	400	800	1600	3200	6000
KG (µg)	12500	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TG - tiriamoji grupė; KG – kontrolinė grupė

Tirpalų rinkinius naltreksono indukcijai ruošė tyrime nedalyvaujanti UAB „Universiteto vaistinė“, turinti “Geros gamybos praktikos vadovo” (GMP) sertifikatą. Tik vaistinės personalas žinojo, kuriame rinkinyje yra palaiptis didėjančios naltreksono dozės, o kuriame – įprastinė pradinė 12,5 mg naltreksono dozė ir po to skiriamas placebo (fiziologinis tirpalas). Vaistinės darbuotojai pildė žurnalą, kuriame sukaupti duomenys apie kiekvienos tirpalų rinkinių serijos priklausymą kontrolinei ar tiriamajai grupei. Ši informacija nebuvo žinoma nei tyrime dalyvavusiam personalui, nei tiriamiesiems. Žurnalas tyrėjui buvo perduotas tik užbaigus tyrimą. Jei abstinencijos skalių rodikliai būdavo didesni nei 15 balų pagal SOWS ar 5 balai pagal OOWS, tiriamajam papildomai buvo skiriama 150 µg klonidino ir 5 mg lorazepamo p/o kas 1 valandą, kol jie sumažėdavo iki rekomenduojamų dydžių, tada indukcija būdavo tęsiama.

2.2.6. Indukuotos opioidinės abstinencijos korekcija

Trukmė 18-19,5 valandos. Baigus naltreksono indukciją, jei abstinencijos skalių reikšmės būdavo didesnės nei 15 balų pagal SOWS ar 5 balai pagal OOWS, tiriamajam papildomai buvo skiriama 150 µg klonidino ir 5 mg lorazepamo p/o kas 1 valandą, kol skalių reikšmės sumažėdavo iki reikiamų. Esant stipriam sujaudinimui, papildomai būdavo skiriama 5 mg haloperidolio. Jei abstinencijos išraiška neviršydavo rekomenduojamų rodiklių, medikamentinis gydymas nebuvo skiriamas (3 lentelė).

3 lentelė. Medikamentų skyrimo schema trečiąją ir ketvirtąją parą

Diena	III				IV			
Valanda	8	12	16	20	8	12	16	20
CLO (µg)	150	150	pr	pr	pr	pr	pr	pr
LOR (mg)	5	5	pr	pr	pr	pr	pr	pr
HAL (mg)	5	pr	pr	pr	-	-	-	-

CLO - klonidinas; LOR – lorazepamas, HAL – haloperidolis, pr – pagal reikalą

2.2.7. Išrašymas ambulatoriniam gydymui

Ketvirtąją parą 12⁰⁰ valandą tiriamajai ir kontrolinei grupėms skiriama 25 mg naltreksono p/o. Tais retais atvejais, jei opioidinės abstinencijos klinika neregresuodavo (SOWS nesumažėdavo ≤ 5 , o OOWS ≤ 3), penktąją parą tiriamasis būdavo stebimas stacionare, tačiau joks medikamentinis gydymas nebūdavo skiriamas, o 12⁰⁰ valandą gaudavo 50 mg naltreksono p/o. Abstinencijai sumažėjus iki minėtų dydžių, tiriamasis būdavo išrašomas iš stacionaro ambulatoriniam gydymui, jam rekomendavus tolimesnį kompleksinį priklausomybės gydymą specializuotose gydymo įstaigose.

2.3. Vertinti rodikliai ir atlikti tyrimai

2.3.1. Demografiniai ir epidemiologiniai duomenys

- Lytis;
- Amžius;
- Kūno masės indeksas;
- Priklausomybė opioidams (metai);
- Ankstesnės detoksikacijos (kartai);
- Hepatitas B;
- Hepatitas C;
- ŽIV.

2.3.2. Gyvybinės funkcijos

- Neinvazinis kraujo spaudimas (sistolinis, diastolinis);
- Širdies susitraukimų dažnis;
- Kvėpavimo dažnis;

- Virškinimo trakto reakcijos (viduriavimas) – tik kokybiškai.

2.3.3. Instrumentiniai tyrimai

- EKG;
- Širdies ultragarsinis tyrimas;
- Krūtinės rentgenologinis tyrimas (tik po centrinės venos kateterizavimo).

2.3.4. Kiti vertinti rodikliai

- Standartinis kokybinis šlapimo testas dešimčiai dažniausiai Lietuvoje vartojamų PAM – kanapėms, amfetaminams, metamfetaminui, tricikliams antidepresantams, kokainui, MDMA (*ecstasy*), metadonui, barbitūratams, opiatams ir benzodiazepinams nustatyti (privalomai buvo atliekamas atvykus, trečiosios paros ryte ir pasirinktinai bet kuriame gydymo etape, esant savavališko PAM vartojimo įtarimui);
- Subjektyvūs opioidinės abstinencijos simptomai (pagal SOWS skalę) ;
- Objektyvūs opioidinės abstinencijos simptomai (pagal OOWS skalę).

2.3.5. Biocheminiai ir klinikiniai tyrimai

- Kortizolio, adrenokortikotropinio hormono, GSH ir GST tyrimai: trečiąją parą 1 valandą prieš antagonistų indukciją (8⁰⁰), praėjus 1 valandai (10⁰⁰) ir 5 valandoms (14⁰⁰) nuo antagonistų indukcijos pradžios ir ketvirtosios paros ryte (8⁰⁰), praėjus 23 valandoms nuo naltreksono indukcijos pradžios;
- Kepenų fermentai – AST ir ALT: antrąją, trečiąją ir ketvirtąją parą;
- Bendras kraujo tyrimas – Hb, Ht, Leu, PLT, MCV: antrąją, trečiąją ir ketvirtąją parą (8⁰⁰);
- Gliukozės koncentracijos kraujyje tyrimas: pirmąją parą 16⁰⁰ valandą, antrąją, trečiąją ir ketvirtąją parą – 8⁰⁰ ir 16⁰⁰ valandą;
- CRB: antrąją, trečiąją ir ketvirtąją parą (8⁰⁰);
- K, Na, Cl, Mg: antrąją, trečiąją ir ketvirtąją parą (8⁰⁰).

2.4. Tyrimo metodai

Siekiant patikimai įvertinti tiriamųjų būklę buvo naudojami standartizuoti, jautrūs ir specifiški metodai. Visos komplikacijos buvo fiksuojamos tyrimo protokole.

2.4.1. Arterinio kraujospūdžio ir širdies susitraukimo dažnio vertinimas

Arterinis kraujospūdis (toliau – AKS) ir širdies susitraukimo dažnis (toliau – ŠSD) buvo matuojami portatyviniu automatiniu kraujospūdžio matavimo aparatu *Microlife BP 100*.

2.4.2. Klinikinių ir biocheminių tyrimų atlikimas

Klinikiniai ir biocheminiai tyrimai buvo atliekami VšĮ Respublikinės Vilniaus universitetinės ligoninės laboratorijoje, turinčioje LST EN ISO 9001:2008 atitikties sertifikatą. Šioje laboratorijoje biocheminiai rodikliai buvo ištirti biocheminiais analizatoriais *ILAB ARIES* ir *Uni Cel DxC 600 PRO SYNCHRON*: AST ir ALT – fotometriniu *Tris buffer be P5P* metodu, K, Na, Cl – jonų selektyvių elektrodų (*ISE*) tiesioginiu metodu, Mg – fermentiniu–fotometriniu metodu, CRB – imunoturbidimetriniu metodu. Gliukozės koncentracija buvo nustatoma *BIOSEN S line* gliukozės analizatoriumi potenciometriniu metodu. HB_sAg ir Anti-HCV buvo nustatinėjami *MINI VIDAS* imunologiniu analizatoriumi imunofermentiniu fluorescentiniu metodu. ŽIV buvo nustatomas Nacionalinės visuomenės sveikatos priežiūros laboratorijoje. Hematologiniu analizatoriumi *Sysmex XT 4000i DC* detekcijos metodu su hidrodinaminiu fokusavimu buvo matuojami Ht ir PLT; becianidiniu SLS metodu buvo nustatoma Hb koncentracija; fluorescencinės tėkmės citometrija buvo naudojama nustatant Leu. PAM šlapime buvo nustatomos naudojant „Testą 10 narkotinių medžiagų nustatyti“ *Ameritek USA, Inc*.

2.4.3. Kortizolio ir adrenokortikotropinio hormono koncentracijų nustatymas

Kortizolio ir AKTH koncentracija buvo nustatoma Nacionalinės visuomenės sveikatos priežiūros laboratorijos serologinių tyrimų poskyryje, mėginių logistika buvo užtikrinama laikantis raštiškų laboratorijos rekomendacijų.

2.4.4. Redukuoto gliutatio ir gliutatio S-transferazės koncentracijų nustatymas

GST ir GSH koncentracija buvo nustatomos Nacionalinio vėžio instituto Kancerogenezės ir navikų patofiziologijos laboratorijoje. Kraujas GST ir GSH tyrimui buvo imamas trečiąją parą 1 valandą prieš antagonistų indukciją 8⁰⁰ valandą ryte, praėjus 1 valandai (10⁰⁰) ir 5 valandoms (14⁰⁰) nuo antagonistų indukcijos pradžios ir ketvirtosios dienos ryte 8⁰⁰, praėjus 23 valandoms nuo naltreksono indukcijos pradžios. Ruošiamas tyrimams kraujas buvo centrifuguojamas 3000 aps./min. greičiu 30 minučių. Kraujo serumas iki tyrimo buvo laikomas mikromėgintuvėlyje –70°C temperatūroje. Serumo GSH ir GST kiekiai buvo nustatyti *ELISA* metodu, atitinkamai (*USCH Life Science Inc., Cloud-Clone Corp., JAV*) ir (*CUSABIO, BIOTECH, Kinija*) pagal gamintojo instrukcijas.

2.4.4.1. Gliutatio S-transferazės koncentracijos nustatymas

Visi rinkinyje naudoti reagentai prieš naudojimą buvo atšildomi iki kambario temperatūros. Rinkinį sudarė mikroplokštelė su šulinėliais, padengtais monokloniniais antikūnais, specifiniais žmogaus GST bei standartiniai ir kontroliniai mėginiai, kurie prieš tyrimą buvo atskiedžiami buferiniu tirpalu iki nurodytos koncentracijos. Į mikroplokštelės šulinėlius buvo įpilama po 100 µl inkubacinio buferinio tirpalo, vėliau – po 100 µl standartinių (žinomos GST koncentracijos) ir tiriamųjų mėginių. Uždengiama plėvele ir inkubuojama 2 valandas 37°C temperatūroje. Po inkubacijos skystis iš šulinėlių buvo nupilamas. Į kiekvieną šulinėlį buvo įpilama po 100 µl Biotin-antikūno darbinio tirpalo ir inkubuojama 1 valandą 37°C temperatūroje. Po inkubacijos skystis iš šulinėlių buvo nupilamas, plokštelė plaunama 3 kartus buferiniu plovimo tirpalu. Paskui į kiekvieną šulinėlį buvo įpilama po 100 µl *HRP-avidin* darbinio tirpalo, uždengiama nauja plėvele ir inkubuojama 1 valandą 37°C temperatūroje. Po inkubacijos skystis iš šulinėlių buvo nupilamas, plokštelė plaunama 5 kartus buferiniu tirpalu. Paskui į kiekvieną šulinėlį buvo įpilama po 90 µl tetrametilbenzidino (TMB) substratinio tirpalo. Inkubuota tamsoje 10–30 minučių 37°C temperatūroje. Reakcija buvo sustabdoma į šulinėlius įpylus po 50 µl *Stop* buferinio tirpalo. Optinis tankis ir GSTpi koncentracija matuota kiekviename šulinėlyje mikroplokštelių skaitytuvu (*Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co, Kinija*) esant 450 nm bangos ilgiui.

2.4.4.2. Redukuoto gliutatio koncentracijos nustatymas

Visi reagentai prieš naudojimą buvo atšildomi iki kambario temperatūros. Rinkinį sudarė mikroplokštelė su šulinėliais, padengta monokloniniais antikūnais, specifiniais žmogaus GSH bei standartiniai ir kontroliniai mėginiai, kurie prieš tyrimą buvo atskiedžiami buferiniu tirpalu iki nurodytos koncentracijos. Į mikroplokštelės šulinėlius buvo įpilama po 50 µl standartinių (žinomos GSH koncentracijos) ir tiriamųjų mėginių bei po 50 µl skiedimo reagento A. Plokštelė buvo supurtoma mikroplokštelių purtykle, uždengiama plėvele ir inkubuojama 1 valandą 37°C temperatūroje. Po inkubacijos skystis iš šulinėlių buvo nupilamas, plokštelė plaunama 3 kartus plovimo buferiu autoplovykle. Į kiekvieną šulinėlį buvo įpilama po 100 µl skiedimo reagento B. Inkubuojama 30 minučių 37°C temperatūroje. Po inkubacijos skystis iš šulinėlių buvo nupilamas, plokštelė plaunama 5 kartus plovimo buferiu. Po to į šulinėlius buvo pilama po 90 µl substrato tirpalo ir inkubuojama 15–25 minučių tamsoje. Reakcija buvo stabdoma į kiekvieną šulinėlį įpilant po 50 µl *Stop* buferinio tirpalo. Plokštelė atsargiai supurtoma ir nedelsiant matuojamas optinis tankis ir GSH koncentracija kiekviename šulinėlyje mikroplokštelių skaitytuvu (*Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co*, Kinija) esant 450 nm bangos ilgiui.

2.4.5. Subjektyvios ir objektyvios opioidinės abstinencijos skalių vertinimas

SOWS ir OOWS skales pildė ir vertino Toksikologijos centro personalas, apmokytas naudotis šiomis skalėmis ir turintis jų naudojimo patirtį.

2.5. Statistinė analizė

Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant atvirojo kodo programą R, versiją 3.2.2.

Vertinant kiekybinius rodiklius buvo apskaičiuojamas aritmetinis vidurkis (\bar{x}) ir mediana (Md). Vidurkis yra tam tikro reiškinio vidutinė stebėjimų reikšmė, kuri apskaičiuojamas sudėjus visas reikšmes ir padalijus iš jų skaičiaus: $\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n x_j$.

Mediana – tai skaičius, perskiriantis variacinę eilutę į dvi maždaug lygias dalis. Kaip ir mediana, aritmetinis vidurkis charakterizuoja duomenų centrą, tačiau jis jautrus išskirtims. Išskirtis – tai tokia duomenų aibės reikšmė, kuri yra nenatūraliai didesnė ar mažesnė už kitas reikšmes. Kai duomenų aibėje yra išskirčių, skaičiuojama mediana.

Taip pat buvo skaičiuojamas dydis, nusakantis atsitiktinio dydžio įgyjamų reikšmių sklaidą apie vidurkį, t. y. standartinis nuokrypis (s). Jis apskaičiuojamas pagal formulę:

$$s = \sqrt{1/(n-1) \sum_{j=1}^n (x_j - \bar{x})^2}$$

Dviejų priklausomų imčių palyginimui buvo taikomas Vilkoksono, o nepriklausomų imčių – Mano-Vitnio-Vilkoksono rangų sumų kriterijus. Trijų priklausomų imčių palyginimui buvo taikytas Frydmano, o nepriklausomų imčių palyginimui Kruskalo-Voliso kriterijus.

Homogeniškumo hipotezėms tikrinti buvo taikomas tikslusis Fišerio χ^2 kriterijus.

Dviejų dydžių tiesinės priklausomybės įvertinimui buvo skaičiuojami Pirsono (r_p) bei Spirmeno (r_s) koreliacijos koeficientai, atsižvelgiant į duomenų normalumo prielaidą.

Tarkime, jog kintamųjų poros (X, Y) stebėjimai yra poros $(x_i, y_i), \dots, (x_n, y_n)$. Pirsono koreliacijos koeficientas apskaičiuojamas pagal formulę: $r = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{(n-1) \cdot s_x \cdot s_y}$, čia

x_i, y_i – abiejų kintamųjų imties reikšmės, \bar{x}, \bar{y} – šių kintamųjų imties vidurkiai, s_x, s_y – kintamųjų standartiniai nuokrypiai, n – imties variantų (kintamųjų reikšmių porų) skaičius. Spirmeno koreliacijos koeficientą skaičiuojame, kai duomenys netenkina normalumo prielaidos arba duomenų mažai (< 20 stebėjimų). Iš pradžių duomenys ranguojami. Po rangavimo duomenis sudaro poros $(R_{x1}, R_{y1}), \dots, (R_{xn}, R_{yn})$.

Spirmeno koreliacijos koeficientas apskaičiuojamas pagal formulę [Chok, 2010]:

$$r_s = \frac{\sum_{i=1}^n \left(R_{xi} - \frac{n+1}{2} \right) \left(R_{yi} - \frac{n+1}{2} \right)}{\sqrt{\sum_{i=1}^n \left(R_{xi} - \frac{n+1}{2} \right)^2} \sqrt{\sum_{i=1}^n \left(R_{yi} - \frac{n+1}{2} \right)^2}}$$

čia R_{xi} yra x_i rangas, o $R_{yi} - y_i$ rangas. Tarp kintamųjų priklausomybė yra stipresnė, kai koeficientas absoliučioju didumu yra didesnis. Teigiamas koreliacijos koeficientas rodo tiesioginę kintamųjų priklausomybę (didesnes X reikšmes atitinka didesnės Y reikšmės), neigiamas – atvirkštinę (didesnes X reikšmes atitinka mažesnės Y reikšmės) (Čekanavičius, Murauskas; 2008).

Skirtumai laikyti statistiškai reikšmingais, kai reikšmingumo lygmuo $\alpha < 0,05$. Tyrimo imties dydžiui nustatyti naudota EpiTools (EpiTools epidemiological calculators. www.epitools.ausvet.com.au) bei GPower 3.1 programos. Kriterijaus reikšmingumo

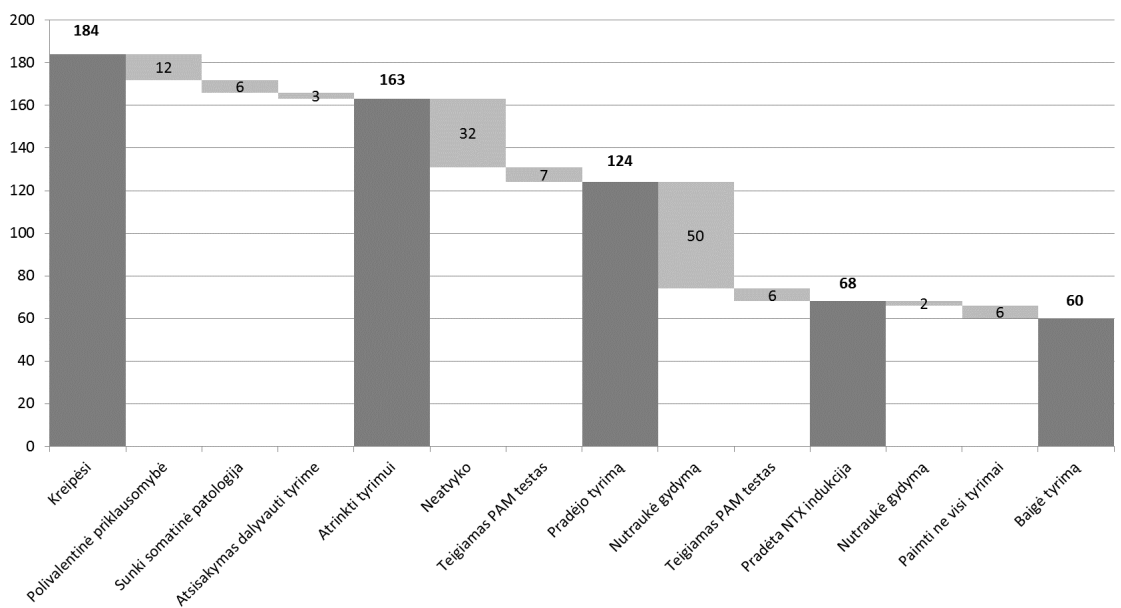
lygmuo pasirinktas $\alpha=0,05$. Atsižvelgta į tai, kad kriterijaus galia būtų ne mažesnė nei 0,8. Pasirinktas imčių dydis atitinka reikalavimus.

Darbe p-reikšmė, mažesnė nei 0,05 pažymėta *paryškintu pasviruoju šriftu*. Paveiksluose žalia spalva žymima tiriamoji grupė, o mėlyna – kontrolinė grupė.

3. Rezultatai

Iš 184 asmenų, kurie nuo 2013 m. rugpjūčio iki 2014 m. rugsėjo mėnesio kreipėsi į Respublikinės Vilniaus universitetinės ligoninės Toksikologijos centrą norėdami atlikti opioidinę detoksikaciją į tyrimą buvo įtraukti 163 asmenys. Likę į tyrimą nebuvo įtraukti dėl polivalentinės priklausomybės (n=12), sunkios somatinės patologijos (n=6), atsisakymo dalyvauti tyrime (n=3). Visiems neįtrauktiems į tyrimą asmenims buvo pasiūlyta alternatyvi opioidinės detoksikacijos galimybė toksikologijos centre ar kitose asmens sveikatos priežiūros įstaigose. Iš 163 į tyrimą įtrauktų pacientų tyrimą pradėjo 124, nes 32 neatvyko paskirtu laiku, o 7 buvo nustatytas teigiamas testas nors vienai iš dešimties dažniausiai Lietuvoje vartojamų PAM, išskyrus opiatus. Tyrimo eigoje iš 124 tyrimą pradėjusių tiriamųjų naltreksono indukcija buvo pradėta 68, nes 50 iš tyrimo iškrito, nes atsisakė tolimesnio gydymo per pirmąją ar antrąją parą, o 6 buvo nustatytas teigiamas testas nors vienai iš dešimties dažniausiai Lietuvoje vartojamų PAM (išskyrus benzodiazepinus) prieš pradedant naltreksono indukciją trečiąją parą. Iš tyrimo iškritę tiriamieji tęsė detoksikaciją jau nedalyvaudami tyrime. 2 tiriamieji iškrito vėliau, nes nepabaigė naltreksono indukcijos ir nutraukė gydymą, o 6 po indukcijos atsisakė leisti paimti paskutinį kraujo mėginį (1 paveikslas).

Tyrimą užbaigė 60 tiriamųjų, iš jų 41 (67,2 proc.) vyras ir 19 (32,8 proc.) moterų. Amžiaus vidurkis 31,7 ($\pm 5,13$) metų. Kontrolinėje grupėje buvo 30 tiriamųjų, iš jų 20 (66,7 proc.) vyrų ir 10 (33,3 proc.) moterų. Amžiaus vidurkis kontrolinėje grupėje 30,53 ($\pm 4,3$) metų. Tiriamojoje grupėje buvo 30 tiriamųjų, iš jų 21 (70 proc.) vyras ir 9 (30 proc.) moterys. Amžiaus vidurkis tiriamojoje grupėje 32,8 ($\pm 5,7$) metų. Vidutinis amžius tarp tiriamosios ir kontrolinės grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p=0,087$). Vidutinis kūno masės indeksas tiriamojoje grupėje buvo 22,45, o kontrolinėje – 23,22 ir šis skirtumas nėra reikšmingas ($p=0,332$). Analizuojant kitus demografinius ir epidemiologinius duomenis nenustatyta statistiškai reikšmingo skirtumo tarp ankstesnių detoksikacijų skaičiaus ($p=0,685$) ir opioidinės priklausomybės trukmės ($p=0,172$) tarp tiriamosios ir kontrolinės grupių.



1 paveikslas. Tiriamųjų atkritimo priežastys

Toliau pateikiami visų nagrinėtų parametru palyginimai kontrolinėje ir tiriamojoje grupėse ir tarp grupių.

3.1. Įprastiniai streso žymenys - kortizolis ir adrenokortikotropinis hormonas

Šiame skyrelyje pateikiami įprastinių „klasikinių“ streso žymenų – kortizolio ir AKTH – tyrimo rezultatai. Tyrimo tikslas buvo iširti, kokią įtaką turi skirtingi naltreksono indukcijos metodai šių hormonų koncentracijos pokyčiams. Didžiausia vidutinė AKTH koncentracija nustatyta 1 valandą prieš naltreksono indukciją (3.8¹) tiriamojoje grupėje ir 1 valandą po naltreksono indukcijos pradžios (3.10) kontrolinėje grupėje. Iš 4 lentelės matome, kad pabaigus naltreksono indukciją (3.14) tiek tiriamojoje, tiek kontrolinėje grupėse AKTH koncentracija sumažėjo, tačiau šis sumažėjimas tarp grupių reikšmingai nesiskyrė ($p=0,143$). Reikšmingas AKTH skirtumas tarp grupių nustatytas praėjus 1 valandai po naltreksono indukcijos pradžios (3.10) ($p=0,002$) (4 lentelė).

Vertinant AKTH reikšmes buvo apskaičiuotos reikšmių medianos ir reikšmių pokyčiai. AKTH koncentracijos reikšmių sklaida pateikta 2 ir 3 paveiksle. AKTH reikšmių

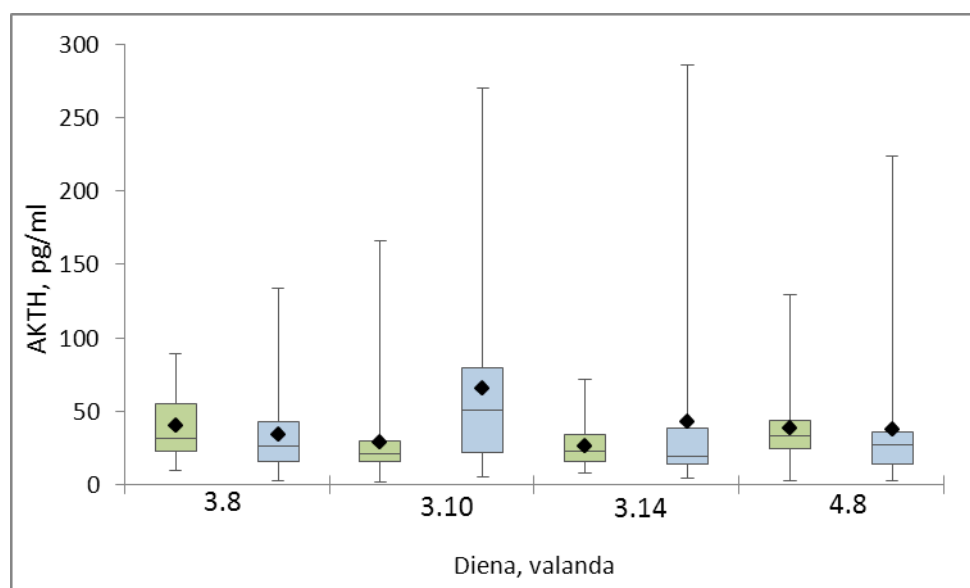
¹ Čia ir toliau tekste: pirmasis skaičius (3) – tyrimo para, antrasis (8) - valanda

aritmetiniai vidurkiai, standartiniai nuokrypiai, medianos bei vidurkių pasikliautinieji intervalai pateikti 4 lentelėje.

4 lentelė. Adrenokortikotropinio hormono koncentracijos

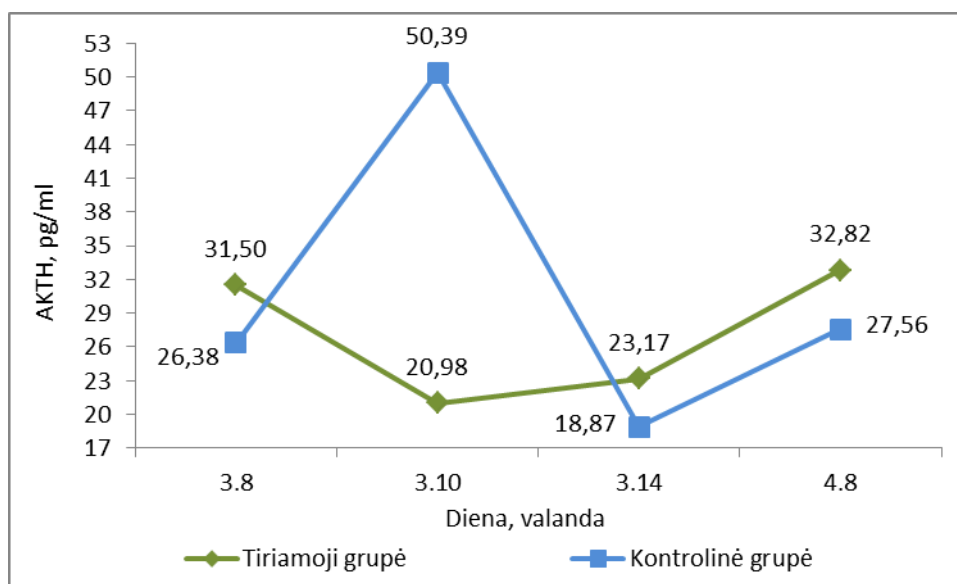
Diena, valanda	Tiriamoji grupė			Kontrolinė grupė			p-reikšmė
	$\bar{x} \pm s^*$	Md**	PI	$\bar{x} \pm s^*$	Md**	PI	
3.8	40,46 ± 23,20	31,50	[31,79; 49,12]	34,47 ± 27,16	26,38	[24,33; 44,61]	0,176
3.10	28,64 ± 28,86	20,98	[17,86; 39,41]	65,50 ± 60,71	50,39	[42,83; 88,17]	0,002
3.14	26,36 ± 14,63	23,17	[20,89; 31,82]	43,02 ± 65,25	18,87	[18,66; 67,39]	0,458
4.8	38,27 ± 24,73	32,82	[29,03; 47,50]	37,33 ± 43,78	27,56	[20,98; 53,68]	0,143

* Duomenys pateikti kaip aritmetiniai vidurkiai ± vidutinis imties standartinis nuokrypis; ** – duomenų mediana; PI – 95 % pasikliautinis intervalas



2 paveikslas. Adrenokortikotropinio hormono (AKTH) koncentracijų pasiskirstymas grupėse

Pastaba: šiame ir kituose paveiksluose žalia spalva žymima tiriamoji, o mėlva – kontrolinė grupė



3 paveikslas. Adrenokortikotropinio hormono (AKTH) koncentracijų medianų palyginimas tarp grupių

AKTH reikšmės tiriamojame grupėje po naltreksono indukcijos statistikai reikšmingai sumažėjo: lyginant koncentraciją 1 valandą prieš naltreksono indukciją (3.8) ir 1 valandą po naltreksono indukcijos pradžios (3.10) nuo 31,5 pg/ml iki 20,98 pg/ml ($p=0,007$), o lyginant 3.8 ir koncentraciją tik pabaigus naltreksono indukciją (3.14), sumažėjo nuo 31,5 pg/ml iki 23,17 pg/ml ($p=0,011$) (5 lentelė).

5 lentelė. Adrenokortikotropinio hormono koncentracijų medianų palyginimas tiriamojame grupėje (p-reikšmė)

Tyrimai	3.8	3.10	3.14	4.8
3.8	1	0,007	0,011	0,855
3.10	0,007	1	0,687	0,008
3.14	0,011	0,687	1	0,019
4.8	0,855	0,008	0,019	1

Kontrolinėje grupėje stebėta priešinga dinamika – AKTH koncentracijos po naltreksono indukcijos padidėjo: lyginant koncentraciją 1 valandą prieš naltreksono indukciją (3.8) ir 1 valandą po naltreksono indukcijos pradžios (3.10) nuo 26,38 pg/ml iki 50,39 pg/ml ($p=0,027$) (6 lentelė).

6 lentelė. Adrenokortikotropinio hormono koncentracijų medianų palyginimas kontrolinėje grupėje (p-reikšmė)

Tyrimai	3.8	3.10	3.14	4.8
3.8	1	0,027	0,258	0,684
3.10	0,027	1	0,009	0,016
3.14	0,258	0,009	1	0,525
4.8	0,684	0,016	0,525	1

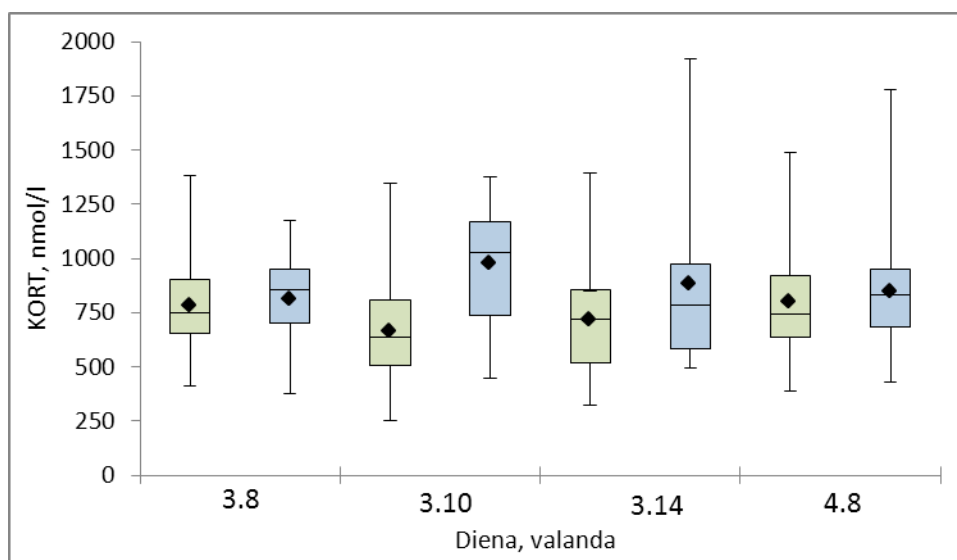
Tiriamajoje grupėje po naltreksono indukcijos pradžios AKTH koncentracija mažėjo, o kontrolinėje – didėjo: praėjus 1 valandai nuo naltreksono indukcijos pradžios (3.10) nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas tarp tiriamosios ir kontrolinės grupių ($p=0,002$). Vertinant AKTH reikšmių pokyčius nustatyti statistiškai reikšmingi pokyčių skirtumai nuo 3.8 iki 3.10 tarp tiriamosios ir kontrolinės grupių ($p=1,09e-04$), nuo 3.8 iki 3.14 ($p=0,003$) ir nuo 3.8 iki 4.8 ($p=0,039$).

Vertinant kortizolio koncentracijas, buvo apskaičiuotos reikšmių medianos ir reikšmių pokyčiai. Buvo atskirai palygintos reikšmės tiriamajoje ir kontrolinėje grupėse ir palygintos grupės tarpusavyje. Kortizolio koncentracijos reikšmių sklaida pateikta 4 ir 5 paveikluose, o reikšmių aritmetiniai vidurkiai, standartiniai nuokrypiai, medianos bei vidurkių pasikliautinieji intervalai pateikti 7 lentelėje.

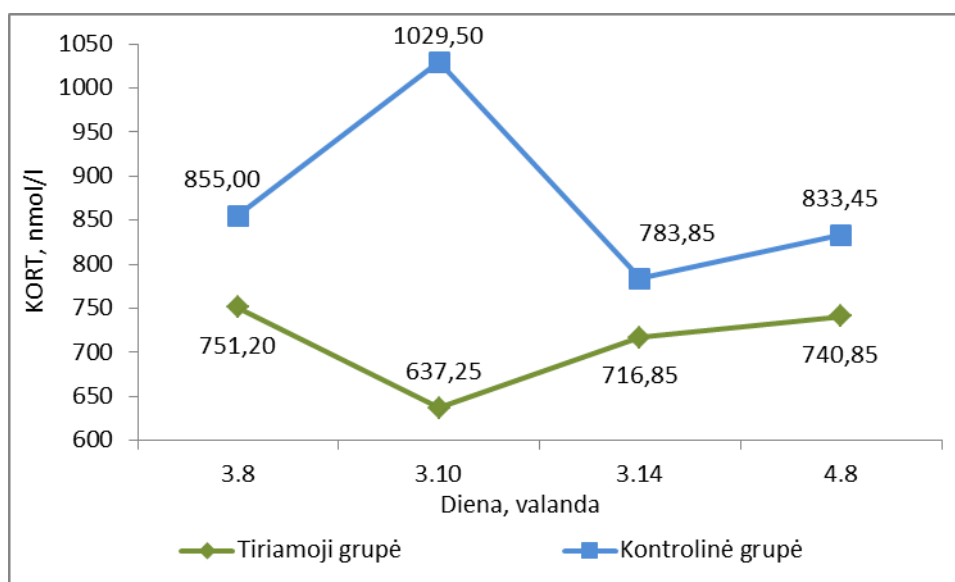
7 lentelė. Kortizolio koncentracijos

Diena, valanda	Tiriamoji grupė			Kontrolinė grupė			p-reikšmė
	$\bar{x} \pm s^*$	Md ^{**}	PI	$\bar{x} \pm s^*$	Md ^{**}	PI	
3.8	784,21 ± 223,08	751,20	[700,91; 867,51]	813,00 ± 214,88	855,00	[732,76; 893,23]	0,350
3.10	667,35 ± 243,60	637,25	[576,39; 758,31]	979,89 ± 263,08	1029,50	[881,65; 1078,12]	2,233e-05
3.14	718,09 ± 258,80	716,85	[621,45; 814,73]	888,33 ± 376,99	783,85	[747,55; 1029,10]	0,116
4.8	804,40 ± 244,10	740,85	[713,25; 895,54]	847,91 ± 253,68	833,45	[753,18; 942,63]	0,390

* Duomenys pateikti kaip aritmetiniai vidurkiai ± vidutinis imties standartinis nuokrypis; ** – duomenų mediana; PI – 95 % pasikliautinis intervalas



4 paveikslas. Kortizolio (KORT) koncentracijų pasiskirstymas grupėse



5 paveikslas. Kortizolio (KORT) koncentracijų medianų palyginimas tarp grupių

Kortizolio reikšmės tiriamojoje grupėje po naltreksono indukcijos statistikai reikšmingai sumažėjo: lyginant koncentraciją 1 valandą prieš naltreksono indukciją (3.8) ir 1 valandą po naltreksono indukcijos pradžios (3.10) nuo 751,2 nmol/l iki 637,25 nmol/l ($p=0,004$) (8 lentelė).

8 lentelė. Kortizolio koncentracijų medianų palyginimas tiriamojoje grupėje (p-reikšmė)

Tyrimai	3.8	3.10	3.14	4.8
3.8	1	0,040	0,281	0,924
3.10	0,040	1	0,390	0,031
3.14	0,281	0,390	1	0,254
4.8	0,924	0,031	0,254	1

Kontrolinėje grupėje stebėta priešinga dinamika – kortizolio koncentracijos po naltreksono indukcijos padidėjo: lyginant koncentraciją 1 valandą prieš naltreksono indukciją (3.8) ir 1 valandą po naltreksono indukcijos pradžios (3.10) nuo 855 nmol/l iki 1029,5 nmol/l ($p=0,011$) (9 lentelė).

9 lentelė. Kortizolio koncentracijų medianų palyginimas kontrolinėje grupėje (p-reikšmė)

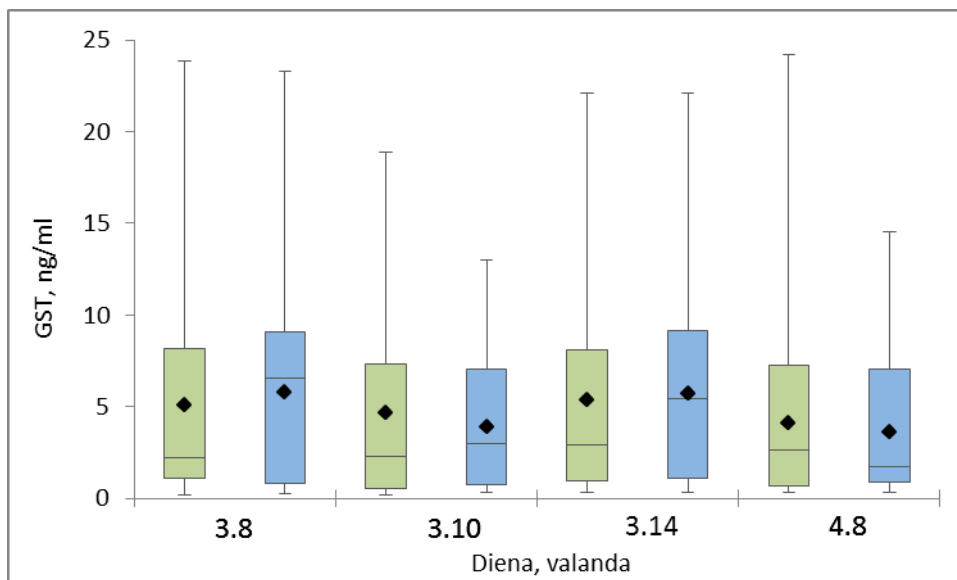
Tyrimai	3.8	3.10	3.14	4.8
3.8	1	0,011	0,843	0,859
3.10	0,011	1	0,077	0,021
3.14	0,843	0,077	1	0,708
4.8	0,859	0,021	0,708	1

Lyginant kortizolio reikšmes tarp grupių, akivaizdu, kad tiriamojoje grupėje po naltreksono indukcijos pradžios kortizolio koncentracija mažėjo, o kontrolinėje – didėjo: nustatytas 3.10 statistiškai reikšmingas skirtumas tarp tiriamosios ir kontrolinės grupių, praėjus 1 valandai po naltreksono indukcijos pradžios ($p=2,233e-05$). Vertinant kortizolio reikšmių pokyčius nustatyti statistiškai reikšmingi pokyčių skirtumai nuo 3.8 iki 3.10 tarp tiriamosios ir kontrolinės grupių ($p=1,714e-06$), nuo 3.8 iki 3.14 ($p=3,32e-04$) ir nuo 3.8 iki 4.8 ($p=0,006$).

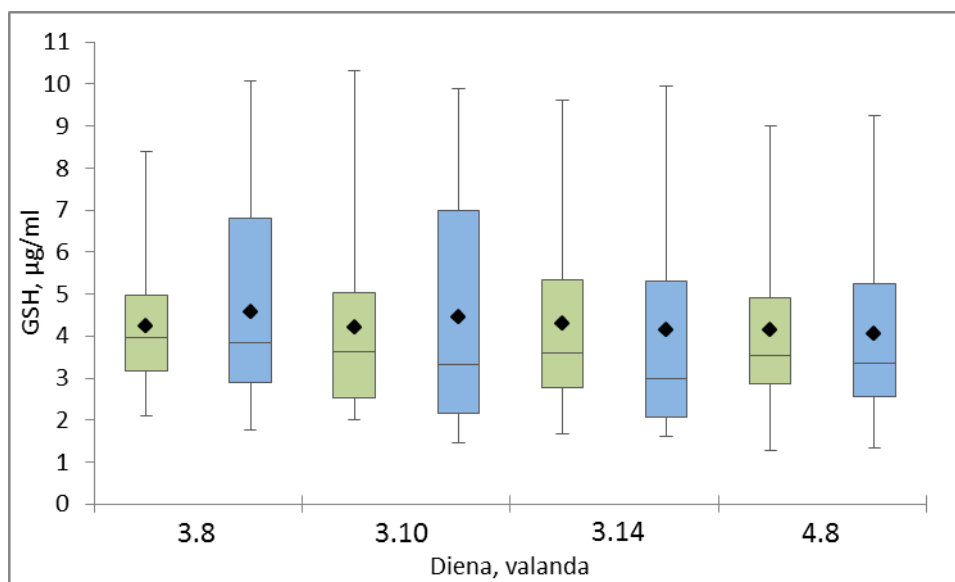
3.2. Oksidacinio streso žymenys – redukuotas gliutationas ir gliutationo S-transferazė

Šiame skyrelyje pateikiami oksidacinio streso žymenų redukuoto gliutationo ir gliutationo S-transferazės tyrimo rezultatai. Tyrimo tikslas buvo iširti, kokią įtaką

daru skirtingi naltreksono indukcijos metodai šių žymenų koncentracijos pokyčiams. Atlikus tyrimą ir gavus didelę GST ir GSH reikšmių pasiskirstymą tiek tiriamojoje, tiek kontrolinėje grupėse (6 ir 7 paveikslai) gautieji duomenys, atsižvelgiant į jų sklaidą kiekvienoje grupėje, buvo suskirstyti į du intervalus.



6 paveikslas. Gliutatio S-transferazės (GST) koncentracijų pasiskirstymas grupėse



7 paveikslas. Redukuoto gliutatio (GSH) koncentracijų pasiskirstymas grupėse

GST duomenų intervalus sudarė šio fermento reikšmės nuo 0,160 iki 8,768 ng/ml (n=20) ir nuo 8,769 iki 23,863 ng/ml (n=9); GSH duomenų intervalai atitinkamai buvo nuo 1,749 µg/ml iki 4,888 µg/ml (n=20) ir nuo 4,889 µg/ml iki 10,079 µg/ml (n=9).

GST koncentracija tiriamojoje grupėje, esant reikšmių intervalui nuo 0,160 ng/ml iki 8,768 ng/ml statistiškai reikšmingai sumažėjo (nuo 1,061 ng/ml iki 0,598 ng/ml; $p < 0,001$) tik praėjus 23 valandoms nuo naltreksono indukcijos pradžios, palyginti su jos koncentracija praėjus 5 valandoms nuo naltreksono indukcijos pradžios (10 lentelė).

10 lentelė. Gliutatio S-transferazės (GST) reikšmių pasiskirstymas tiriamojoje grupėje

Diena, valanda	[0,160; 8,768]			[8,769; 23,863]		
	$\bar{x} \pm s^*$	Md**	PI	$\bar{x} \pm s^*$	Md**	PI
3.8	1,707 ± 1,60	1,36	[0,96; 2,45]	12,625 ± 5,30	11,99	[8,55; 16,70]
3.10	1,738 ± 2,15	0,92	[0,73; 2,75]	11,175 ± 5,07	11,66	[7,28; 15,07]
3.14	2,108 ± 2,40	1,06	[0,98; 3,23]	12,581 ± 4,86	11,97	[8,85; 16,32]
4.8	1,583 ± 1,98	0,60	[0,66; 2,51]	11,54 ± 6,19	9,14	[5,05; 18,04]

*Duomenys pateikti kaip aritmetiniai vidurkiai ± vidutinis imties standartinis nuokrypis; ** – duomenų mediana; PI – 95 % pasikliautinis intervalas

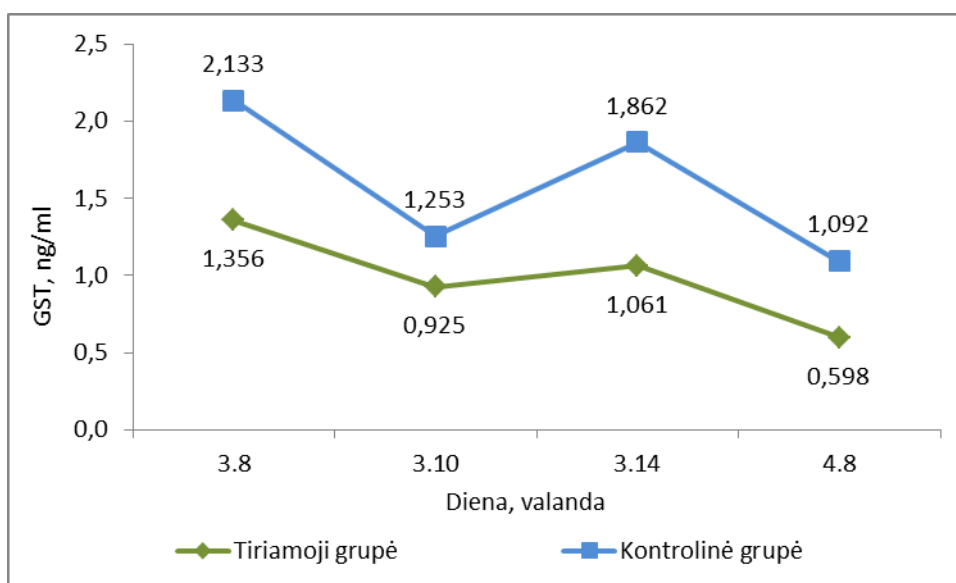
Kontrolinėje grupėje, esant reikšmių intervalui nuo 0,160 ng/ml iki 8,768 ng/ml, GST koncentracija sumažėjo daugiau negu tiriamojoje, nes pirmasis sumažėjimas nustatytas praėjus 1 valandai, o antrasis – praėjus 23 valandoms po naltreksono indukcijos pradžios. Praėjus 1 valandai po naltreksono indukcijos statistiškai reikšmingo skirtumo nenustatyta, o antrasis GST koncentracijos sumažėjimas, palyginti su pradine GST koncentracija prieš naltreksono skyrimą, buvo statistiškai reikšmingas ($p=0,006$) (11 lentelė).

11 lentelė. Gliutaciono S-transferazės (GST) reikšmių pasiskirstymas kontrolinėje grupėje

Diena, valanda	[0,160; 8,768]			[8,769; 23,863]		
	$\bar{x} \pm s^*$	Md**	PI	$\bar{x} \pm s^*$	Md**	PI
3.8	3,344 ± 2,96	2,13	[1,96; 4,73]	11,327 ± 4,60	9,34	[7,79; 14,86]
3.10	2,710 ± 3,02	1,25	[1,30; 4,12]	9,09 ± 4,06	8,79	[7,31; 13,68]
3.14	3,581 ± 3,71	1,86	[1,84; 5,32]	10,545 ± 4,86	9,64	[6,81; 14,28]
4.8	2,226 ± 2,91	1,09	[0,86; 3,59]	9,54 ± 2,70	10,17	[6,70; 12,37]

*Duomenys pateikti kaip aritmetiniai vidurkiai ± vidutinis imties standartinis nuokrypis; ** – duomenų mediana; PI – 95 % pasikliautinis intervalas

Dėl statistiškai reikšmingo skirtumo tarp tiriamosios ir kontrolinės grupių esant GST reikšmių intervalui nuo 0,160 iki 8,768 ng/ml prieš naltreksono indukciją ($p=3,00e-04$) šių grupių tarpusavyje palyginti nebuvo galimybės (8 paveikslas).

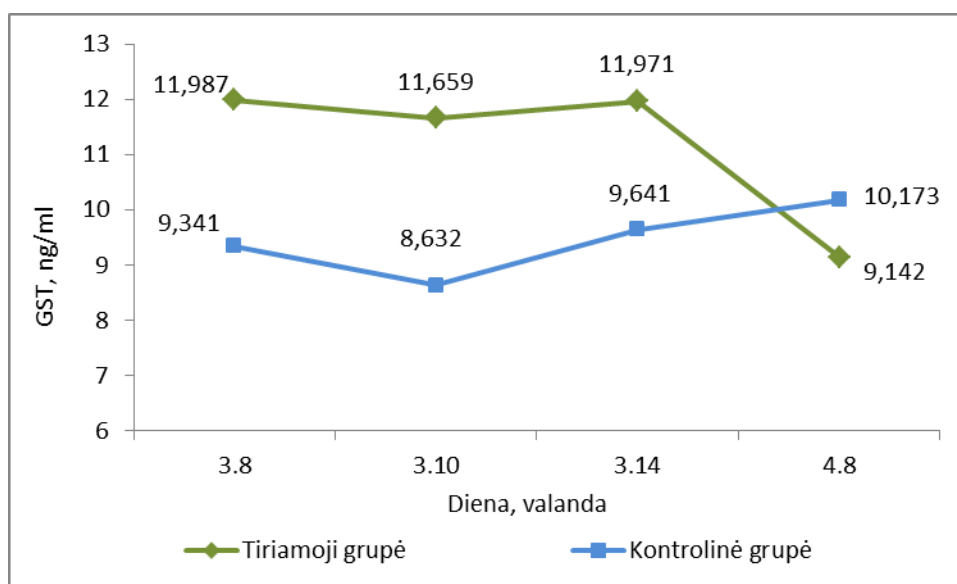


8 paveikslas. Gliutaciono S-transferazės (GST) koncentracijų medianų palyginimas tarp grupių, esant reikšmių intervalui nuo 0,160 iki 8,768 ng/ml

Analizuojant GST koncentracijos pokyčius, esant jos reikšmių intervalui nuo 8,769 ng/ml iki 23,863 ng/ml, nustatyta panaši tiriamojo fermento pokyčių tendencija kaip ir esant GST reikšmių intervalui nuo 0,160 ng/ml iki 8,768 ng/ml. Tiriamojoje grupėje

GST koncentracija naltreksono indukcijos metu nežymiai kito, t. y. sumažėjo praėjus 23 valandoms nuo naltreksono indukcijos pradžios (nuo 11,971 ng/ml iki 8,184 ng/ml, $p=0,047$). Kontrolinėje grupėje GST koncentracija statistiškai reikšmingai ($p=0,019$) sumažėjo jau praėjus 1 valandai po naltreksono indukcijos pradžios ir praėjus 23 valandoms GST koncentracija buvo mažesnė, palyginti su pradine šio fermento koncentracija.

Kadangi, esant GST koncentracijos intervalui nuo 8,769 ng/ml iki 23,863 ng/ml, prieš naltreksono indukciją nenustatyta reikšmingo skirtumo tarp GST reikšmių tiriamojoje ir kontrolinėje grupėse, todėl buvo galima palyginti šio fermento koncentracijų pokyčių skirtumus tarp grupių. Reikia pažymėti, kad nustatytas statistiškai reikšmingas ($p=0,027$) GST koncentracijos skirtumas tarp tiriamosios ir kontrolinės grupių praėjus 1 valandai nuo naltreksono indukcijos pradžios (9 paveikslas).



9 paveikslas. Gliutatio S-transferazės (GST) koncentracijų medianų palyginimas tarp grupių, esant reikšmių intervalui nuo 8,769 iki 23,863 ng/ml

Analizuojant GSH koncentracijos pokyčius, esant GSH reikšmių intervalui nuo 1,749 $\mu\text{g/ml}$ iki 4,888 $\mu\text{g/ml}$, praėjus 1 valandai po naltreksono indukcijos nustatytas GSH koncentracijos sumažėjimas tiek tiriamojoje, tiek kontrolinėje grupėse, palyginus su pradine GSH koncentracija (12 lentelė).

12 lentelė. Redukuoto gliutatio (GSH) reikšmių pasiskirstymas tiriamojoje grupėje

Diena, valanda	[1,749; 4,888]			[4,889; 10,079]		
	$\bar{x} \pm s^*$	Md**	PI	$\bar{x} \pm s^*$	Md**	PI
3.8	3,431 ± 0,74	3,505	[3,08; 3,78]	6,039 ± 1,40	5,638	[4,96; 7,12]
3.10	3,416 ± 1,93	2,644	[2,51; 4,32]	6,002 ± 1,97	5,088	[4,49; 7,52]
3.14	3,618 ± 1,70	3,265	[2,82; 4,41]	5,847 ± 1,93	5,762	[4,36; 7,33]
4.8	3,460 ± 1,65	3,212	[2,69; 4,23]	5,654 ± 2,13	5,854	[4,02; 7,29]

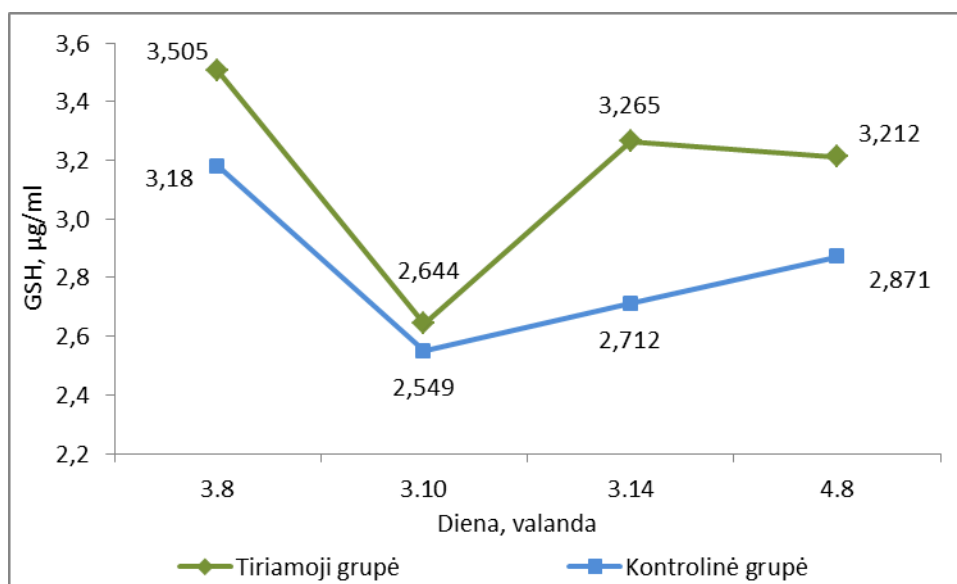
* Duomenys pateikti kaip aritmetiniai vidurkiai ± vidutinis imties standartinis nuokrypis; ** – duomenų mediana; PI – 95 % pasikliautinis intervalas

Vis dėlto reikia pažymėti, kad statistškai reikšmingai GSH koncentracija reikšmių intervale nuo 1,749 µg/ml iki 4,888 µg/ml sumažėjo tik kontrolinėje grupėje (p=0,039) ir išliko to paties lygio iki tyrimo pabaigos, t.y. buvo mažesnė, palyginti su GSH koncentracijos pradiniu lygiu (p=0,017) (13 lentelė, 10 paveikslas).

13 lentelė. Redukuoto gliutatio (GSH) reikšmių pasiskirstymas kontrolinėje grupėje

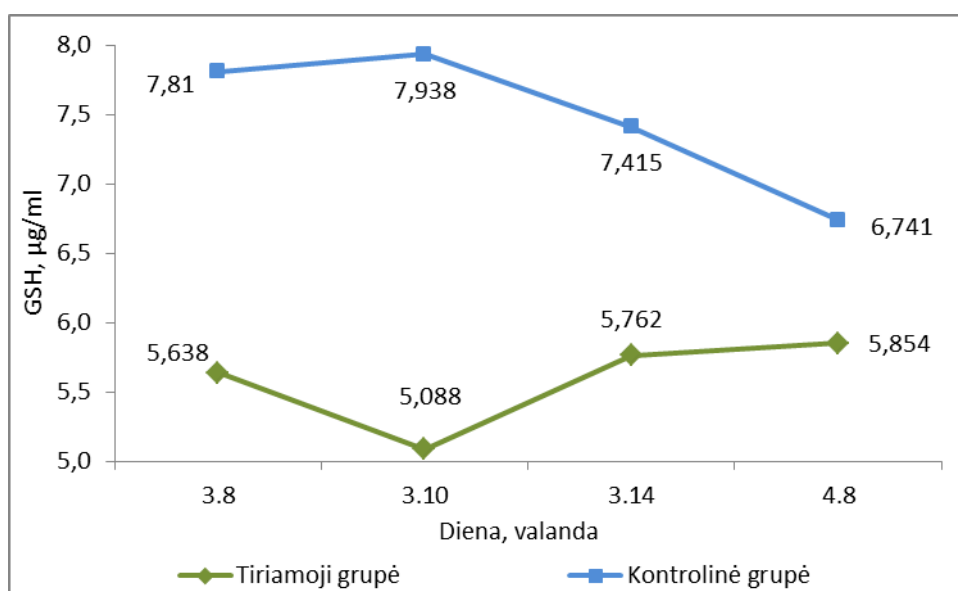
Diena, valanda	[1,749; 4,888]			[4,889; 10,079]		
	$\bar{x} \pm s^*$	Md**	PI	$\bar{x} \pm s^*$	Md**	PI
3.8	3,188 ± 1,00	3,180	[2,72; 3,66]	7,698 ± 1,419	7,810	[6,61; 8,79]
3.10	3,116 ± 1,93	2,549	[2,21; 4,02]	7,375 ± 2,227	7,938	[5,66; 9,09]
3.14	2,916 ± 1,34	2,712	[2,29; 3,54]	6,900 ± 2,451	7,415	[5,02; 8,78]
4.8	2,983 ± 1,41	2,871	[2,32; 3,64]	6,453 ± 2,228	6,741	[4,74; 8,16]

* Duomenys pateikti kaip aritmetiniai vidurkiai ± vidutinis imties standartinis nuokrypis; ** – duomenų mediana; PI – 95 % pasikliautinis intervalas



10 paveikslas. Redukuoto gliutaciono (GSH) koncentracijų medianų palyginimas tarp grupių, esant reikšmių intervalui nuo 1,749 µg/ml iki 4,888 µg/ml

Esant GSH reikšmių intervalui nuo 4,889 µg/ml iki 10,079 µg/ml statistiškai reikšmingų GSH koncentracijos pokyčių nenumatyta. Dėl statistiškai reikšmingo skirtumo tarp tiriamosios ir kontrolinės grupių reikšmių abiejų intervalų atveju prieš naltreksono indukciją ($p=0,003$ ir $p=0,006$) šių grupių palyginti tarpusavyje nebuvo galimybės (11 paveikslas).



11 paveikslas. Redukuoto gliutaciono (GSH) koncentracijų medianų palyginimas tarp grupių, esant reikšmių intervalui nuo 4,889 µg/ml iki 10,079 µg/ml

GST koncentracijos pokyčiai kontrolinėje grupėje buvo ženkliesni, palyginti su GST pokyčiais tiriamojoje grupėje. Panašūs pokyčiai nustatyti ir GSH atveju.

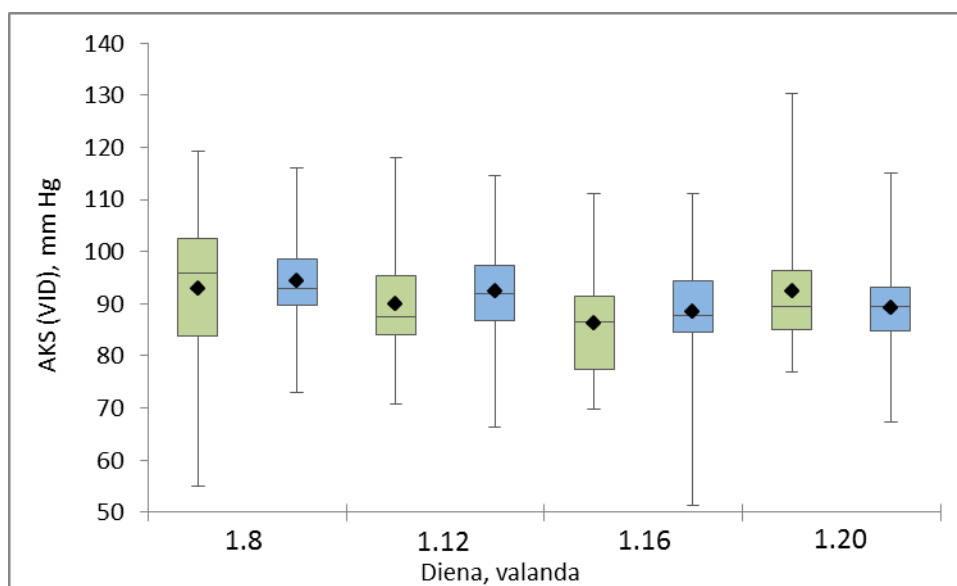
3.3. Hemodinaminiai rodikliai

Šiame skyrelyje pateikiami hemodinaminių rodiklių tyrimo rezultatai. Tyrimo tikslas buvo ištirti, kaip kinta AKS ir ŠSD opioidinės detoksikacijos eigoje, taikant skirtingus naltreksono indukcijos metodus. AKS pokyčiai buvo vertinami ne atskirai pagal sistolinę ir diastolinę reikšmes, o pagal išvestinį dydį – vidutinį arterinį kraujospūdį (toliau – AKS (VID)), kuris apskaičiuotas pagal formulę: $AKS (VID) = 2/3 \times AKS (DIA) + 1/3 \times AKS (SIS)$. AKS (VID) reikšmių pasiskirstymas tiriamojoje ir kontrolinėje grupėse pirmąją tyrimo dieną pateikiamas 14 lentelėje ir 12 paveiksle.

14 lentelė. Vidutinis arterinis kraujospūdis pirmąją dieną

Diena, valanda	Tiriamoji grupė			Kontrolinė grupė			p-reikšmė
	$\bar{x} \pm s^*$	Md ^{**}	PI	$\bar{x} \pm s^*$	Md ^{**}	PI	
1.8	92,84 ± 12,98	95,83	[88,00; 97,69]	94,26 ± 8,59	93,00	[91,05; 97,47]	0,622
1.12	89,92 ± 10,94	87,50	[85,84; 94,01]	92,44 ± 9,39	91,83	[88,94; 95,95]	0,342
1.16	86,21 ± 9,80	86,50	[82,55; 89,87]	88,52 ± 12,14	87,67	[83,99; 93,06]	0,421
1.20	92,46 ± 11,43	89,33	[88,19; 96,73]	89,19 ± 9,12	89,50	[85,78; 92,59]	0,560

* Duomenys pateikti kaip aritmetiniai vidurkiai ± vidutinis imties standartinis nuokrypis; ** – duomenų mediana; PI – 95 % pasikliautinis intervalas



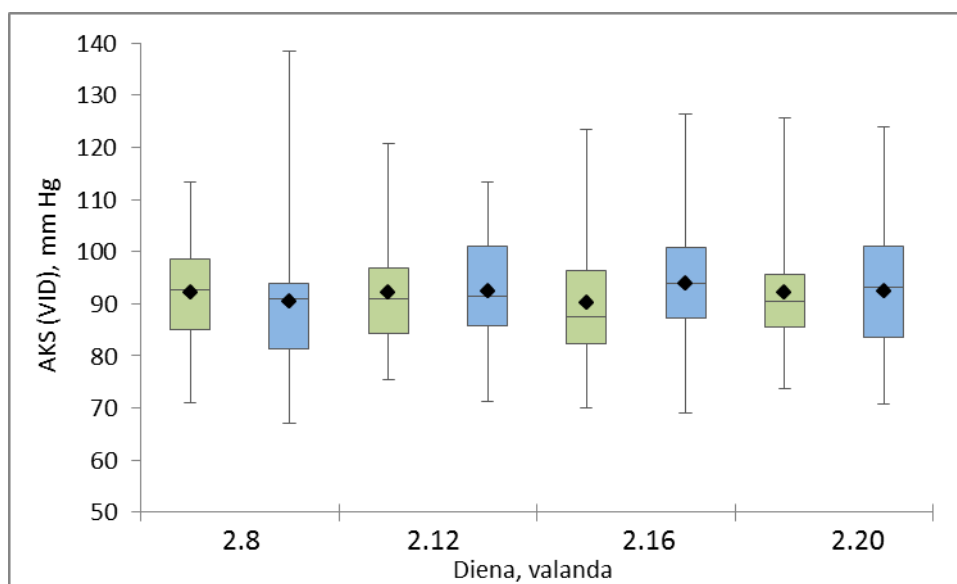
12 paveikslas. Vidutinio arterinio kraujospūdžio (AKS (VID)) pasiskirstymas grupėse pirmąją dieną

AKS (VID) reikšmių pasiskirstymas tiriamojoje ir kontrolinėje grupėse antrąją tyrimo dieną pateikiamas 15 lentelėje ir 13 paveiksle.

15 lentelė. Vidutinis arterinis kraujospūdis antrąją dieną

Diena, valanda	Tiramoji grupė			Kontrolinė grupė			p-reikšmė
	$\bar{x} \pm s^*$	Md**	PI	$\bar{x} \pm s^*$	Md**	PI	
2.8	92,19 ± 10,84	92,67	[88,14; 96,24]	90,36 ± 13,15	91,00	[85,44; 95,26]	0,280
2.12	92,22 ± 11,77	91,00	[87,83; 96,62]	92,35 ± 10,18	91,5	[88,55; 96,16]	0,963
2.16	90,09 ± 11,71	87,50	[85,72; 94,46]	93,83 ± 11,70	93,83	[89,46; 98,20]	0,220
2.20	92,16 ± 10,42	90,33	[88,26; 96,05]	92,36 ± 12,14	93,17	[87,82; 96,89]	0,807

* Duomenys pateikti kaip aritmetiniai vidurkiai ± vidutinis imties standartinis nuokrypis; ** – duomenų mediana; PI – 95 % pasikliautinis intervalas



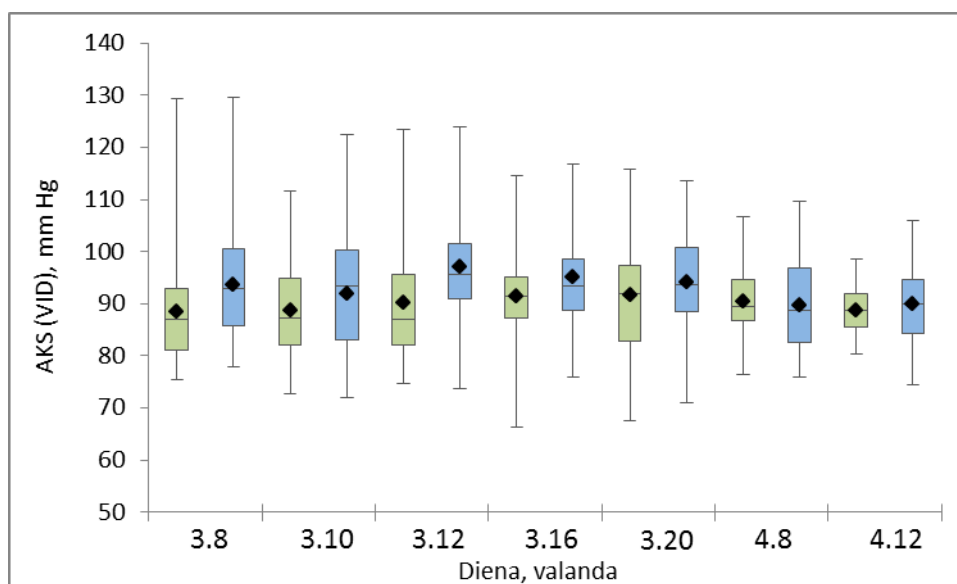
13 paveikslas. Vidutinio arterinio kraujospūdžio (AKS (VID)) pasiskirstymas grupėse antrąją dieną

AKS (VID) reikšmių pasiskirstymas tiriamojoje ir kontrolinėje grupėse trečiąją ir ketvirtąją tyrimo dienomis pateikiamas 16 lentelėje ir 14 paveiksle.

16 lentelė. Vidutinis arterinis kraujospūdis trečiąją ir ketvirtąją dienomis

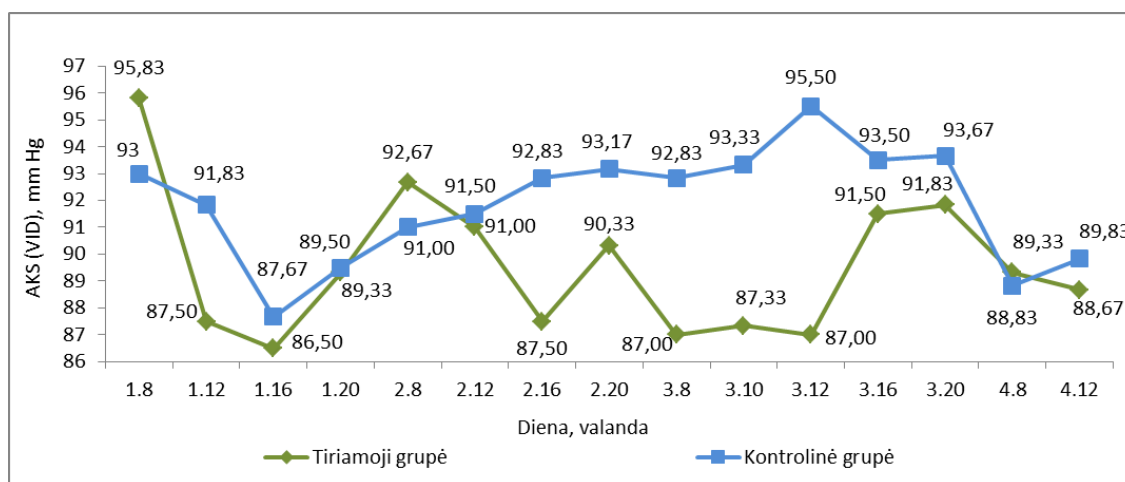
Diena, valanda	Tiriamoji grupė			Kontrolinė grupė			p-reikšmė
	$\bar{x} \pm s^*$	Md**	PI	$\bar{x} \pm s^*$	Md**	PI	
3.8	88,41 ± 10,83	87,00	[84,37; 92,45]	93,73 ± 11,14	92,83	[89,57; 97,89]	0,031
3.10	88,66 ± 9,51	87,33	[85,11; 92,20]	91,93 ± 11,86	93,33	[87,51; 96,36]	0,243
3.12	90,19 ± 11,72	87,00	[85,81; 94,57]	96,99 ± 11,79	95,50	[92,59; 101,39]	0,016
3.16	91,47 ± 8,17	91,50	[88,42; 94,52]	95,18 ± 9,80	93,50	[91,52; 98,84]	0,186
3.20	91,64 ± 11,15	91,83	[87,48; 95,81]	94,04 ± 9,49	93,67	[90,50; 97,59]	0,373
4.8	90,37 ± 6,80	89,33	[87,83; 92,91]	89,77 ± 9,29	88,83	[86,30; 93,24]	0,777
4.12	88,74 ± 4,40	88,67	[87,10; 90,39]	89,91 ± 7,39	89,83	[87,15; 92,67]	0,461

* Duomenys pateikti kaip aritmetiniai vidurkiai ± vidutinis imties standartinis nuokrypis; ** – duomenų mediana; PI – 95 % pasikliautinis intervalas



14 paveikslas. Vidutinio arterinio kraujospūdžio (AKS (VID)) pasiskirstymas grupėse trečiąją ir ketvirtąją dienomis

AKS (VID) medianų palyginimas tarp tiriamosios ir kontrolinės grupių viso tyrimo eigoje pavaizduotas 15 paveiksle.



15 paveikslas. Vidutinio arterinio kraujospūdžio (AKS (VID)) medianų palyginimas tarp grupių

AKS (VID) medianos tarp tiriamosios ir kontrolinių grupių statistiškai reikšmingai skiriasi 1 valandą prieš naltreksono indukcijos pradžią (3.8), ($p=0,031$) bei praėjus 3 valandoms po naltreksono indukcijos pradžios (3.12), ($p=0,016$). Dėl statistiškai reikšmingo skirtumo tarp tiriamosios ir kontrolinės grupių reikšmių abiejų intervalų atveju prieš naltreksono indukciją (3.8) palyginti AKS (VID) tarp grupių nebuvo galimybės. Lyginant AKS (VID) pokyčius grupėse, kontrolinėje grupėje nustatytas

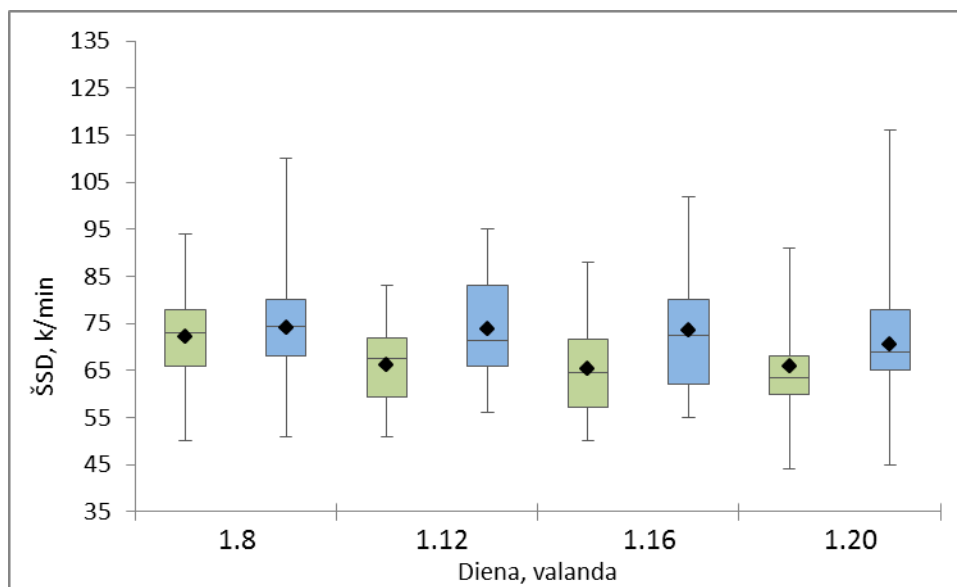
statistiškai reikšmingas skirtumas tarp 3.10 ir 3.12 ($p=0,005$), 3.12 ir 4.8 ($p=0,004$), 3.12 ir 4.12 ($p=0,006$), 3.16 ir 4.8 ($p=0,017$) bei 3.16 ir 4.12 ($p=0,010$). Tiriamojoje grupėje statistiškai reikšmingų skirtumų nenustatyta.

ŠSD reikšmių pasiskirstymas tiriamojoje ir kontrolinėje grupėse pirmąją tyrimo dieną pateikiamas 17 lentelėje ir 16 paveiksle.

17 lentelė. Širdies susitraukimų dažnis pirmąją dieną

Diena, valanda	Tiriamoji grupė			Kontrolinė grupė			p-reikšmė
	$\bar{x} \pm s^*$	Md ^{**}	PI	$\bar{x} \pm s^*$	Md ^{**}	PI	
1.8	72,13 ± 10,79	73,0	[68,11; 76,16]	74,23 ± 11,36	74,5	[70,00; 78,48]	0,466
1.12	66,30 ± 8,48	67,5	[63,13; 69,47]	73,93 ± 10,79	71,5	[70,29; 77,57]	0,002
1.16	65,30 ± 9,38	64,5	[61,80; 68,80]	73,50 ± 13,05	72,5	[68,63; 78,37]	0,007
1.20	66,0 ± 11,28	63,5	[61,79; 70,21]	70,70 ± 13,02	69,0	[65,84; 75,56]	0,043

*Duomenys pateikti kaip aritmetiniai vidurkiai ± vidutinis imties standartinis nuokrypis; ** – duomenų mediana; PI – 95 % pasikliautinis intervalas



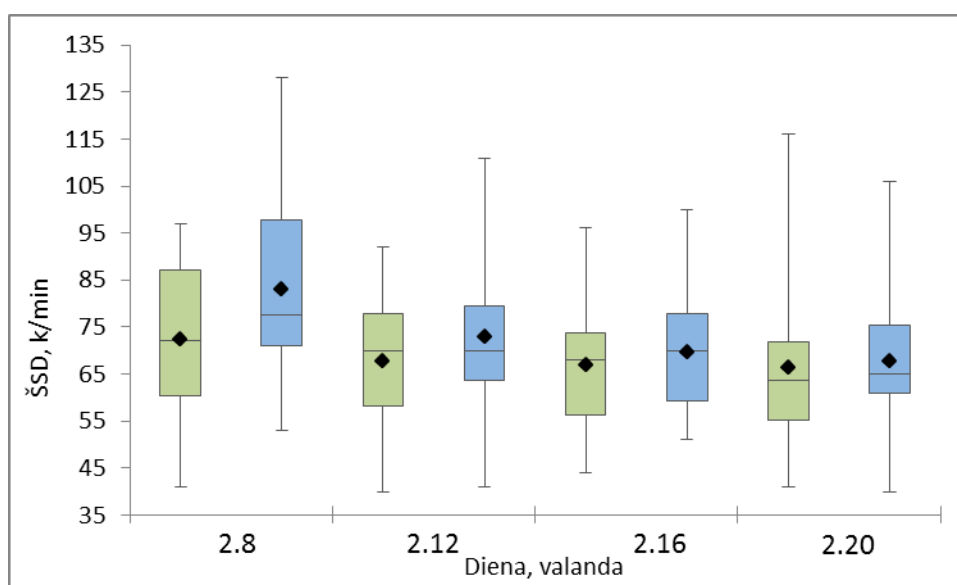
16 paveikslas. Širdies susitraukimų dažnio (ŠSD) pasiskirstymas grupėse pirmąją dieną

ŠSD reikšmių pasiskirstymas tiriamojoje ir kontrolinėje grupėse antrąją tyrimo dieną pateikiamas 18 lentelėje ir 17 paveiksle.

18 lentelė. Širdies susitraukimų dažnis antrąją dieną

Diena, valanda	Tiriamoji grupė			Kontrolinė grupė			p-reikšmė
	$\bar{x} \pm s^*$	Md ^{**}	PI	$\bar{x} \pm s^*$	Md ^{**}	PI	
2.8	72,47 ± 15,77	72,0	[66,58; 78,36]	82,97 ± 18,82	77,5	[75,94; 90,00]	0,023
2.12	67,73 ± 13,66	70,0	[62,63; 72,83]	73,00 ± 15,69	70,0	[67,14; 78,86]	0,171
2.16	66,97 ± 12,78	68,0	[62,19; 71,74]	69,57 ± 11,66	70,0	[65,21; 73,92]	0,626
2.20	66,43 ± 15,97	63,5	[60,47; 72,40]	67,80 ± 14,04	65,0	[62,56; 73,04]	0,726

*Duomenys pateikti kaip aritmetiniai vidurkiai ± vidutinis imties standartinis nuokrypis; ** – duomenų mediana; PI – 95 % pasikliautinis intervalas



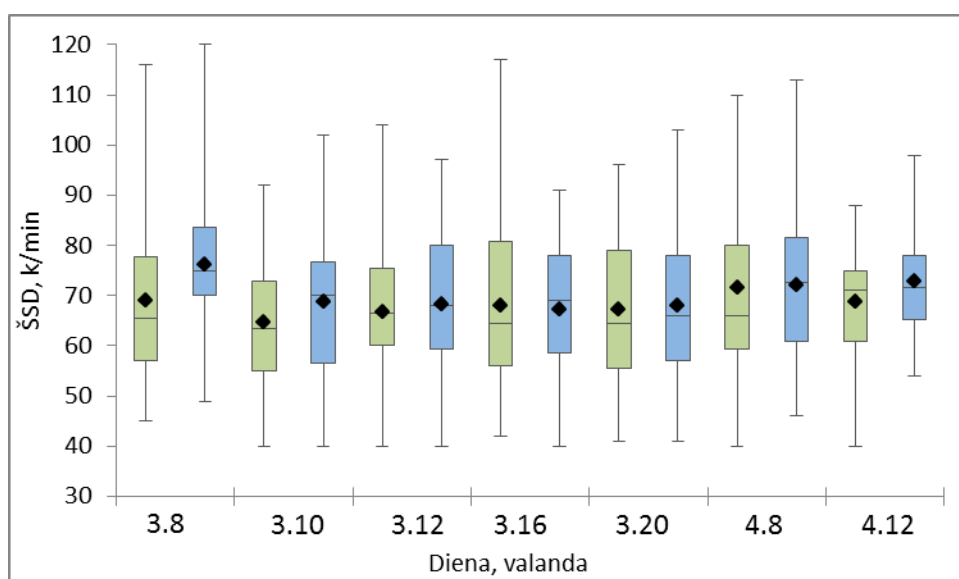
17 paveikslas. Širdies susitraukimų dažnio (ŠSD) pasiskirstymas grupėse antrąją dieną

ŠSD reikšmių pasiskirstymas tiriamojoje ir kontrolinėje grupėse trečiąją ir ketvirtąją tyrimo dienomis pateikiamas 19 lentelėje ir 18 paveiksle.

19 lentelė. Širdies susitraukimų dažnis trečiąją ir ketvirtąją dienomis

Diena, valanda	Tiriamoji grupė			Kontrolinė grupė			p-reikšmė
	$\bar{x} \pm s^*$	Md**	PI	$\bar{x} \pm s^*$	Md**	PI	
3.8	69,03 ± 16,17	65,5	[63,00; 75,07]	76,30 ± 13,58	75,0	[71,23; 81,37]	0,065
3.10	64,63 ± 14,44	63,5	[59,24; 70,03]	68,80 ± 16,09	70,0	[62,79; 74,81]	0,296
3.12	66,73 ± 14,40	66,5	[61,36; 72,11]	68,30 ± 14,17	68,0	[63,01; 73,59]	0,673
3.16	67,97 ± 17,74	64,5	[61,34; 74,59]	67,17 ± 14,27	69,0	[61,84; 72,49]	0,848
3.20	67,17 ± 17,12	64,5	[61,80; 72,53]	68,03 ± 15,98	66,0	[62,06; 74,00]	0,826
4.8	71,53 ± 17,12	66,0	[65,14; 77,93]	72,23 ± 14,77	72,5	[66,72; 77,75]	0,866
4.12	68,70 ± 10,49	71,0	[64,78; 72,62]	73,00 ± 10,92	71,5	[68,92; 77,08]	0,125

*Duomenys pateikti kaip aritmetiniai vidurkiai ± vidutinis imties standartinis nuokrypis; ** – duomenų mediana; PI – 95 % pasikliautinis intervalas



18 paveikslas. Širdies susitraukimų dažnio (ŠSD) pasiskirstymas grupėse trečiąją ir ketvirtąją dienomis

Statistiškai reikšmingi ŠSD skirtumai tarp tiriamosios ir kontrolinės grupių nustatyti tik pirmąją ir antrąją dienomis, kai abi grupės gavo identišką gydymą, todėl negali būti vertinami kaip informatyvūs.

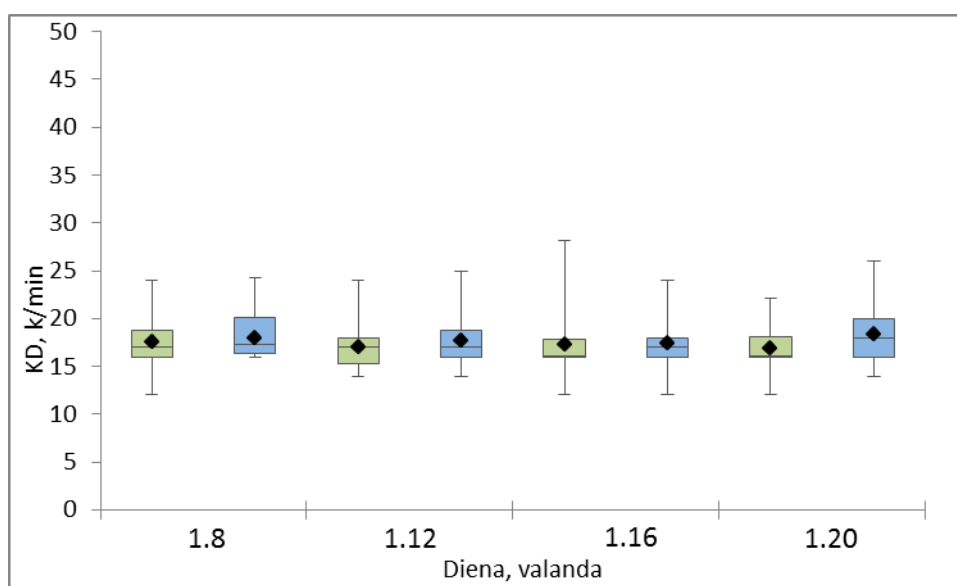
3.4. Kvėpavimo dažnis

Šiame skyrelyje pateikiami kvėpavimo dažnio rodikliai. Tyrimo tikslas buvo iširti, kaip kinta kvėpavimo dažnis opioidinės detoksikacijos eigoje, taikant skirtingus naltreksono indukcijos metodus. Kvėpavimo dažnio reikšmių pasiskirstymas tiriamojoje ir kontrolinėje grupėse pirmąją tyrimo dieną pateikiamas 20 lentelėje ir 19 paveiksle.

20 lentelė. Kvėpavimo dažnis pirmąją dieną

Diena, valanda	Tiriamoji grupė			Kontrolinė grupė			p-reikšmė
	$\bar{x} \pm s^*$	Md ^{**}	PI	$\bar{x} \pm s^*$	Md ^{**}	PI	
1.8	17,60 ± 2,69	17,0	[16,60; 18,60]	17,93 ± 2,39	17,0	[17,04; 18,83]	0,593
1.12	17,00 ± 2,44	17,0	[16,09; 17,91]	17,73 ± 2,83	17,0	[16,68; 18,78]	0,460
1.16	17,27 ± 3,31	16,0	[16,03; 18,50]	17,47 ± 2,94	17,0	[16,37; 18,57]	0,469
1.20	16,90 ± 2,34	16,0	[16,03; 17,77]	18,33 ± 3,00	18,0	[17,21; 19,45]	0,069

*Duomenys pateikti kaip aritmetiniai vidurkiai ± vidutinis imties standartinis nuokrypis; ** – duomenų mediana; PI – 95 % pasikliautinis intervalas



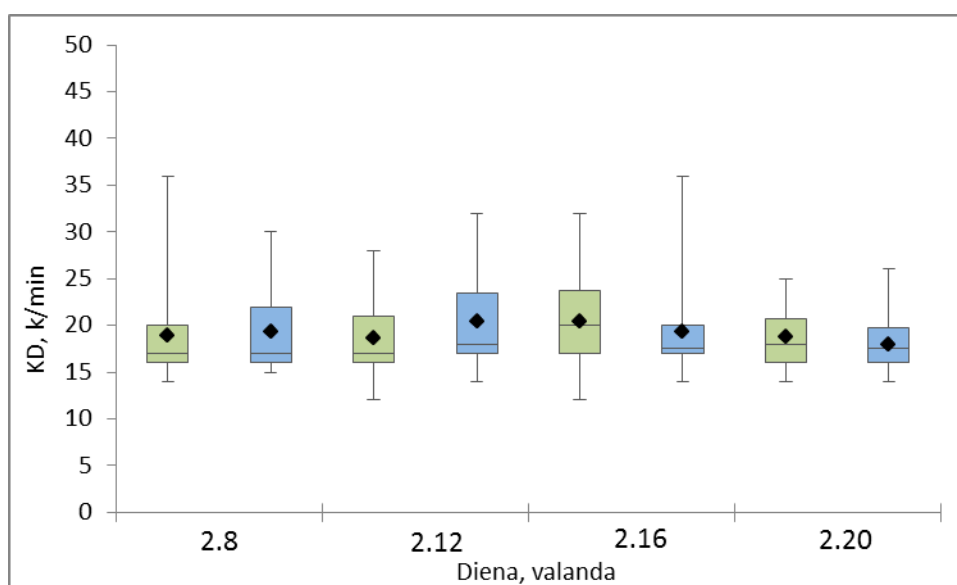
19 paveikslas. Kvėpavimo dažnio (KD) pasiskirstymas grupėse pirmąją dieną

Kvėpavimo dažnio reikšmių pasiskirstymas tiriamojoje ir kontrolinėje grupėse antrąją tyrimo dieną pateikiamas 21 lentelėje ir 20 paveiksle.

21 lentelė. Kvėpavimo dažnis antrąją dieną

Diena, valanda	Tiriamoji grupė			Kontrolinė grupė			p-reiškė
	$\bar{x} \pm s^*$	Md**	PI	$\bar{x} \pm s^*$	Md**	PI	
2.8	18,80 ± 4,19	17,0	[17,24; 20,36]	19,27 ± 4,08	17,0	[17,74; 20,79]	0,786
2.12	18,50 ± 3,70	17,0	[17,12; 19,88]	20,27 ± 5,24	18,0	[18,31; 22,22]	0,163
2.16	20,27 ± 4,33	20,0	[18,65; 21,88]	19,27 ± 4,55	17,5	[17,57; 20,96]	0,149
2.20	18,70 ± 3,04	18,0	[17,56; 19,84]	17,77 ± 2,65	17,5	[16,78; 18,76]	0,343

*Duomenys pateikti kaip aritmetiniai vidurkiai ± vidutinis imties standartinis nuokrypis; ** – duomenų mediana; PI – 95 % pasikliautinis intervalas



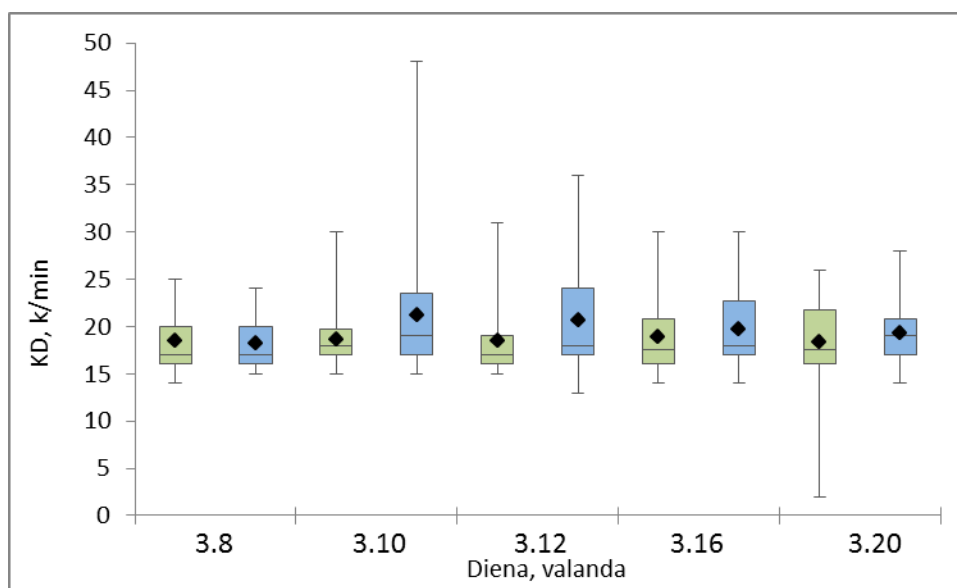
20 paveikslas. Kvėpavimo dažnio (KD) pasiskirstymas grupėse antrąją dieną

Kvėpavimo dažnio reikšmių pasiskirstymas tiriamojoje ir kontrolinėje grupėse trečiąją ir ketvirtąją tyrimo dienomis pateikiamas 22 lentelėje ir 21 bei 22 paveiksluose.

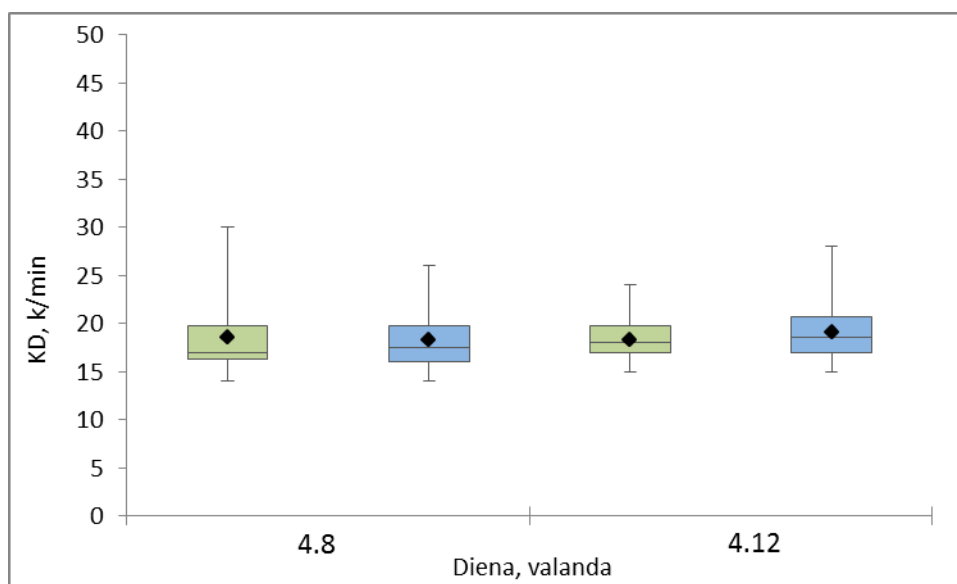
22 lentelė. Kvėpavimo dažnis trečiąją ir ketvirtąją dienomis

Diena, valanda	Tiriamoji grupė			Kontrolinė grupė			p-reikšmė
	$\bar{x} \pm s^*$	Md ^{**}	PI	$\bar{x} \pm s^*$	Md ^{**}	PI	
3.8	18,50 ± 3,04	17,0	[17,37; 19,63]	18,27 ± 2,46	17,0	[17,35; 19,19]	1
3.10	18,57 ± 3,36	18,0	[17,31; 19,82]	21,23 ± 7,07	19,0	[18,60; 23,87]	0,253
3.12	18,47 ± 3,61	17,0	[17,12; 19,81]	20,70 ± 5,60	18,0	[18,61; 22,79]	0,073
3.16	18,87 ± 3,86	17,5	[17,43; 20,31]	19,77 ± 4,27	18,0	[18,17; 21,36]	0,337
3.20	18,37 ± 4,37	17,5	[16,73; 20,00]	19,33 ± 2,96	19,0	[18,23; 20,44]	0,360
4.8	18,60 ± 3,35	17,0	[17,35; 19,85]	18,33 ± 3,03	17,5	[17,20; 19,47]	0,799
4.12	18,27 ± 2,27	18,0	[17,42; 19,12]	19,07 ± 2,74	18,5	[18,04; 20,09]	0,286

*Duomenys pateikti kaip aritmetiniai vidurkiai ± vidutinis imties standartinis nuokrypis; ** – duomenų mediana; PI – 95 % pasikliautinis intervalas

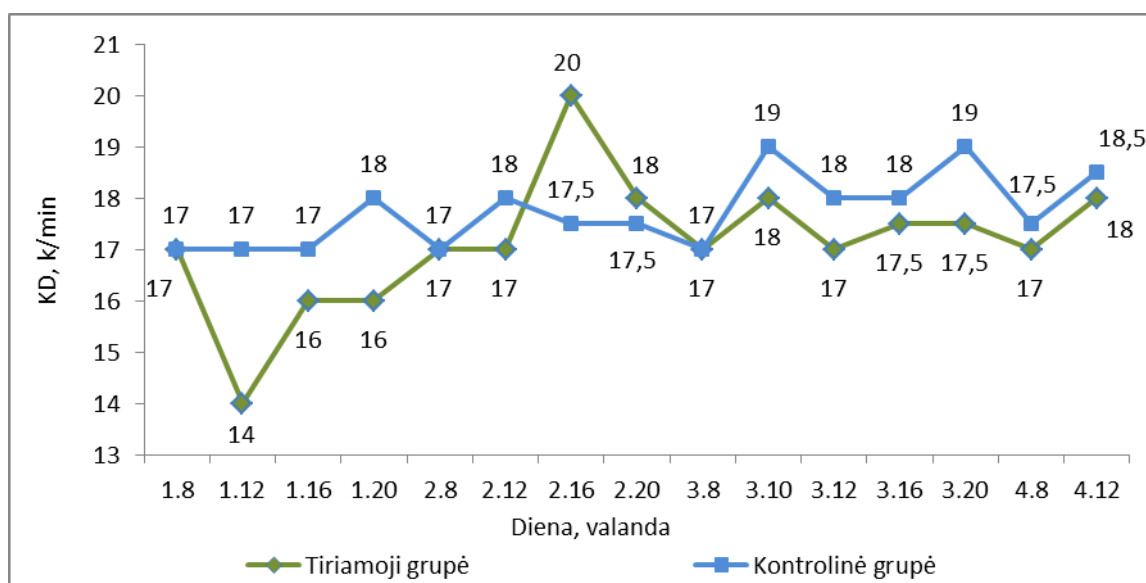


21 paveikslas. Kvėpavimo dažnio (KD) pasiskirstymas grupėse trečiąją dieną



22 paveikslas. Kvėpavimo dažnio (KD) pasiskirstymas grupėse ketvirtąją dieną

Kvėpavimo dažnio medianų palyginimas tarp tiriamosios ir kontrolinės grupių viso tyrimo eigoje pavaizduotas 23 paveiksle.

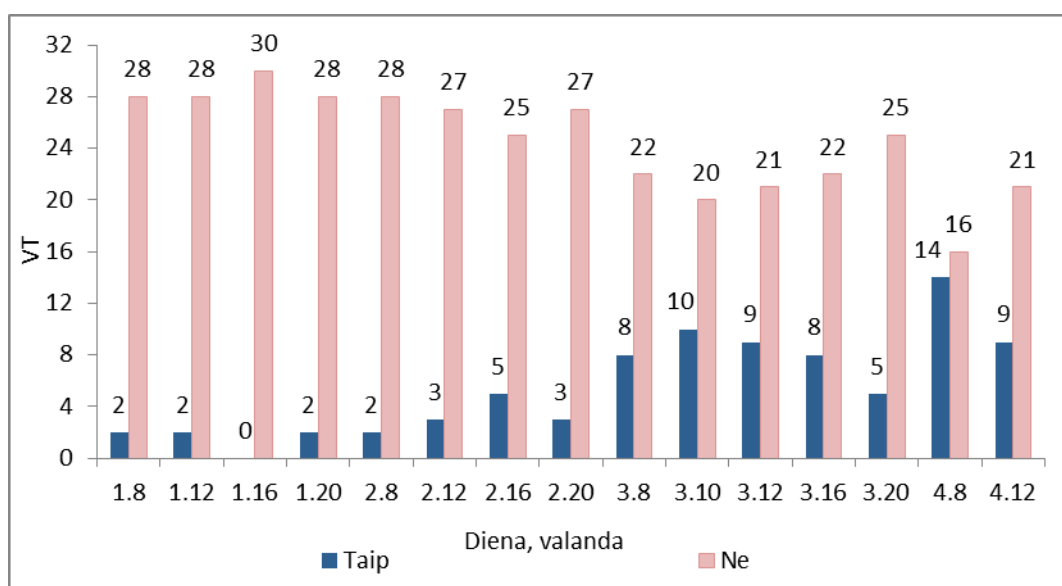


23 paveikslas. Kvėpavimo dažnio (KD) medianų palyginimas tarp grupių

Statistiškai reikšmingas KD skirtumas tarp tiriamosios ir kontrolinės grupių nustatytas tik pirmąją tyrimo dieną (1.20) ($p=0,044$), kai abi grupės gavo identišką gydymą, todėl negali būti vertinamas kaip informatyvus.

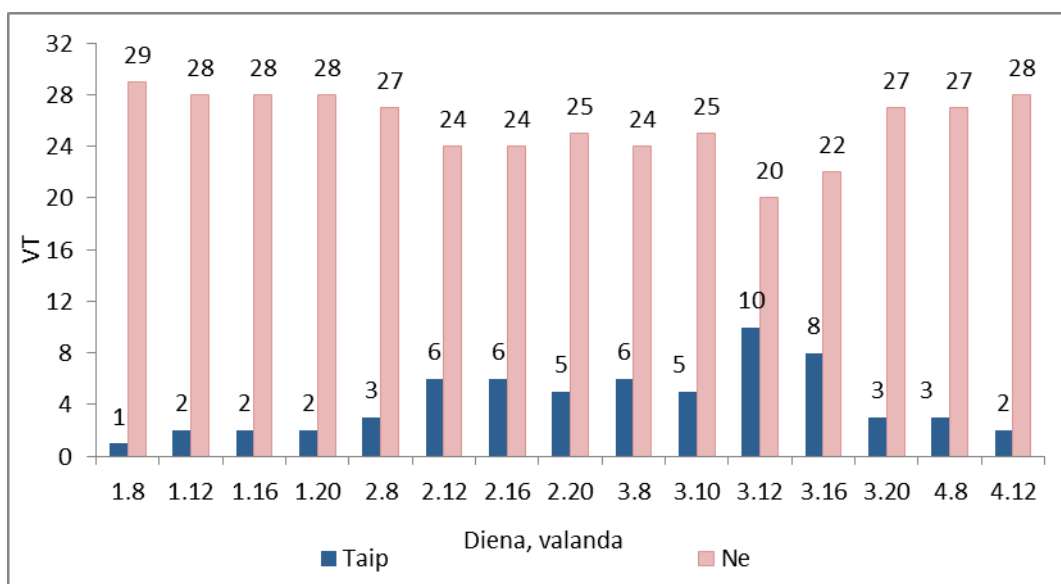
3.5. Virškinamojo trakto reakcija

Šiame skyrelyje pateikiamas kokybinės virškinamojo trakto reakcijos įvertinimas oipidinės detoksikacijos metu, taikant skirtingus naltreksono indukcijos metodus. Virškinamojo trakto (toliau – VT) reakcija buvo vertinama apklausos būdu keletą kartų per dieną. Vertinimas buvo tik kokybinis – tiriamasis pasakydavo, ar viduriavimas yra („Taip“) arba jo nėra („Ne“). VT reakcijos kokybinio vertinimo pasiskirstymas tiriamojoje grupėje viso tyrimo eigoje pateikiamas 24 paveiksle.



24 paveikslas. Virškinamojo trakto (VT) kokybinė reakcija tyrimo eigoje tiriamojoje grupėje

VT reakcijos kokybinio vertinimo pasiskirstymas kontrolinėje grupėje viso tyrimo eigoje pateikiamas 25 paveiksle.



25 paveikslas. Virškinamojo trakto (VT) kokybinė reakcija tyrimo eigoje kontrolinėje grupėje

VT reakcija pirmąją ir antrąją dienomis tiriamojoje ir kontrolinėje grupėse pateikiama 23 lentelėje.

23 lentelė. Virškinamojo trakto reakcija pirmąją ir antrąją dienomis

Diena, valanda	Tiriamoji grupė		Kontrolinė grupė		p-reikšmė*
	Taip	Ne	Taip	Ne	
1.8	2	28	1	29	1
1.12	2	28	2	28	1
1.16	0	30	2	28	0,492
1.20	2	28	2	28	1
2.8	2	28	3	27	1
2.12	3	27	6	24	0,472
2.16	5	25	6	24	1
2.20	3	27	5	25	0,706

*Tikslojo Fišerio testo reikšmė

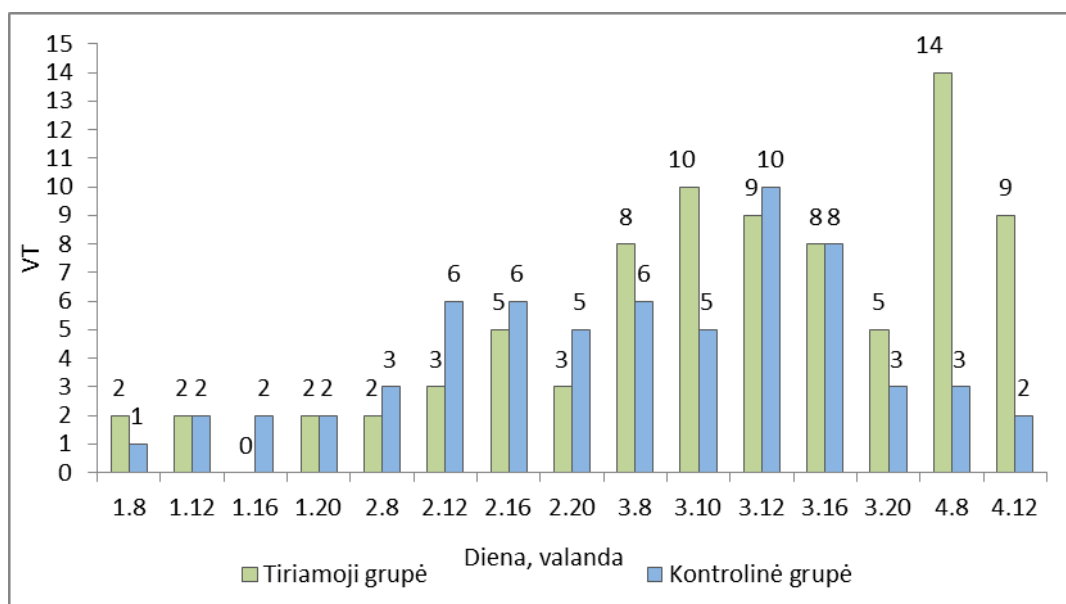
VT reakcija trečiąją ir ketvirtąją dienomis tiriamojoje ir kontrolinėje grupėse pateikiama 24 lentelėje.

24 lentelė. Virškinamojo trakto reakcija trečiąją ir ketvirtąją dienomis

Diena, valanda	Tiriamoji grupė		Kontrolinė grupė		p-reikšmė*
	Taip	Ne	Taip	Ne	
3.8	8	22	6	24	0,761
3.10	10	20	5	25	0,233
3.12	9	21	10	20	1
3.16	8	22	8	22	1
3.20	5	25	3	27	0,480
4.8	14	16	3	27	0,003
4.12	9	21	2	28	0,042

*Tiksliojo Fišerio testo reikšmė

Teigiamos VT reakcijos („Taip“) palyginimas tarp tiriamosios ir kontrolinės grupių viso tyrimo eigoje pavaizduotas 26 paveiksle.



26 paveikslas. Teigiamos virškinamojo trakto (VT) reakcijos palyginimas tarp grupių

Nustatytas statistiškai reikšmingas VT reakcijos skirtumas tarp tiriamosios ir kontrolinės grupių ketvirtąją tyrimo dieną (4.8) ($p=0,003$) ir (4.12) ($p=0,042$) – tiriamosios grupės tiriamieji ketvirtąją parą viduriavo dažniau, nei kontrolinės grupės tiriamieji.

3.6. Gliukozė

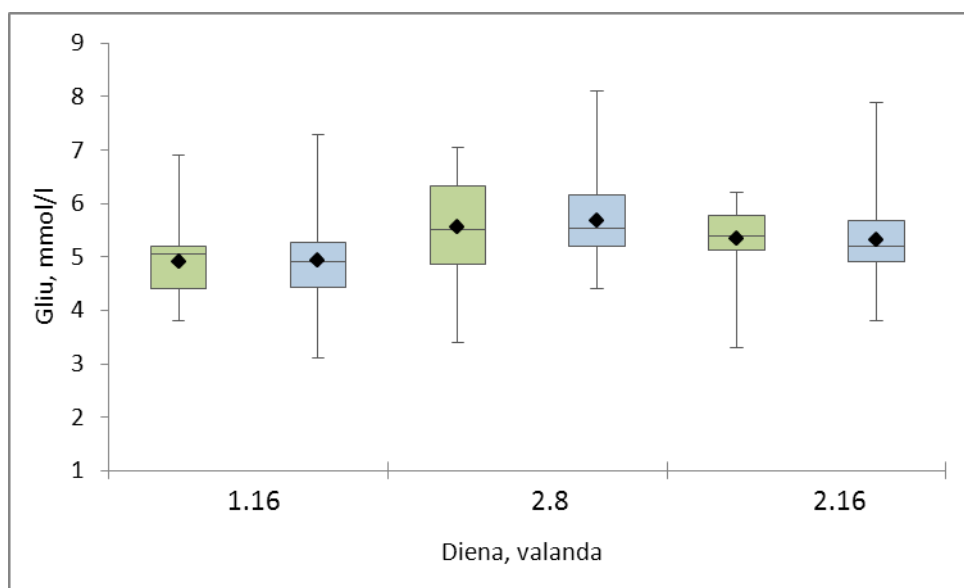
Šiame skyrelyje pateikiami gliukozės koncentracijos tyrimų rezultatai. Tyrimo tikslas buvo ištirti, kaip kinta glikemija – klasikinis biocheminis streso žymuo – opioidinės detoksikacijos eigoje, taikant skirtingus naltreksono indukcijos metodus. Didžiausia

vidutinė gliukozės koncentracija tiriamojoje grupėje nustatyta ketvirtąją parą (4.8), o kontrolinėje – trečiąją parą (3.16). Pastebėta, kad gliukozės koncentracija tendencingai didėjo nuo pirmos iki ketvirtos tyrimo dienos tiek tiriamojoje, tiek kontrolinėje grupėse. Lyginant gliukozės koncentracijas tarp grupių (23 ir 24 paveikslas) nustatytas statistiškai reikšmingas gliukozės koncentracijos medianų skirtumas tarp tiriamosios (5,55 mmol/l) ir kontrolinės (6,55 mmol/l) grupių trečiąją tyrimo parą, praėjus 7 valandoms nuo naltreksono indukcijos pradžios (3.16) ($p=0,013$). Gliukozės koncentracijos reikšmių pasiskirstymas tiriamojoje ir kontrolinėje grupėse tyrimo eigoje pateikiamas 25 lentelėje ir 27 bei 28 paveiksluose.

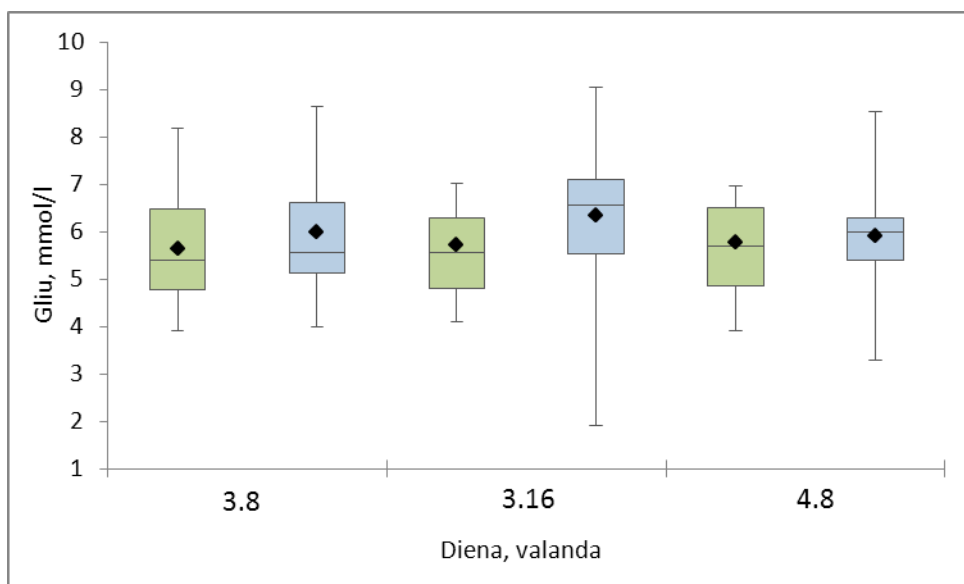
25 lentelė. Gliukozės koncentracijos

Diena, valanda	Tiriamoji grupė			Kontrolinė grupė			p-reikšmė
	$\bar{x} \pm s^*$	Md ^{**}	PI	$\bar{x} \pm s^*$	Md ^{**}	PI	
1.16	4,90 ± 0,72	5,05	[4,63; 5,17]	4,95 ± 0,92	4,90	[4,60; 5,29]	0,812
2.8	5,56 ± 0,91	5,52	[5,22; 5,89]	5,69 ± 0,76	5,54	[5,40; 5,97]	0,912
2.16	5,34 ± 0,64	5,40	[5,10; 5,57]	5,32 ± 0,88	5,20	[4,99; 5,64]	0,382
3.8	5,65 ± 1,08	5,40	[5,25; 6,06]	5,99 ± 1,27	5,55	[5,52; 6,46]	0,379
3.16	5,72 ± 1,41	5,55	[5,19; 6,25]	6,35 ± 1,40	6,55	[5,83; 6,87]	0,013
4.8	5,76 ± 1,17	5,71	[5,33; 6,20]	5,91 ± 1,14	5,41	[5,48; 6,33]	0,584

*Duomenys pateikti kaip aritmetiniai vidurkiai ± vidutinis imties standartinis nuokrypis; ** – duomenų mediana; PI – 95 % pasikliautinis intervalas

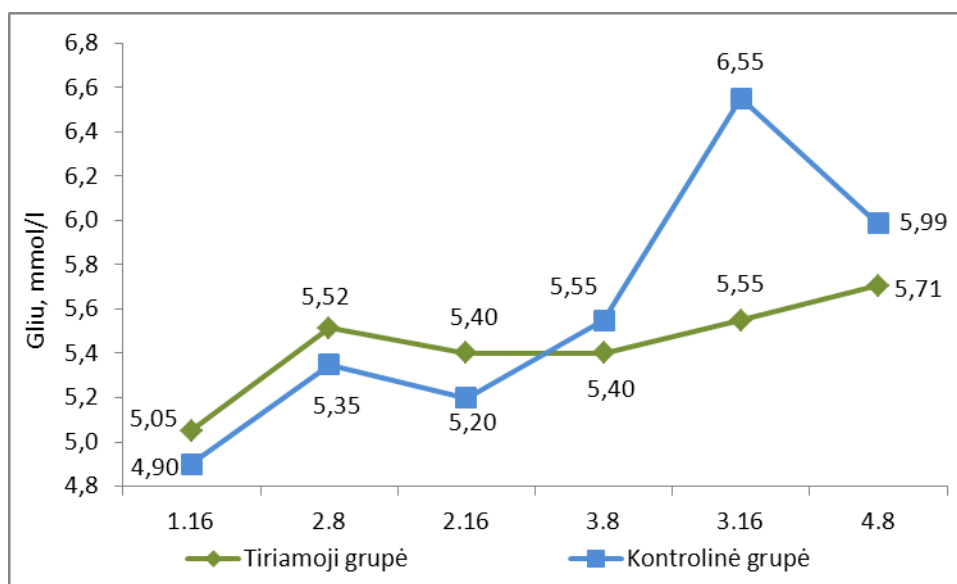


27 paveikslas. Glikemijos (Glu) pasiskirstymas grupėse pirmąją ir antrąją dienomis



28 paveikslas. Glikemijos (Glu) pasiskirstymas grupėse trečiąją ir ketvirtąją dienomis

Gliukozės koncentracijos medianų palyginimas tarp tiriamosios ir kontrolinės grupių viso tyrimo eigoje pavaizduotas 29 paveiksle.



29 paveikslas. Glikemijos (Gliku) medianų palyginimas tarp grupių

Lyginant gliukozės koncentracijas grupėse, nustatyti statistiškai reikšmingi medianų skirtumai tarp 1.16 ir 2.8 ($p=0,005$), 1.16 ir 3.8 ($p=0,002$), 1.16 ir 3.16 ($p=7,14e-05$), 1.16 ir 4.8 ($p=0,002$), 2.8 ir 2.16 ($p=0,022$), 2.8 ir 3.16 ($p=0,008$), 2.16 ir 3.8 ($p=0,027$), 2.16 ir 3.16 ($p=0,003$) bei 2.16 ir 4.8 ($p=0,027$) kontrolinėje grupėje. Šie skirtumai rodo, kad glikemija kontrolinėje grupėje tyrimo eigoje pastoviai didėjo nuo tyrimo pradžios iki pabaigos. Tiriamojoje grupėje nustatyti statistiškai reikšmingi gliukozės koncentracijos medianų skirtumai tarp tyrimo pradžios (1.16) su visais kitais matavimais (1.16 ir 2.8 ($p=0,010$), 1.16 ir 2.16 ($p=0,008$), 1.16 ir 3.8 ($p=0,002$), 1.16 ir 3.16 ($p=0,018$), bei 1.16 ir 4.8 ($p=0,002$), bet nespėjimas koncentracijos pakilimas po naltreksono indukcijos, kaip kontrolinėje grupėje.

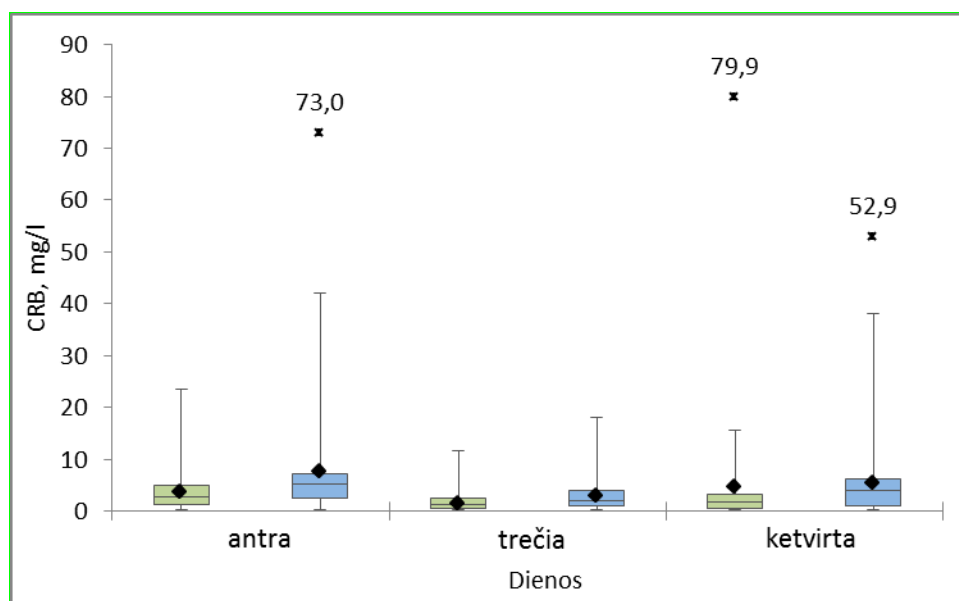
3.7. C reaktyvusis baltymas

Šiame skyrelyje pateikiami CRB koncentracijos tyrimų rezultatai. Žinant, kad kai kurie tyrimai nurodė CRB koncentracijos padidėjimą kaip jautrų stresinio atsako žymenį, tyrimo tikslas buvo iširti, kokią įtaką skirtingi naltreksono indukcijos metodai turi CRB pokyčiams. CRB koncentracijos reikšmių pasiskirstymas tiriamojoje ir kontrolinėje grupėse tyrimo eigoje pateikiamas 26 lentelėje ir 30 bei 31 paveiksluose.

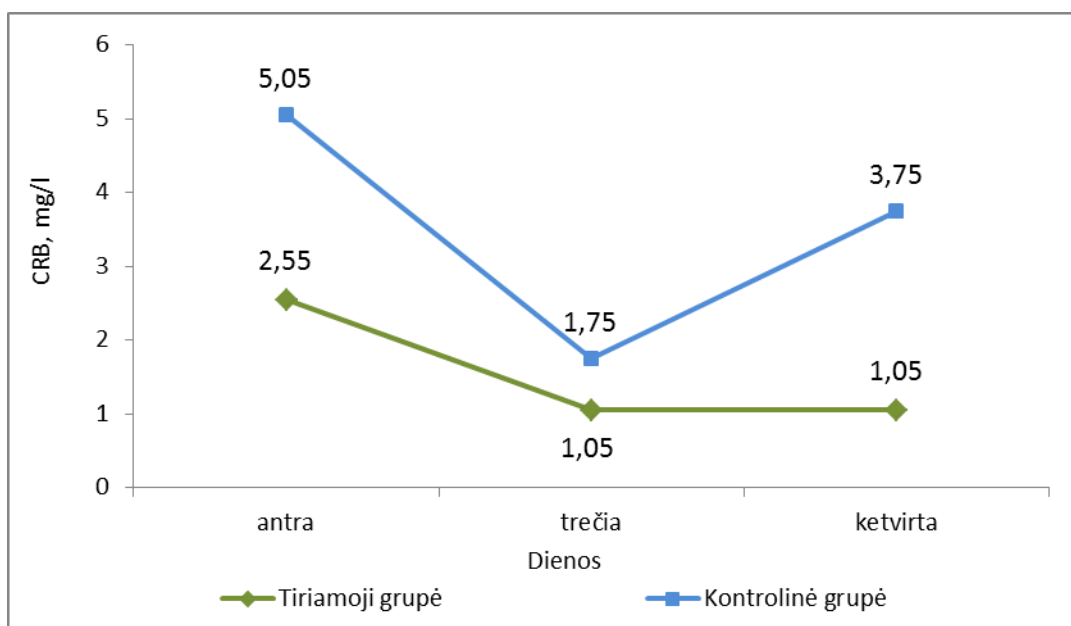
26 lentelė. C reaktyviojo baltymo (CRB) koncentracijos

Diena	Tiriamoji grupė			Kontrolinė grupė			p-reikšmė
	$\bar{x} \pm s^*$	Md**	PI	$\bar{x} \pm s^*$	Md**	PI	
2	3,64 ± 4,62	2,50	[1,88; 5,40]	6,84 ± 8,90	4,85	[3,39; 10,29]	0,071
3	1,49 ± 2,14	1,00	[0,68; 2,31]	2,43 ± 2,90	1,40	[1,30; 3,55]	0,224
4	2,04 ± 3,16	1,00	[0,84; 3,24]	5,09 ± 7,81	3,10	[2,06; 8,11]	0,040

*Duomenys pateikti kaip aritmetiniai vidurkiai ± vidutinis imties standartinis nuokrypis; ** – duomenų mediana; PI – 95 % pasikliautinis intervalas



30 paveikslas. C reaktyviojo baltymo (CRB) koncentracijų pasiskirstymas grupėse



31 paveikslas. C reaktyviojo baltymo (CRB) koncentracijų medianų palyginimas tarp grupių

Vertinant CRB koncentracijų reikšmes buvo atmesti 3 rezultatai (iš 180) – 2 to paties tiriamojo iš kontrolinės ir 1 iš tiriamosios grupės (žr. 30 paveikslą), kurie buvo įvertinti kaip išskirtys, visais atvejais sąlygotos aiškios ūminės somatinės patologijos, atsiradusios tyrimo eigoje ar tiesiogiai prieš prasidedant tyrimui. Vertinant CRB koncentracijas nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas tarp tiriamosios ir kontrolinės grupių ketvirtąją tyrimo parą ($p=0,040$).

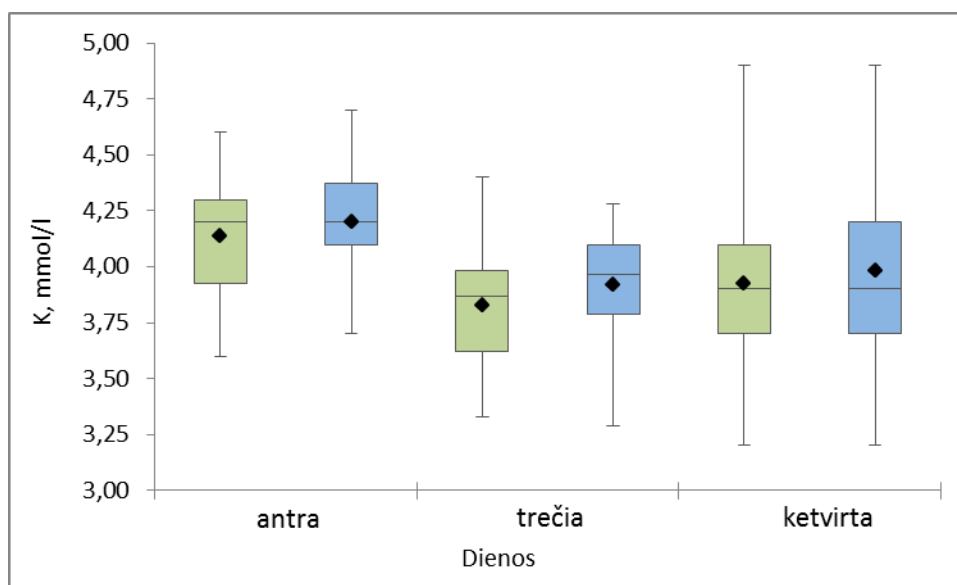
3.8. Elektrolitai

Šiame skyrelyje pateikiami kai kurių elektrolitų koncentracijos tyrimų rezultatai. Tyrimo tikslas buvo nustatyti, kaip kito elektrolitų koncentracijos opioidinės detoksikacijos eigoje, taikant skirtingus naltreksono indukcijos metodus. Kalio koncentracijos reikšmių pasiskirstymas tiriamojoje ir kontrolinėje grupėse tyrimo eigoje pateikiamas 27 lentelėje ir 32 paveiksle.

27 lentelė. Kalio (K) koncentracijos

Diena	Tiriamoji grupė			Kontrolinė grupė			p-reikšmė
	$\bar{x} \pm s^*$	Md**	PI	$\bar{x} \pm s^*$	Md**	PI	
2	4,14 ± 0,26	4,20	[4,04; 4,23]	4,20 ± 0,23	4,20	[4,12; 4,29]	0,288
3	3,83 ± 0,26	3,87	[3,73; 3,93]	3,92 ± 0,26	3,97	[3,82; 4,02]	0,105
4	3,92 ± 0,37	3,90	[3,79; 4,06]	3,98 ± 0,35	3,90	[3,85; 4,11]	0,645

*Duomenys pateikti kaip aritmetiniai vidurkiai ± vidutinis imties standartinis nuokrypis; ** – duomenų mediana; PI – 95 % pasikliautinis intervalas



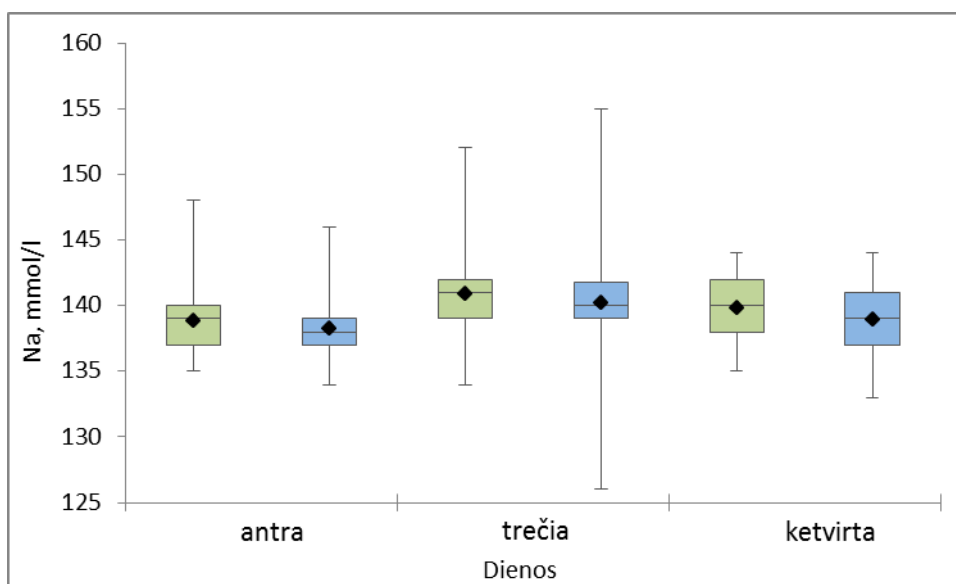
32 paveikslas. Kalio (K) koncentracijų pasiskirstymas grupėse

Natrio koncentracijos reikšmių pasiskirstymas tiriamojoje ir kontrolinėje grupėse tyrimo eigoje pateikiamas 28 lentelėje ir 33 paveiksle.

28 lentelė. Natrio (Na) koncentracijos

Diena	Tiriamoji grupė			Kontrolinė grupė			p-reikšmė
	$\bar{x} \pm s^*$	Md**	PI	$\bar{x} \pm s^*$	Md**	PI	
2	138,70 ± 2,59	139	[137,73; 139,67]	138,17 ± 2,80	138	[137,12; 139,21]	0,210
3	140,80 ± 3,39	141	[139,54; 142,07]	140,13 ± 4,55	140	[138,43; 141,83]	0,344
4	139,73 ± 2,46	140	[138,81; 140,65]	138,87 ± 3,00	139	[137,75; 139,99]	0,227

*Duomenys pateikti kaip aritmetiniai vidurkiai ± vidutinis imties standartinis nuokrypis; ** – duomenų mediana; PI – 95 % pasikliautinis intervalas



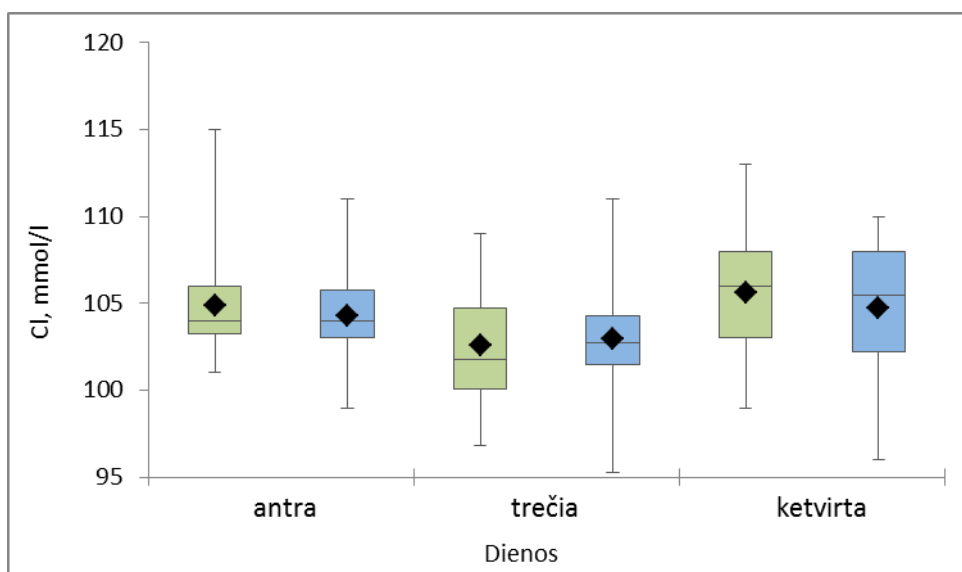
33 paveikslas. Natrio (Na) koncentracijų pasiskirstymas grupėse

Chloro koncentracijos reikšmių pasiskirstymas tiriamojoje ir kontrolinėje grupėse tyrimo eigoje pateikiamas 29 lentelėje ir 34 paveiksle.

29 lentelė. Chloro (Cl) koncentracijos

Diena \ Cl	Tiriamoji grupė			Kontrolinė grupė			p-reikšmė
	$\bar{x} \pm s^*$	Md**	PI	$\bar{x} \pm s^*$	Md**	PI	
2	104,85 ± 2,87	104,00	[103,78; 105,92]	104,26 ± 2,92	104,00	[103,17; 105,35]	0,633
3	102,58 ± 3,20	101,80	[101,39; 103,78]	102,95 ± 3,47	102,70	[101,66; 104,25]	0,669
4	105,60 ± 3,56	106,00	[104,27; 106,93]	104,71 ± 3,74	105,50	[103,31; 106,10]	0,573

*Duomenys pateikti kaip aritmetiniai vidurkiai ± vidutinis imties standartinis nuokrypis; ** – duomenų mediana; PI – 95 % pasikliautinis intervalas



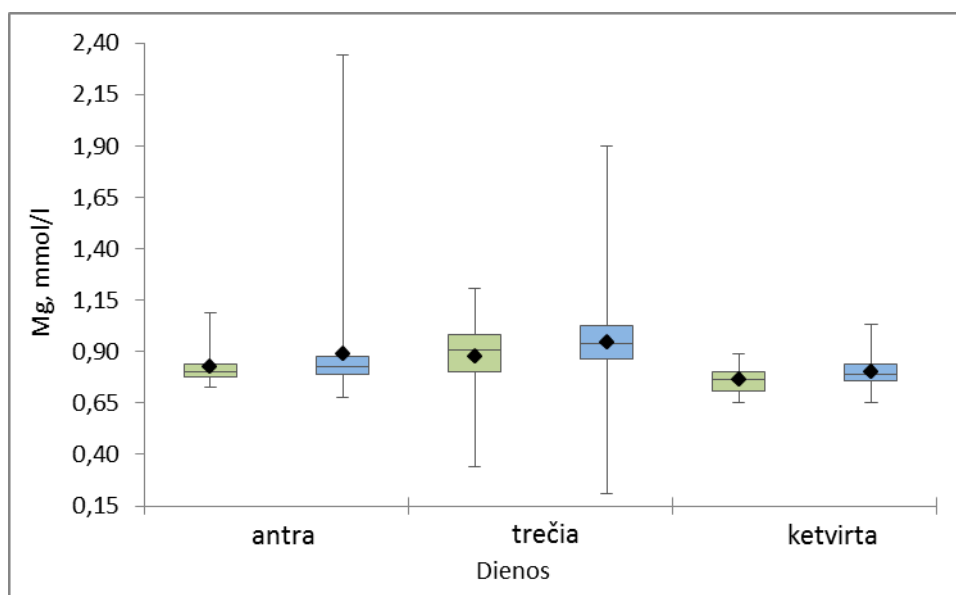
34 paveikslas. Chloro (Cl) koncentracijų pasiskirstymas grupėse

Magnio koncentracijos reikšmių pasiskirstymas tiriamojoje ir kontrolinėje grupėse tyrimo eigoje pateikiamas 30 lentelėje ir 35 paveiksle.

30 lentelė. Magnio (Mg) koncentracijos

Diena	Tiriamoji grupė			Kontrolinė grupė			p-reikšmė
	$\bar{x} \pm s^*$	Md ^{**}	PI	$\bar{x} \pm s^*$	Md ^{**}	PI	
2	0,82 ± 0,09	0,80	[0,79; 0,86]	0,89 ± 0,28	0,83	[0,78; 0,99]	0,157
3	0,88 ± 0,19	0,91	[0,80; 0,95]	0,95 ± 0,26	0,94	[0,85; 1,04]	0,214
4	0,76 ± 0,06	0,77	[0,74; 0,79]	0,80 ± 0,08	0,79	[0,77; 0,83]	0,041

*Duomenys pateikti kaip aritmetiniai vidurkiai ± vidutinis imties standartinis nuokrypis; ** – duomenų mediana; PI – 95 % pasikliautinis intervalas



35 paveikslas. Magnio (Mg) koncentracijų pasiskirstymas grupėse

Statistiškai reikšmingų skirtumų tarp tiriamosios ir kontrolinės grupių vertinant kalio, natrio, chloro koncentracijų reikšmes nenustatyta. Vertinant magnio koncentracijas nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas tarp tiriamosios ir kontrolinės grupių ketvirtąjį tyrimo parą ($p=0,041$).

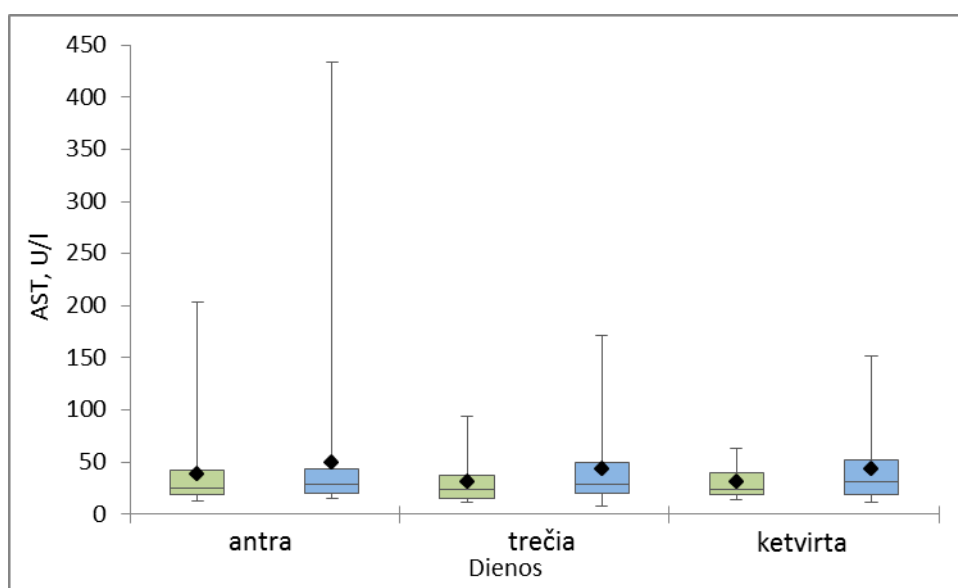
3.9. Kepenų fermentai

Šiame skyrelyje pateikiami kepenų fermentų koncentracijos tyrimų rezultatai. Tyrimo tikslas buvo nustatyti, kaip kito šių fermentų koncentracijos opioidinės detoksikacijos eigoje, taikant skirtingus naltreksono indukcijos metodus. Vertinant AST ir ALT koncentracijų reikšmes buvo atmesti po 3 rezultatus – 2 to paties tiriamojo iš kontrolinės ir 1 iš tiriamosios grupės, kurie buvo įvertinti kaip išskirtys, visais atvejais sąlygotos aiškios ūminės somatinės patologijos, atsiradusios tyrimo eigoje ar tiesiogiai prieš prasidedant tyrimui. AST koncentracijos reikšmių pasiskirstymas tiriamojoje ir kontrolinėje grupėse tyrimo eigoje pateikiamas 31 lentelėje ir 36 paveiksle.

31 lentelė. Aspartato aminotransferazės (AST) koncentracijos

AST Diena	Tiriamoji grupė			Kontrolinė grupė			p-reikšmė
	$\bar{x} \pm s^*$	Md**	PI	$\bar{x} \pm s^*$	Md**	PI	
2	31,83 ± 19,99	24,0	[24,22; 39,43]	49,07 ± 77,37	30,0	[19,07; 79,08]	0,270
3	28,03 ± 17,34	23,0	[21,44; 34,63]	43,07 ± 37,19	31,0	[28,65; 57,49]	0,108
4	29,76 ± 14,53	24,0	[24,23; 35,29]	43,04 ± 32,60	32,5	[30,40; 55,68]	0,160

*Duomenys pateikti kaip aritmetiniai vidurkiai ± vidutinis imties standartinis nuokrypis; ** – duomenų mediana; PI – 95 % pasikliautinis intervalas



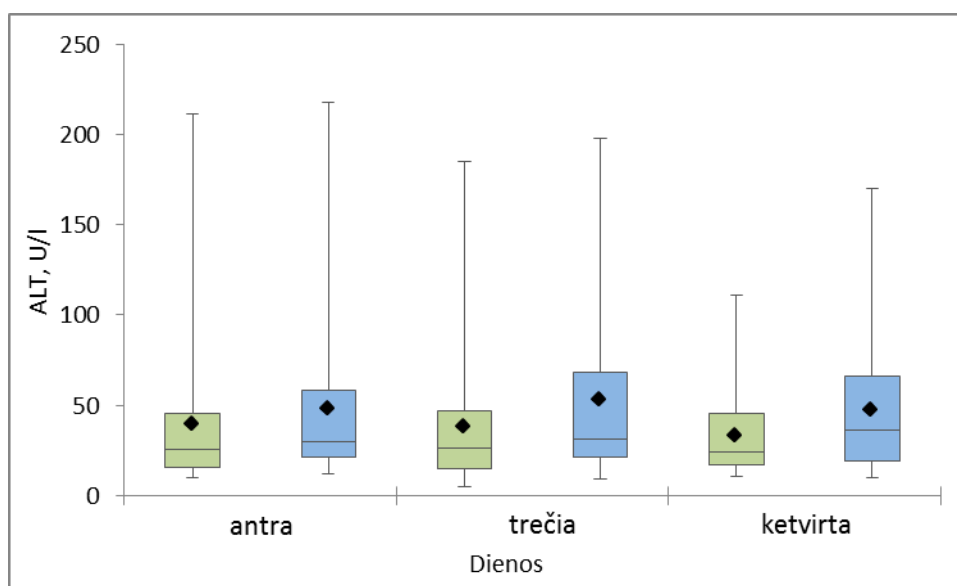
36 paveikslas. Aspartato aminotransferazės (AST) koncentracijų pasiskirstymas grupėse

ALT koncentracijos reikšmių pasiskirstymas tiriamojoje ir kontrolinėje grupėse tyrimo eigoje pateikiamas 32 lentelėje ir 37 paveiksle.

32 lentelė. Alanino aminotransferazės (ALT) koncentracijos

ALT Diena	Tiriamoji grupė			Kontrolinė grupė			p-reikšmė
	$\bar{x} \pm s^*$	Md**	PI	$\bar{x} \pm s^*$	Md**	PI	
2	33,72 ± 23,90	24,0	[24,63; 42,82]	49,68 ± 44,46	31,5	[32,44; 66,92]	0,090
3	33,34 ± 23,39	24,0	[24,45; 42,24]	53,96 ± 49,32	35,0	[34,84; 73,09]	0,089
4	30,90 ± 18,74	22,0	[23,77; 38,02]	48,71 ± 38,09	37,5	[33,95; 63,48]	0,078

*Duomenys pateikti kaip aritmetiniai vidurkiai ± vidutinis imties standartinis nuokrypis; ** – duomenų mediana; PI – 95 % pasikliautinis intervalas



37 paveikslas. Alanino aminotransferazės (ALT) koncentracijų pasiskirstymas grupėse

Statistiškai reikšmingų skirtumų tarp tiriamosios ir kontrolinės grupių vertinant kepenų fermentų reikšmes nenustatyta.

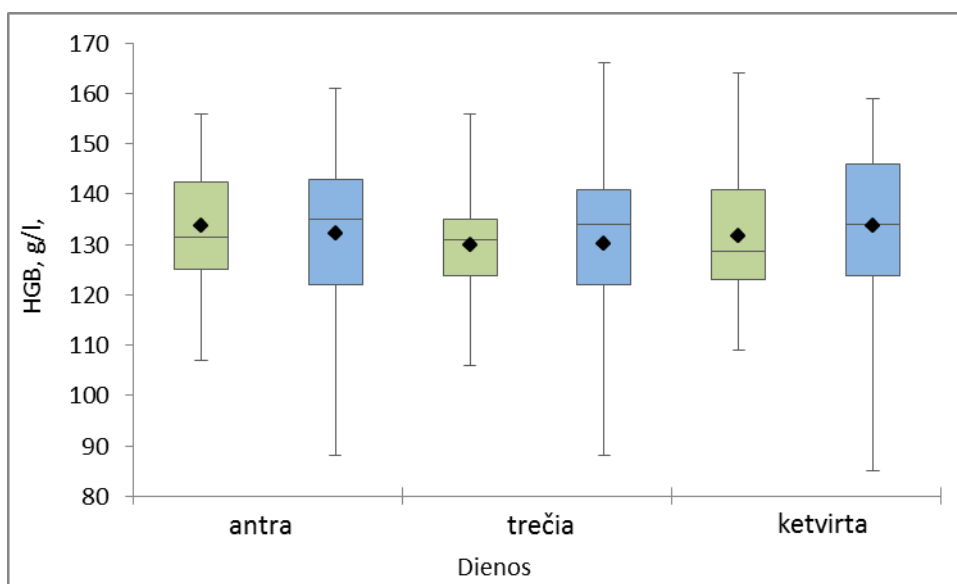
3.10. Bendrieji kraujo tyrimai

Šiame skyrelyje pateikiami kai kurie bendrųjų kraujo tyrimų rezultatai. Tyrimo tikslas buvo nustatyti, kaip šie rodikliai, kurie gali veikiami detoksikacijos proceso, kito tyrimo eigoje, taikant skirtingus naltreksono indukcijos metodus. Hemoglobino reikšmių pasiskirstymas tiriamojoje ir kontrolinėje grupėse tyrimo eigoje pateikiamas 33 lentelėje ir 38 paveiksle.

33 lentelė. Hemoglobino (HGB) koncentracijos

Diena \ HGB	Tiriamoji grupė			Kontrolinė grupė			p-reikšmė
	$\bar{x} \pm s^*$	Md ^{**}	PI	$\bar{x} \pm s^*$	Md ^{**}	PI	
2	133,63 ± 12,83	131,50	[128,84; 138,43]	132,07 ± 16,11	135	[126,05; 138,08]	0,679
3	129,87 ± 12,21	131,00	[125,31; 134,42]	130,27 ± 16,27	134	[124,19; 136,34]	0,915
4	131,77 ± 13,51	128,50	[126,72; 136,81]	133,67 ± 15,87	134	[127,74; 139,59]	0,619

* Duomenys pateikti kaip aritmetiniai vidurkiai ± vidutinis imties standartinis nuokrypis; ** – duomenų mediana; PI – 95 % pasikliautinis intervalas



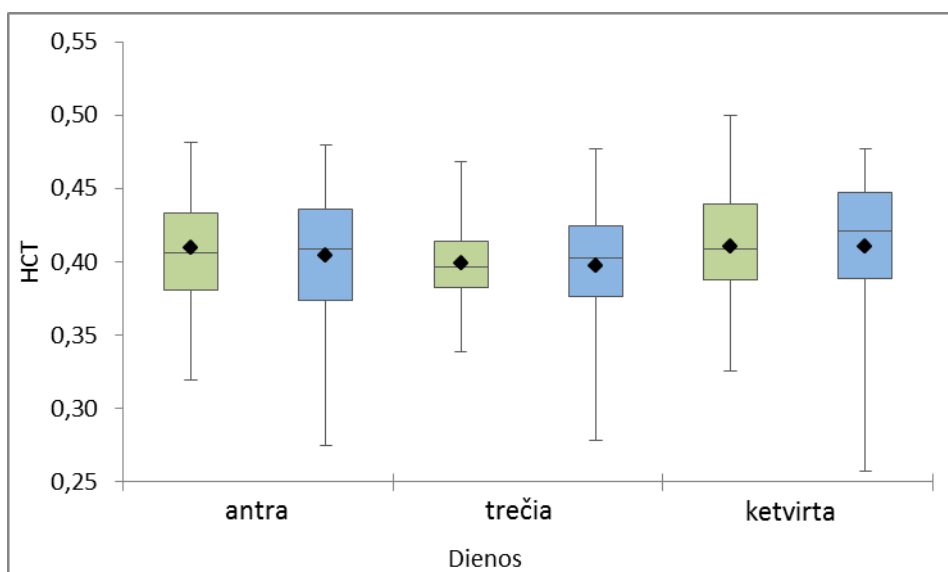
38 paveikslas. Hemoglobino (HGB) reikšmių pasiskirstymas grupėse

Hematokrito reikšmių pasiskirstymas tiriamojoje ir kontrolinėje grupėse tyrimo eigoje pateikiamas 34 lentelėje ir 39 paveiksle.

34 lentelė. Hematokrito (HCT) reikšmės

HCT Diena	Tiramoji grupė			Kontrolinė grupė			p-reikšmė
	$\bar{x} \pm s^*$	Md ^{**}	PI	$\bar{x} \pm s^*$	Md ^{**}	PI	
2	0,41 ± 0,04	0,41	[0,39; 0,42]	0,40 ± 0,05	0,41	[0,39; 0,42]	0,900
3	0,40 ± 0,03	0,40	[0,39; 0,41]	0,40 ± 0,04	0,40	[0,38; 0,41]	0,751
4	0,41 ± 0,04	0,41	[0,40; 0,42]	0,41 ± 0,05	0,42	[0,39; 0,43]	0,574

*Duomenys pateikti kaip aritmetiniai vidurkiai ± vidutinis imties standartinis nuokrypis; ** – duomenų mediana; PI – 95 % pasikliautinis intervalas



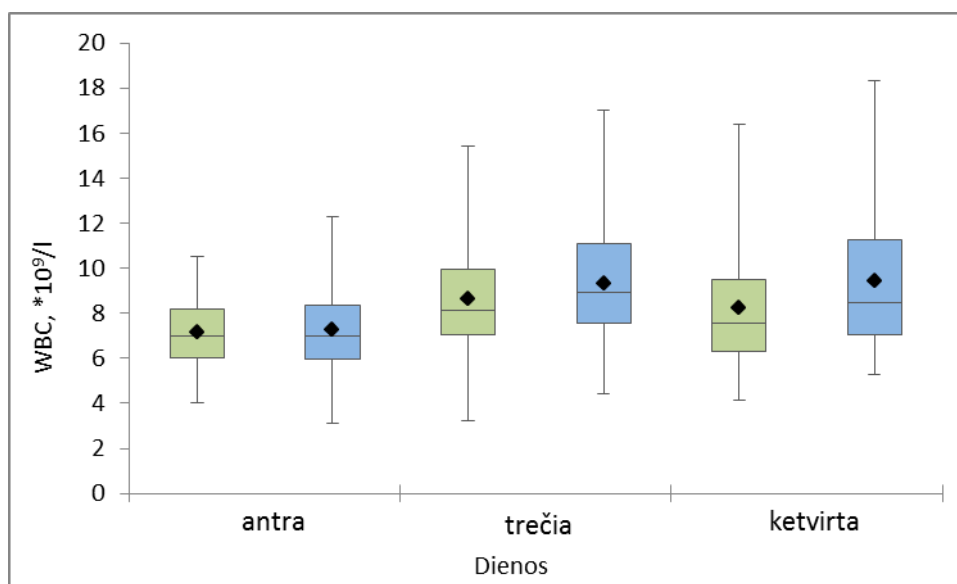
39 paveikslas. Hematokrito (HCT) reikšmių pasiskirstymas grupėse

Leukocitų reikšmių pasiskirstymas tiriamojoje ir kontrolinėje grupėse tyrimo eigoje pateikiamas 35 lentelėje ir 40 paveiksle.

35 lentelė. Leukocitų (WBC) reikšmės

WBC Diena	Tiriamoji grupė			Kontrolinė grupė			p-reikšmė
	$\bar{x} \pm s^*$	Md ^{**}	PI	$\bar{x} \pm s^*$	Md ^{**}	PI	
2	7,14 ± 1,55	7,00	[6,57; 7,72]	7,25 ± 2,19	7,00	[6,43; 8,07]	0,831
3	8,63 ± 2,46	8,15	[7,713; 9,55]	9,30 ± 2,93	8,90	[8,21; 10,39]	0,345
4	8,25 ± 2,89	7,55	[7,17; 9,33]	9,43 ± 3,16	8,50	[8,25; 10,61]	0,112

* Duomenys pateikti kaip aritmetiniai vidurkiai ± vidutinis imties standartinis nuokrypis; ** – duomenų mediana; PI – 95 % pasikliautinis intervalas



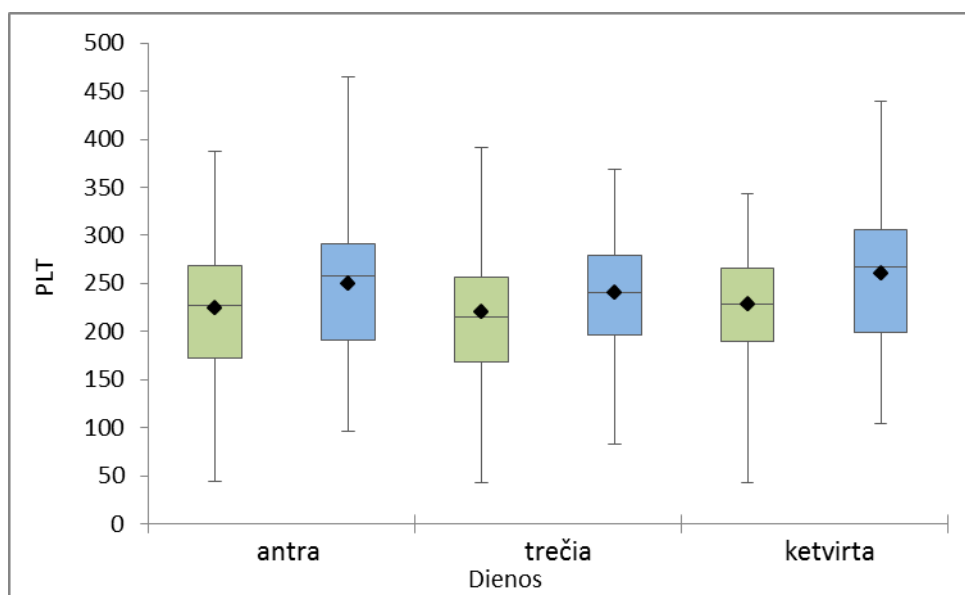
40 paveikslas. Leukocitų (WBC) reikšmių pasiskirstymas grupėse

Trombocitų reikšmių pasiskirstymas tiriamojoje ir kontrolinėje grupėse tyrimo eigoje pateikiamas 36 lentelėje ir 41 paveiksle.

36 lentelė. Trombocitų (PLT) reikšmės

PLT Diena	Tiriamoji grupė			Kontrolinė grupė			p-reikšmė
	$\bar{x} \pm s^*$	Md**	PI	$\bar{x} \pm s^*$	Md**	PI	
2	224,2 ± 70,56	227,50	[197,85; 250,55]	250,27 ± 78,54	258,00	[220,94; 279,60]	0,182
3	220,4 ± 69,59	214,50	[194,42; 246,39]	240,07 ± 67,26	240,00	[214,95; 265,18]	0,270
4	228,50 ± 61,15	229,00	[205,67; 251,33]	260,83 ± 74,40	266,50	[233,05; 288,61]	0,071

*Duomenys pateikti kaip aritmetiniai vidurkiai ± vidutinis imties standartinis nuokrypis; ** – duomenų mediana; PI – 95 % pasikliautinis intervalas



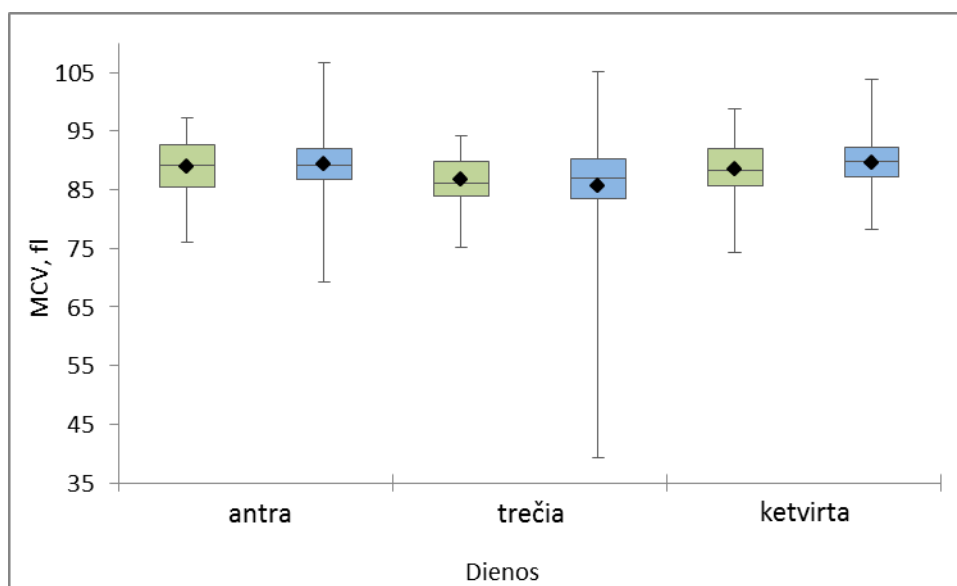
41 paveikslas. Trombocitų (PLT) reikšmių pasiskirstymas grupėse

Vidutinio eritrocitų tūrio reikšmių pasiskirstymas tiriamojoje ir kontrolinėje grupėse tyrimo eigoje pateikiamas 37 lentelėje ir 42 paveiksle.

37 lentelė. Vidutinio eritrocitų tūrio (MCV) reikšmės

MCV Diena	Tiriamoji grupė			Kontrolinė grupė			p-reikšmė
	$\bar{x} \pm s^*$	Md ^{**}	PI	$\bar{x} \pm s^*$	Md ^{**}	PI	
2	88,89 ± 5,04	89,15	[87,01; 90,77]	89,38 ± 5,73	89,20	[87,24; 91,51]	0,751
3	86,65 ± 4,38	86,00	[85,02; 88,28]	85,54 ± 10,13	86,90	[81,75; 89,32]	0,912
4	88,53 ± 5,14	88,30	[86,60; 90,45]	89,56 ± 4,81	89,70	[87,76; 91,35]	0,427

*Duomenys pateikti kaip aritmetiniai vidurkiai ± vidutinis imties standartinis nuokrypis; ** – duomenų mediana; PI – 95 % pasikliautinis intervalas



42 paveikslas. Vidutinio eritrocitų tūrio (MCV) pasiskirstymas grupėse

Statistiškai reikšmingų skirtumų tarp tiriamosios ir kontrolinės grupių vertinant bendrųjų kraujo tyrimų reikšmes nenustatyta.

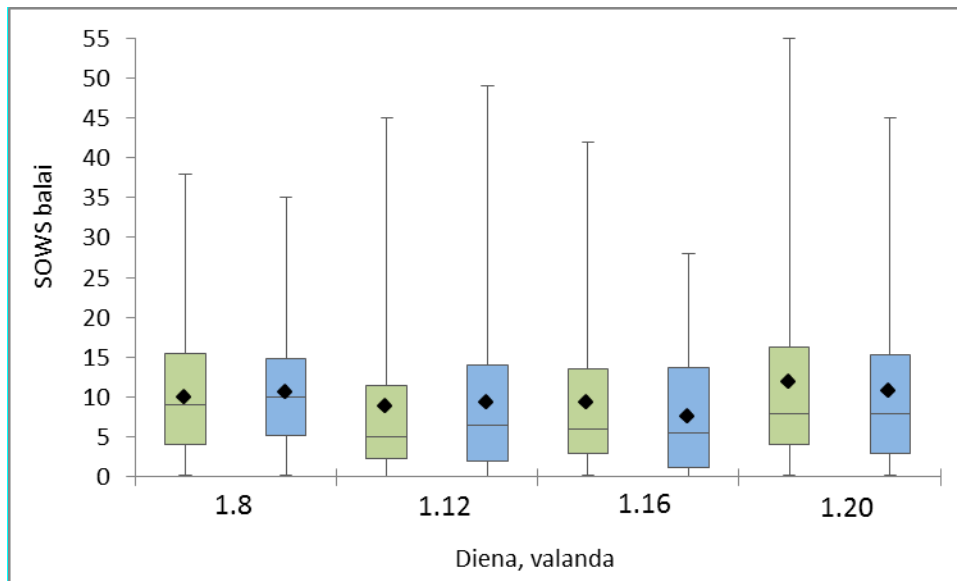
3.11. Subjektyvi ir objektyvi opioidinės abstinencijos skalės

Šiame skyrelyje pateikiami OOWS ir SOWS skalių reikšmių vertinimo rezultatai. Tyrimo tikslas buvo nustatyti, kaip šių skalių rodikliai kito tyrimo eigoje, priklausomai nuo skirtingų naltreksono indukcijos metodų. SOWS reikšmių pasiskirstymas tiriamojoje ir kontrolinėje grupėse pirmąją dieną pateikiamas 38 lentelėje ir 43 paveiksle.

38 lentelė. Subjektyvios opioidinės abstinencijos skalės (SOWS) reikšmės pirmąją dieną

SOWS Diena, valanda	Tiriamoji grupė			Kontrolinė grupė			p-reikšmė
	$\bar{x} \pm s^*$	Md**	PI	$\bar{x} \pm s^*$	Md**	PI	
1.8	10,00 ± 8,18	9,0	[6,95; 13,05]	10,60 ± 7,75	10,0	[7,70; 13,50]	0,773
1.12	8,97 ± 10,66	5,0	[4,99; 12,95]	9,33 ± 10,39	6,5	[5,45; 13,21]	0,935
1.16	9,30 ± 9,82	6,0	[5,63; 12,97]	7,57 ± 7,64	5,5	[4,71; 10,42]	0,467
1.20	12,00 ± 12,07	8,0	[7,49; 16,51]	10,77 ± 10,79	8,0	[6,74; 14,80]	0,667

*Duomenys pateikti kaip aritmetiniai vidurkiai ± vidutinis imties standartinis nuokrypis; ** – duomenų mediana; PI – 95 % pasikliautinis intervalas



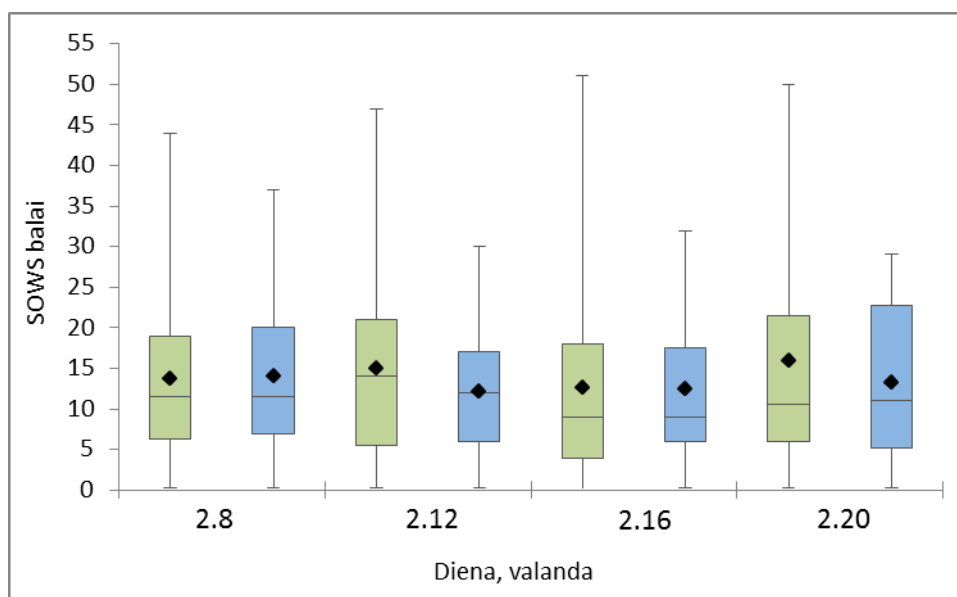
43 paveikslas. Subjektyvios opioidinės abstinencijos skalės (SOWS) reikšmių pasiskirstymas grupėse pirmąją dieną

SOWS reikšmių pasiskirstymas tiriamojoje ir kontrolinėje grupėse antrąją dieną pateikiamas 39 lentelėje ir 44 paveiksle.

39 lentelė. Subjektyvios opioidinės abstinencijos skalės (SOWS) reikšmės antrąją dieną

SOWS Diena, valanda	Tiriamoji grupė			Kontrolinė grupė			p-reikšmė
	$\bar{x} \pm s^*$	Md**	PI	$\bar{x} \pm s^*$	Md**	PI	
2.8	13,57 ± 9,80	11,5	[9,91; 17,23]	13,97 ± 9,50	11,5	[10,42; 17,52]	0,773
2.12	14,83 ± 11,43	14,0	[10,57; 19,10]	11,97 ± 7,18	12,0	[9,29; 14,65]	0,250
2.16	12,53 ± 11,63	9,0	[8,19; 16,88]	12,33 ± 9,01	9,0	[8,97; 15,70]	0,662
2.20	15,77 ± 13,63	10,5	[10,68; 20,86]	13,07 ± 9,39	11,0	[9,56; 16,57]	0,679

*Duomenys pateikti kaip aritmetiniai vidurkiai ± vidutinis imties standartinis nuokrypis; ** – duomenų mediana; PI – 95 % pasikliautinis intervalas



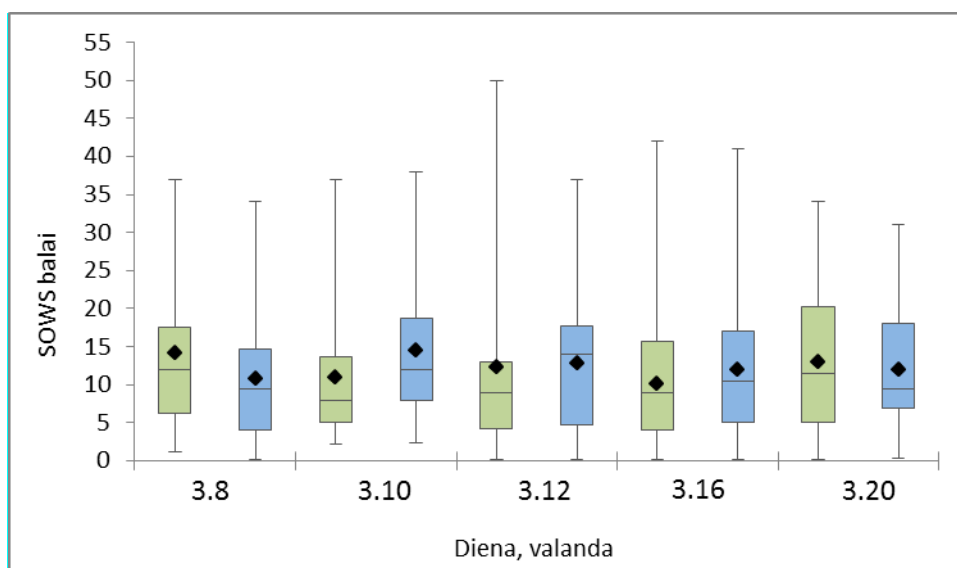
44 paveikslas. Subjektyvios opioidinės abstinencijos skalės (SOWS) reikšmių pasiskirstymas grupėse antrąją dieną

SOWS reikšmių pasiskirstymas tiriamojoje ir kontrolinėje grupėse trečiąją dieną pateikiamas 40 lentelėje ir 45 paveiksle.

40 lentelė. Subjektyvios opioidinės abstinencijos skalės (SOWS) reikšmės trečiąją dieną

SOWS Diena, valanda	Tiramoji grupė			Kontrolinė grupė			p-reikšmė
	$\bar{x} \pm s^*$	Md**	PI	$\bar{x} \pm s^*$	Md**	PI	
3.8	14,10 ± 9,96	12,0	[10,38; 17,82]	10,73 ± 8,76	9,5	[7,46; 14,00]	0,155
3.10	10,93 ± 8,95	8,0	[7,59; 14,28]	14,57 ± 10,03	12,0	[10,82; 18,31]	0,090
3.12	12,30 ± 12,10	9,0	[7,78; 16,82]	12,90 ± 8,92	14,0	[9,57; 16,23]	0,344
3.16	10,20 ± 8,83	9,0	[6,90; 13,50]	12,03 ± 9,76	10,5	[8,39; 15,68]	0,424
3.20	13,03 ± 10,09	11,5	[9,26; 16,80]	11,97 ± 8,83	9,5	[8,67; 15,26]	0,745

*Duomenys pateikti kaip aritmetiniai vidurkiai ± vidutinis imties standartinis nuokrypis; ** – duomenų mediana; PI – 95 % pasikliautinis intervalas



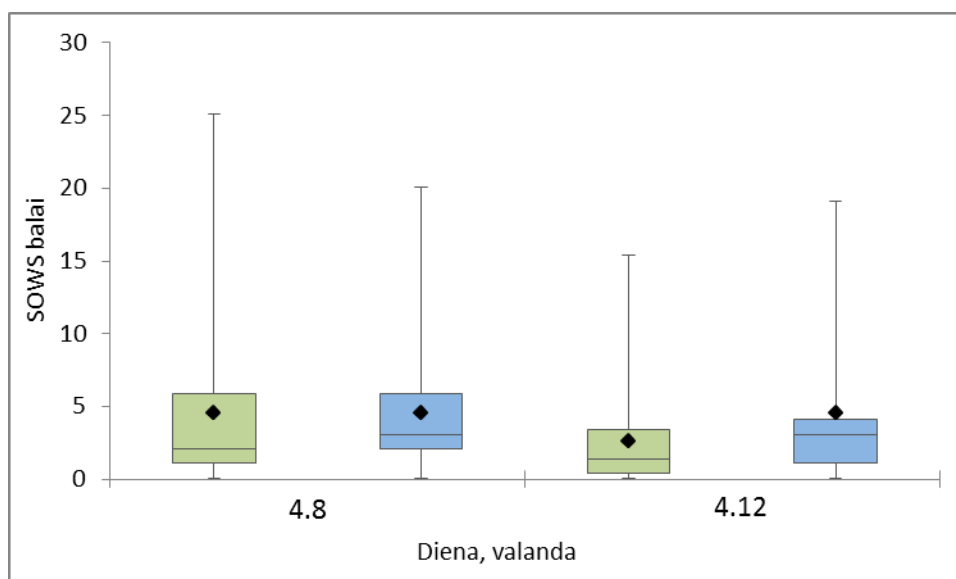
45 paveikslas. Subjektyvios opioidinės abstinencijos skalės (SOWS) reikšmių pasiskirstymas grupėse trečiąją dieną

SOWS reikšmių pasiskirstymas tiriamojoje ir kontrolinėje grupėse ketvirtąją dieną pateikiamas 41 lentelėje ir 46 paveiksle.

41 lentelė. Subjektyvios opioidinės abstinencijos skalės (SOWS) reikšmės ketvirtąją dieną

SOWS Diena, valanda	Tiramoji grupė			Kontrolinė grupė			p-reikšmė
	$\bar{x} \pm s^*$	Md**	PI	$\bar{x} \pm s^*$	Md**	PI	
4.8	4,53 ± 6,15	2,0	[2,24; 6,83]	4,57 ± 5,30	3,0	[2,59; 6,54]	0,654
4.12	2,67 ± 3,65	1,0	[1,30; 4,03]	4,60 ± 5,49	3,0	[2,55; 6,65]	0,070

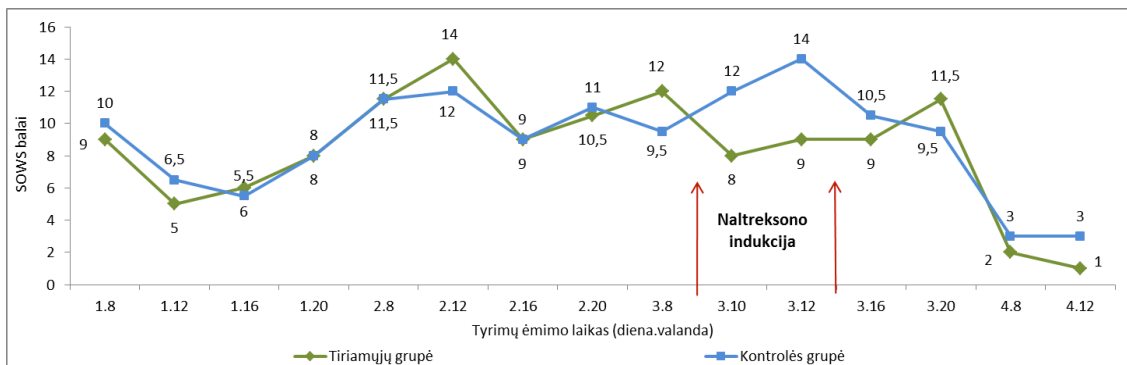
*Duomenys pateikti kaip aritmetiniai vidurkiai ± vidutinis imties standartinis nuokrypis; ** – duomenų mediana; PI – 95 % pasikliautinis intervalas



46 paveikslas. Subjektyvios opioidinės abstinencijos skalės (SOWS) reikšmių pasiskirstymas grupėse ketvirtą dieną

Pirmąsias dvi tyrimo paras nenustatyta jokių statistiškai reikšmingų SOWS skalės reikšmių skirtumų tarp tiriamosios ir kontrolinės grupių. Trečiąją tyrimo parą, pradėjus naltreksono indukciją, stebėtas tiriamųjų subjektyvios būklės pagerėjimas tiriamojoje grupėje, t.y. SOWS skalės reikšmės statistiškai reikšmingai sumažėjo praėjus 1 valandai (3.10), – nuo 12 iki 8 balų ($p=0,012$), 3 valandoms (3.12) – nuo 12 iki 9 balų ($p=0,023$) ir 7 valandoms (3.12) – nuo 12 iki 9 balų ($p=0,045$) po naltreksono indukcijos pradžios, palyginti su atitinkamais rodikliais iki naltreksono indukcijos. Kontrolinėje grupėje konstatuotas priešingas rezultatas – tiriamųjų subjektyvi būklė pablogėjo, t.y. SOWS skalės reikšmės statistiškai reikšmingai padidėjo praėjus 1 valandai (3.10) – nuo 9,5 iki 12 balų ($p=0,043$) ir 7 valandoms (3.16) – nuo 9,5 iki 10,5 balų ($p<0,048$) po naltreksono indukcijos pradžios, palyginti su atitinkamų rodiklių reikšmėmis iki naltreksono indukcijos. Ketvirtąją tyrimo parą, t.y. praėjus parai nuo naltreksono indukcijos pradžios, tiriamųjų būklė subjektyviai pagerėjo tiek tiriamojoje, tiek kontrolinėje grupėse. Tai rodo SOWS skalės reikšmių skirtumai, nustatyti tarp trečiosios paros (praėjus 1 valandai nuo naltreksono indukcijos – 3.10) ir ketvirtosios paros (praėjus 27 valandoms – 4.12): subjektyvi tiriamųjų būklė tiriamojoje grupėje sumažėjo nuo 8 iki 1 balo ($p=3,111e-06$), kontrolinėje grupėje – nuo 12 iki 3 balų ($p=0,0002$). Svarbu pažymėti, kad tiriamosios grupės tiriamųjų būklė po naltreksono indukcijos buvo geresnė, palyginti su kontrolinės grupės tiriamųjų būkle tiek trečiąją, tiek ketvirtąją tyrimo parą. Trečiąją tyrimo parą, praėjus 1 valandai nuo naltreksono indukcijos pradžios (3.10), subjektyvi tiriamųjų būklė buvo įvertinta

atitinkamai 8 ir 12 balų ($p=0,034$), o ketvirtąją tyrimo parą, praėjus 27 valandoms – atitinkamai 3 ir 1 balu ($p=0,028$). SOWS skalės reikšmių medianų palyginimas tarp tiriamosios ir kontrolinės grupių viso tyrimo metu pavaizduotas 47 paveiksle.



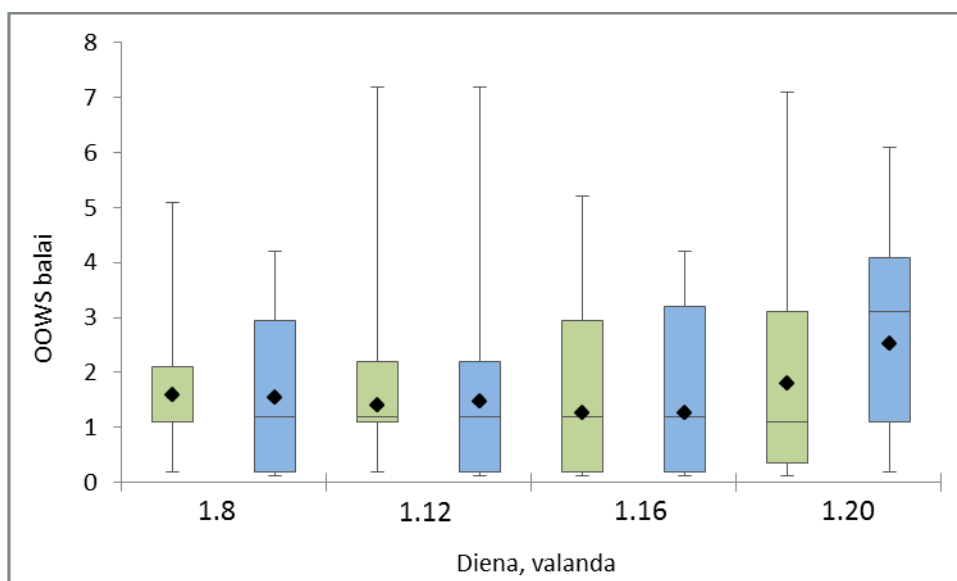
47 paveikslas. Subjektyvios opioidinės abstinencijos skalės (SOWS) skalės reikšmių medianų palyginimas tarp grupių

OOWS reikšmių pasiskirstymas tiriamojoje ir kontrolinėje grupėse pirmąją dieną pateikiamas 42 lentelėje ir 48 paveiksle.

42 lentelė. Objektivos opioidinės abstinencijos skalės (OOWS) reikšmės pirmąją dieną

OOWS Diena, valanda	Tiriamoji grupė			Kontrolinė grupė			p-reikšmė
	$\bar{x} \pm s^*$	Md**	PI	$\bar{x} \pm s^*$	Md**	PI	
1.8	1,60 ± 1,43	1	[1,07; 2,13]	1,53 ± 1,38	1	[1,02; 2,05]	0,897
1.12	1,30 ± 1,26	1	[0,83; 1,77]	1,57 ± 1,92	1	[0,85; 2,29]	0,969
1.16	1,13 ± 1,46	0	[0,59; 1,68]	1,40 ± 1,50	1	[0,84; 1,96]	0,423
1.20	1,97 ± 1,61	2	[1,37; 2,57]	2,37 ± 2,03	3	[1,61; 3,12]	0,479

* Duomenys pateikti kaip aritmetiniai vidurkiai ± vidutinis imties standartinis nuokrypis; ** – duomenų mediana; PI – 95 % pasikliautinis intervalas



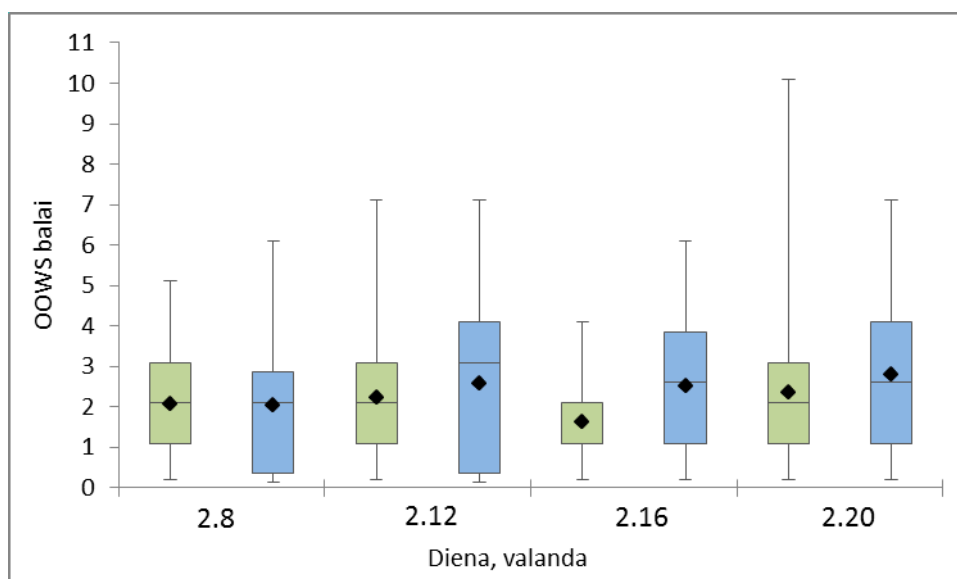
48 paveikslas. Objektivos opioidinės abstinencijos skalės (OOWS) reikšmių pasiskirstymas grupėse pirmąją dieną

OOWS reikšmių pasiskirstymas tiriamojoje ir kontrolinėje grupėse antrąją dieną pateikiamas 43 lentelėje ir 49 paveiksle.

43 lentelė. Objektivos opioidinės abstinencijos skalės (OOWS) reikšmės antrąją dieną

Diena, valanda	Tiriamoji grupė			Kontrolinė grupė			p-reikšmė
	$\bar{x} \pm s^*$	Md ^{**}	PI	$\bar{x} \pm s^*$	Md ^{**}	PI	
2.8	2,00 ± 1,74	2	[1,35; 2,65]	2,10 ± 1,56	2	[1,52; 2,68]	0,672
2.12	2,77 ± 1,99	3	[2,02; 3,51]	2,03 ± 1,71	2	[1,39; 2,67]	0,129
2.16	2,03 ± 1,63	2	[1,43; 2,64]	2,10 ± 1,56	2	[1,52; 2,68]	0,827
2.20	2,77 ± 2,24	3	[1,93; 3,60]	2,40 ± 2,42	2	[1,50; 3,30]	0,389

* Duomenys pateikti kaip aritmetiniai vidurkiai ± vidutinis imties standartinis nuokrypis; ** – duomenų mediana; PI – 95 % pasikliautinis intervalas



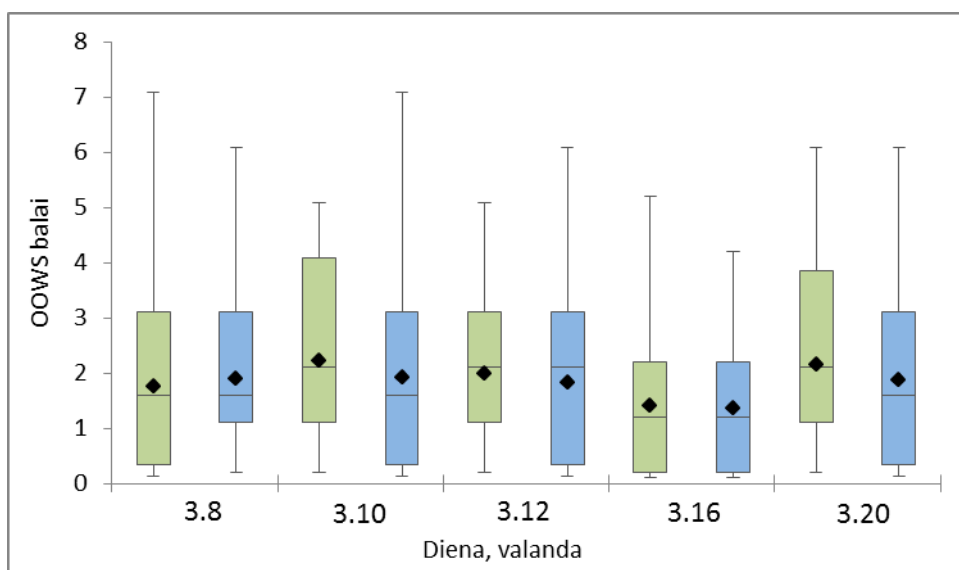
49 paveikslas. Objektivos opioidinės abstinencijos skalės (OOWS) reikšmių pasiskirstymas grupėse antrąją dieną

OOWS reikšmių pasiskirstymas tiriamojoje ir kontrolinėje grupėse trečiąją dieną pateikiamas 44 lentelėje ir 50 paveiksle.

44 lentelė. Objektivos opioidinės abstinencijos skalės (OOWS) reikšmės trečiąją dieną

OOWS Diena, valanda	Tiramoji grupė			Kontrolinė grupė			p-reikšmė
	$\bar{x} \pm s^*$	Md**	PI	$\bar{x} \pm s^*$	Md**	PI	
3.8	2,03 ± 1,75	2,0	[1,38; 2,69]	1,63 ± 1,47	1,0	[1,08; 2,18]	0,414
3.10	1,60 ± 1,61	1,5	[1,00; 2,20]	2,57 ± 1,83	2,0	[1,88; 3,25]	0,038
3.12	1,83 ± 1,51	2,0	[1,27; 2,40]	2,00 ± 1,55	2,0	[1,42; 2,58]	0,689
3.16	1,30 ± 1,47	1,0	[0,75; 1,85]	1,47 ± 1,07	2,0	[1,07; 1,87]	0,295
3.20	1,90 ± 1,84	1,5	[1,21; 2,59]	2,13 ± 1,70	2,0	[1,50; 2,77]	0,488

*Duomenys pateikti kaip aritmetiniai vidurkiai ± vidutinis imties standartinis nuokrypis; ** – duomenų mediana; PI – 95 % pasikliautinis intervalas



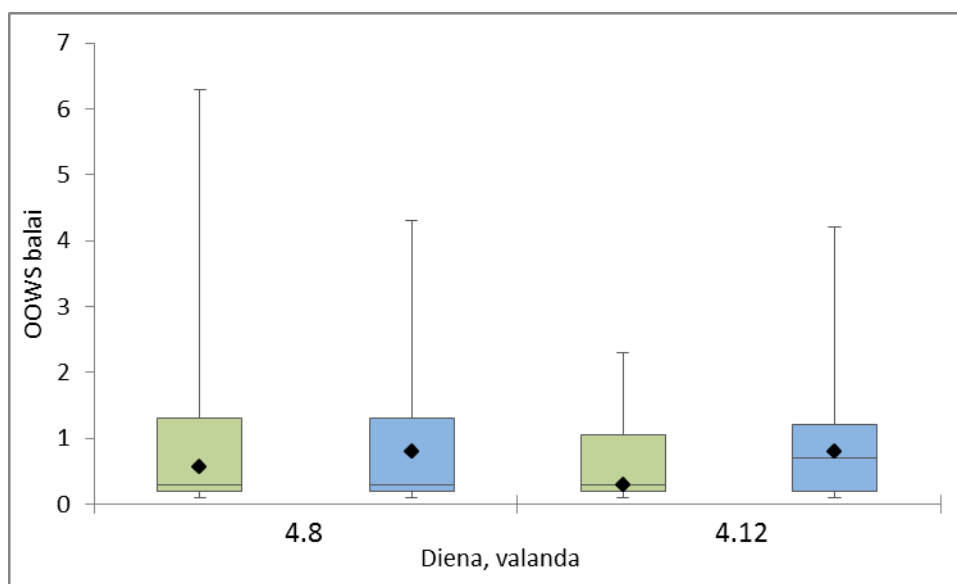
50 paveikslas. Objektivos opioidinės abstinencijos skalės (OOWS) reikšmių pasiskirstymas grupėse trečiąją dieną

OOWS reikšmių pasiskirstymas tiriamojoje ir kontrolinėje grupėse ketvirtąją dieną pateikiamas 45 lentelėje ir 51 paveiksle.

45 lentelė. OOWS reikšmės ketvirtąją dieną

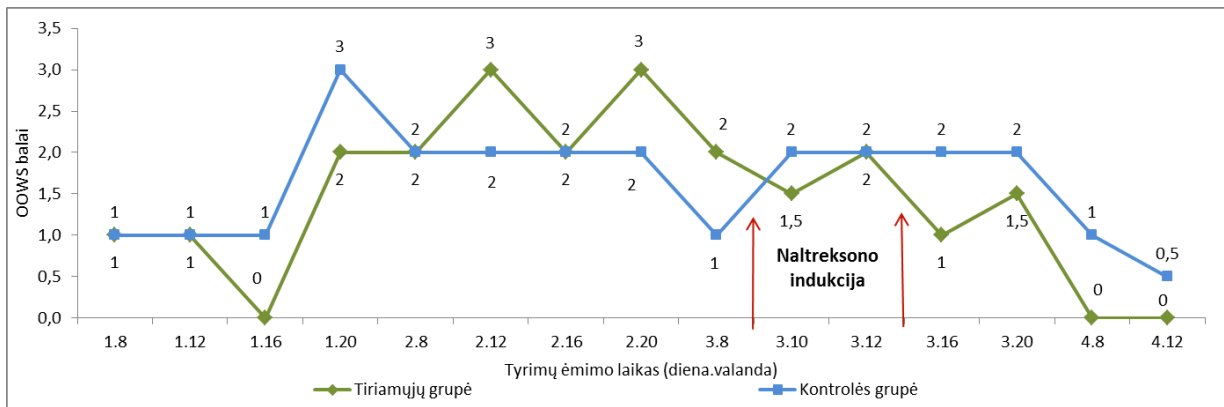
OOWS Diena, valanda	Tiriamoji grupė			Kontrolinė grupė			p-reikšmė
	$\bar{x} \pm s^*$	Md**	PI	$\bar{x} \pm s^*$	Md**	PI	
4.8	0,43 ± 0,68	0,0	[0,18; 0,69]	0,93 ± 1,36	1,0	[0,42; 1,44]	0,114
4.12	0,30 ± 0,53	0,0	[0,10; 0,50]	0,80 ± 1,03	0,5	[0,42; 1,18]	0,037

*Duomenys pateikti kaip aritmetiniai vidurkiai ± vidutinis imties standartinis nuokrypis; ** – duomenų mediana; PI – 95 % pasikliautinis intervalas



51 paveikslas. OOWS reikšmių pasiskirstymas grupėse ketvirtą dieną

Pirmąsias dvi tyrimo paras nenustatyta jokių statistiškai reikšmingų OOWS skalės reikšmių skirtumų tarp tiriamosios ir kontrolinės grupių. Stebint OOWS skalės reikšmių pokyčius trečiąją tyrimo parą, tiriamojoje grupėje statistiškai reikšmingo skirtumo negauta, o kontrolinėje grupėje tiriamųjų objektyvi būklė pablogėjo, t.y., praėjus 1 valandai nuo naltreksono indukcijos pradžios, OOWS skalės reikšmės padidėjo nuo 1 iki 2 balų ($p=0,007$). Reikia pažymėti, kad trečiąją tyrimo parą, praėjus 1 valandai (3.10) nuo naltreksono indukcijos pradžios, gautas statistiškai reikšmingas OOWS reikšmių skirtumas tarp tiriamosios ir kontrolinės grupių ($p=0,012$). Ketvirtąją tyrimo parą, t.y. praėjus parai nuo naltreksono indukcijos, tiriamųjų objektyvi būklė pagerėjo tiek tiriamojoje, tiek kontrolinėje grupėse. Tai rodo OOWS skalės rodiklių statistiškai reikšmingi skirtumai (abiem atvejais $p<0,003$), nustatyti tarp trečiosios paros (praėjus 1 valandai nuo naltreksono indukcijos pradžios – 3.10) ir ketvirtosios paros (praėjus 27 valandoms – 4.12). OOWS skalės reikšmių medianų palyginimas tarp tiriamosios ir kontrolinės grupių viso tyrimo metu pavaizduotas 52 paveiksle.



52 paveikslas. Objektyvios opioidinės abstinencijos skalės (OOWS) skalės reikšmių medianų palyginimas tarp grupių

Iš pateiktų duomenų matyti, kad abiejų grupių subjektyvi bei objektyvi tiriamųjų būklė ketvirtąją tyrimo parą pagerėjo, lyginant su atitinkama būkle kitomis tyrimo paromis. Vertinant gautus rezultatus pastebėta, kad, analizuojant SOWS bei OOWS skalių reikšmių pokyčių skirtumus, labiau išryškėja tiek subjektyvios, tiek objektyvios tiriamųjų būklės pokyčiai, palyginus su tuo, kai analizuojami gauti rezultatai pagal SOWS bei OOWS skalių reikšmių medianas.

Vertinant tiriamųjų subjektyvius opioidinės abstinencijos simptomus pagal SOWS skalių reikšmių pokyčių skirtumus, statistiškai reikšmingi skirtumai tarp tiriamosios ir kontrolinės grupių trečiąją tyrimo parą nustatyti atskaitos tašku esant 1 valandai (3.8) prieš naltreksono indukciją ir praėjus 1 valandai (3.10) po indukcijos ($p=0,002$); esant tam pačiam atskaitos taškui ir praėjus 3 valandoms (3.12) ($p=0,030$), taip pat 7 valandoms (3.16) ($p=0,029$) nuo naltreksono indukcijos pradžios. Ketvirtąją tyrimo parą statistiškai reikšmingo skirtumo tarp SOWS skalės reikšmių pokyčių tiriamojoje ir kontrolinėje grupėse negauta.

Dar ženklesni skirtumai tarp tiriamosios ir kontrolinės grupių nustatyti vertinant objektyvius opioidinės abstinencijos simptomus pagal OOWS skalių reikšmių pokyčių skirtumus. Statistiškai reikšmingi pokyčių skirtumai tarp tiriamosios ir kontrolinės grupės nustatyti esant atskaitos taškui 1 valandai (3.8) prieš naltreksono indukciją ir praėjus 1 valandai (3.10) ($p=0,003$), taip pat 3 valandoms (3.12) ($p=0,018$), 7 valandoms (3.16) ($p=0,003$) bei 11 valandų (3.20) ($p=0,030$) nuo naltreksono indukcijos pradžios.

Vertinant SOWS reikšmių pokyčių skirtumus grupėse trečiąją parą (žr. 7 priedas), galima teigti, kad kontrolinės grupės tiriamųjų būklė pablogėjo, o tiriamosios pagerėjo,

nes nustatyti statistiškai reikšmingi skirtumai kontrolinėje grupėje tarp atskaitos taško 1 valandą prieš naltreksono indukciją (3.8) ir praėjus 1 valandai nuo naltreksono indukcijos pradžios (3.10) ($p=7,428e-08$); atskaitos taško 1 valandą prieš naltreksono indukciją (3.8) ir praėjus 3 valandoms nuo naltreksono indukcijos pradžios (3.12) ($p=7,222e-11$); atskaitos taško 1 valandą prieš naltreksono indukciją (3.8) ir praėjus 7 valandoms nuo naltreksono indukcijos pradžios (3.16) ($p=3,619e-11$); atskaitos taško 1 valandą prieš naltreksono indukciją (3.8) ir praėjus 11 valandų nuo naltreksono indukcijos pradžios (3.20) ($p=3,449e-11$).

Tiriamajoje grupėje taip pat nustatyti statistiškai reikšmingi SOWS reikšmių pokyčių skirtumai tarp atskaitos taško 1 valandą prieš naltreksono indukciją (3.8) ir praėjus 1 valandai nuo naltreksono indukcijos pradžios (3.10) ($p=1,542e-05$); atskaitos taško 1 valandą prieš naltreksono indukciją (3.8) ir praėjus 3 valandoms nuo naltreksono indukcijos pradžios (3.12) ($p=3,746e-10$); atskaitos taško 1 valandą prieš naltreksono indukciją (3.8) ir praėjus 7 valandoms nuo naltreksono indukcijos pradžios (3.16) ($p=8,022e-11$) bei atskaitos taško 1 valandą prieš naltreksono indukciją (3.8) ir praėjus 11 valandų nuo naltreksono indukcijos pradžios (3.20) ($p=3,128e-11$).

Ketvirtąją tyrimo parą, t.y., praėjus parai nuo naltreksono indukcijos pradžios, kaip ir trečiąją tyrimo parą, nustatyti statistiškai reikšmingi skirtumai tarp tiriamosios ir kontrolinės grupių. Šie pokyčių skirtumai konstatuoti tarp trečiosios paros esant atskaitos taškui 1 valandai (3.8) prieš naltreksono indukciją ir ketvirtosios paros, praėjus 24 valandoms (4.8) nuo naltreksono indukcijos pradžios ($p=0,030$), taip pat tarp trečiosios paros esant atskaitos taškui 1 valandai prieš naltreksono indukciją ir ketvirtosios paros, praėjus 27 valandoms (4.12) nuo naltreksono indukcijos pradžios ($p=0,016$). Tokių akivaizdžių subjektyvios ir objektyvios opioidinės abstinencijos išraiškos skirtumų tarp tiriamosios ir kontrolinės grupių negalima paaiškinti detoksikacijai suvartotų medikamentų – haloperidolio, klonidino ir lorazepamo – kiekių skirtumais: nustatyta, kad jų kiekiai pirmąją, antrąją ir trečiąją tyrimo paromis statistiškai reikšmingai nesiskyrė tarp tiriamosios ir kontrolinės grupių.

Trečiąją parą naltreksono indukcijos metu ir po jos kontrolinės grupės tiriamiesiems subjektyvūs ir objektyvūs opioidinės abstinencijos simptomai buvo slopinami didesnėmis suminėmis lorazepamo dozėmis – nustatyta vidutinė atvirkštinė statistiškai reikšminga koreliacija tarp trečiosios paros suminės lorazepamo dozės ir SOWS reikšmių pokyčių ($p=0,001$, $r_s=-0,581$) bei trečiosios paros suminės lorazepamo dozės

ir OOWS reikšmių pokyčių ($p=0,004$, $r_p= -0,511$). Trečiąją parą naltreksono indukcijos metu ir po jos kontrolinės grupės tiriamųjų objektyviems opioidinės abstinencijos simptomams įtakos turėjo suminė haloperidolio dozė: nustatyta vidutinė atvirkštinė statistiškai reikšminga koreliacija tarp OOWS reikšmių pokyčių ir suminės trečiosios paros haloperidolio dozės ($p=0,019$, $r_s= -0,4249$). Tiriamojoje grupėje statistiškai reikšmingų korelacių nenustatyta.

4. Rezultatų aptarimas

Vertinant tyrimo rezultatus svarbu žinoti, kad tyrimo metu suvartotų medikamentų kiekiai visos greitosios opioidinės detoksikacijos metu statistiškai reikšmingai nesiskyrė tarp tiriamosios ir kontrolinės grupių, todėl gauti skirtumai tarp grupių nėra sąlygoti skirtingų medikamentų dozių.

4.1. Įprastiniai streso žymenys – kortizolis ir adrenokortikotropinis hormonas

Tyrimo rezultatai patvirtino hipotezę, kad 12,5 mg naltreksono indukcija greitosios opioidinės detoksikacijos atliekamos sąmoningos sedacijos sąlygomis, metu nesukelia žymaus įprastinių streso žymenų – kortizolio ir AKTH - koncentracijų padidėjimo. Priešingai – taikant autoriaus pasiūlytą palaipsniui didėjančių naltreksono dozių indukcijos metodą šie streso žymenys sumažėjo. Tai leidžia daryti prielaidą, kad opioidinę detoksikaciją galima atlikti nesukeliant ženklaus stresinio atsako.

Buvo parodyta, kad greitosios opioidinės detoksikacijos metu taikoma naltreksono indukcija nesukelia ankstesnių metodų taikymo metu stebėto ženklaus stresinio atsako – keliolika kartų virš normos padidėjusių kortizolio ir AKTH koncentracijų. Net tradicinė naltreksono indukcijos schema skiriant įprastinę vienkartinę 12,5 mg naltreksono dozę kontrolinei grupei greitosios opioidinės detoksikacijos metu sedacijos sąlygomis nesukėlė tokio staigaus kortizolio ir AKTH koncentracijos padidėjimo.

4.2. Oksidacinio streso žymenys – redukuotas gliutationas ir gliutationo S-transferazė

Vienas iš nedaugelio tyrimų, kuriuose buvo analizuojamas organizmo oksidacinio streso lygis bei antioksidacinės sistemos pajėgumas opioidinės detoksikacijos metu yra *Cemek M.* ir bendraautorių [146] eksperimentinis darbas apie naloksonu indukuotą oksidacinį stresą, kai šis preparatas buvo skirtas nuo heroino priklausomiems eksperimentiniams gyvūnams. *Mannelli P.* ir bendraautoriai tyrinėjo nuo opioidų priklausomų pacientų, gaunančių detoksikacinį gydymą metadonu, GSH/GSSG koncentracijų santykį kraujo plazmoje [147]. Tai nedidelių imčių tyrimas, į kurį buvo įtraukti 14 asmenų, priklausomų nuo opioidų vartojimo, ir 10 sveikos populiacijos atstovų. Statistiškai reikšmingų skirtumų tarp tiriamųjų grupių negauta.

Šio tyrimo tikslas buvo palyginti antioksidacinės sistemos veiklą lemiančių GST ir GSH veiksnių lygį priklausomų nuo heroino asmenų kraujo plazmoje opioidinės detoksikacijos metu, taikant skirtingus naltreksono indukcijos režimus sąmoningos sedacijos sąlygomis. Šių žymenų pokyčius priklausomai nuo naltreksono indukcijos metodo galima vertinti tik greitosios opioidinės detoksikacijos metu, t.y. ne nuo pirmos detoksikacijos dienos, o tik trečiąją parą – naltreksono indukcijos metu, ir ketvirtąją parą – praėjus 23 valandoms po jo indukcijos pradžios. Suprantama, GST ir GSH nustatymas 1-ą ir 2-ą parą, t.y. tik atvykus tiriamiesiems į stacionarą, galėjo suteikti ne tik daugiau informacijos, bet ir sumažinti šių rodiklių reikšmių sklaidą tyrimo pradžioje bei patikslinti gautų duomenų interpretaciją.

Didelei GST ir GSH reikšmių sklaidai prieš naltreksono indukciją galėjo turėti įtakos ir skirtinga tiriamųjų heroino vartojimo istorija – vartojimo stažas, dozė, detoksikacijų skaičius bei tiriamųjų amžius ir gretutinės ligos. Analizuojant šių veiksnių įtaką tirtų rodiklių reikšmėms nustatyta, kad moterų grupėje yra vidutinė statistiškai reikšminga atvirkštinė koreliacija tarp opioidinės priklausomybės trukmės ir GST reikšmės: jei opioidinė priklausomybė yra iki 8 metų – tai GST vidutinė reikšmė 7,790 ng/ml, o jei opioidinė priklausomybė nuo 10 iki 25 metų – tai GST vidutinė reikšmė 3,650 ng/ml. GST reikšmė priklausė ir nuo detoksikacijų skaičiaus bei heroino dozės: kuo detoksikacijų skaičius buvo didesnis, tuo ir GST reikšmė didesnė, o kuo heroino dozė didesnė, tuo GST mažesnė. Detalių išvadų apie GST ir GSH pokyčius priklausomai nuo šių veiksnių pateikti nėra galimybės dėl nepakankamos tiriamųjų imties, tačiau minėti kriterijai galėjo turėti įtakos detalesnei duomenų interpretacijai.

Nepaisant to, kad gautų duomenų interpretacijai galėjo turėti įtakos minėti veiksniai, vis dėlto, remiantis tyrimo duomenimis, naltreksono indukcijos metu nenustatyta statistiškai reikšmingų GST ir GSH pokyčių tiriamojoje grupėje, o tokie pokyčiai konstatuoti kontrolinėje grupėje, galima teigti, kad siūlomas naujas naltreksono indukcijos metodas turi mažiau įtakos GST ir GSH pokyčiams negu tradicinis naltreksono indukcijos metodas vienkartinė sumine doze. Tai patvirtino ir duomenys, gauti praėjus 24 valandoms nuo pirmojo tyrimo pradžios. Kontrolinėje grupėje, tiek esant GST reikšmių intervalui nuo 0,160 ng/ml iki 8,768 ng/ml, tiek nuo 8,769 ng/ml iki 23,863 ng/ml, GST koncentracija buvo statistiškai reikšmingai mažesnė, palyginti su jos pradiniu lygiu. Tiriamojoje grupėje statistiškai reikšmingų GST koncentracijos skirtumų tyrimo pradžioje ir pabaigoje nenustatyta. GSH koncentracija, praėjus 24

valandoms nuo pirmojo tyrimo pradžios, buvo mažesnė, palyginti su GSH pradiniu lygiu tik kontrolinėje grupėje esant GSH reikšmių intervalui nuo 1,749 µg/ml iki 4,888 µg/ml. Tas faktas, kad negauta GSH koncentracijos padidėjimo tiek tiriamojame, tiek kontrolinėje grupėje, rodo, kad antioksidacinės sistemos pajėgumas, nepriklausomai nuo naltreksono indukcijos metodo, nėra smarkiai sutrikdytas. Siekiant tai patvirtinti reikalingos tolesnės didesnių imčių studijos bei tyrimai, į kuriuos būtų įtraukti pacientai, turintys panašų heroino vartojimo stažą, dozę ir lydinčius susirgimus.

Tirtų rodiklių pokyčiai rodo, kad antioksidacinės sistemos veikla stacionarinės greitosios opioidinės detoksikacijos sąlygomis, taikant sąmoningą sedaciją, nėra reikšmingai sutrikdyta. GST ir GSH pokyčiai stacionarinės greitosios opioidinės detoksikacijos metu, taikant sąmoningą sedaciją, yra ryškesni skiriant naltreksoną tradiciniu vienkartinio būdu, negu siūlomą nauju palaipsniui didėjančių dozių metodu. Didžiausi GST ir GSH pokyčiai tiek tiriamojame, tiek kontrolinėje grupėje nustatyti praėjus 1 valandai po naltreksono indukcijos pradžios.

4.3. Hemodinaminiai rodikliai, kvėpavimo dažnis, virškinamojo trakto reakcija

Siekiant įvertinti, kuris iš dviejų taikomų greitosios opioidinės detoksikacijos metodų turi didesnę įtaką ūminės antagonistais indukuotos opioidinės abstinencijos išraiškai, buvo stebimi ir vertinami šie rodikliai: arterinis kraujospūdis, širdies susitraukimų dažnis, virškinamojo trakto reakcijos. Tyrimo rezultatai nenustatė statistiškai reikšmingų ir kliniškai informatyvių vertintų rodiklių skirtumų tarp tiriamosios ir kontrolinės grupių.

4.4. Gliukozė

Glikemija yra klasikinis streso žymuo, tiesiogiai koreliuojantis su streso kiekybine išraiška. Pastovus glikemijos augimas viso tyrimo metu ir staigus jos padidėjimas po naltreksono indukcijos kontrolinėje grupėje patvirtina hipotezę, kad tradicinis naltreksono indukcijos metodas sukelia išreikštą stresinį atsaką. Tiriamojame grupėje glikemija augo lėčiau ir nebuvo stebėtas gliukozės koncentracijos pakilimas po naltreksono indukcijos, kaip kontrolinėje grupėje. Šie skirtumai patvirtina hipotezę, kad naujas siūlomas naltreksono indukcijos metodas sukelia mažesnę stresinį atsaką.

4.5. C reaktyvusis baltymas

CRB yra vertinamas kaip jautrus ir operatyvus streso žymuo, todėl statistiškai reikšmingas CRB koncentracijos skirtumas tarp grupių ketvirtąją tyrimo parą leidžia patvirtinti hipotezę, kad tradicinis naltreksono indukcijos metodas sukelia stipresnį stresinį atsaką, nei siūlomas naujas metodas.

4.6. Elektrolitai, kepenų fermentai ir bendrieji kraujo tyrimai

Tyrimo rezultatai nenustatė statistiškai reikšmingų ir kliniškai informatyvių elektrolitų, kepenų fermentų ir bendrųjų kraujo tyrimų rodiklių skirtumų tarp tiriamosios ir kontrolinės grupių.

4.7. Subjektyvi ir objektyvi opioidinės abstinencijos skalės

Siekiant įvertinti, kuris iš dviejų taikomų greitosios opioidinės detoksikacijos metodų turi didesnę įtaką ūminės antagonistais indukuotos opioidinės abstinencijos išraiškai, buvo panaudotos SOWS ir OOWS skalės. Tyrimo rezultatai parodė, kad tiriamosios ir kontrolinės grupių abstinencijos skalių rodikliai statistiškai reikšmingai nesiskyrė iki naltreksono indukcijos pradžios trečiosios paros ryte. Pradėjus indukciją tiriamosios grupės tiriamiesiems nustatytas statistiškai reikšmingas objektyvus ir subjektyvus opioidinės abstinencijos eigos pagerėjimas: stebėtas SOWS ir OOWS reikšmių sumažėjimas, lyginant su atitinkamais rodikliais prieš indukciją. Kontrolinės grupės tiriamiesiems po naltreksono indukcijos stebėti pokyčiai, būdingi objektyviam ir subjektyviam opioidinės abstinencijos būklės pablogėjimui – abiejų skalių rodikliai statistiškai reikšmingai padidėjo.

Trečiosios tyrimo paros vakare, praėjus naltreksono indukcijos sukeltam stresiniam atsakui, objektyvi ir subjektyvi abstinencijos išraiška normalizavosi abiejose grupėse bei atitiko būklę iki naltreksono indukcijos. Nustatyta, kad subjektyvi ir objektyvi opioidinės abstinencijos išraiška tiriamosios grupės tiriamiesiems buvo mažiau išreikšta nei kontrolinės grupės tiriamiesiems. Ketvirtąją tyrimo parą (praėjus parai po naltreksono indukcijos) abiejų skalių rodiklių reikšmės tiriamojoje grupėje statistiškai reikšmingai buvo mažesnės, palyginus su kontrolinės grupės atitinkamų rodiklių reikšmėmis. Taigi tiriamosios grupės tiriamieji ketvirtąją parą subjektyviai ir objektyviai jautėsi geriau, nei kontrolinės grupės tiriamieji.

SOWS reikšmės abiejų grupių tiriamiesiems visos detoksikacijos metu neviršijo dydžių, vertinamų kaip vidutiniškai išreikšta opioidinė abstinencija ir didžiąją laiko dalį atitiko lengvai išreikštos opioidinės abstinencijos rodiklių reikšmes, o OOWS reikšmės atitiko lengvos opioidinės abstinencijos kriterijus ir ketvirtąją tyrimo parą nesiekė net lengvos abstinencijos ribos. Taigi ketvirtąją parą objektyvių opioidinės abstinencijos reiškinių neturėjo nei tiriamosios, nei kontrolinės grupės tiriamieji, nors joks abstinencijos reiškinius koreguojantis gydymas nebuvo skiriamas.

Literatūroje yra paskelbti tik pavienių tyrimų, vertinančių objektyvią ir subjektyvią abstinencijos išraišką opioidinės detoksikacijos metu, rezultatai. Palyginus stacionarinės greitosios opioidinės detoksikacijos metodus, taikant sąmoningą sedaciją, rezultatus su kitų autorių opioidinės detoksikacijos tyrimų rezultatais, pastebėta, kad tiek subjektyvi, tiek objektyvi abstinencijos išraiška šiame tyrime buvo akivaizdžiai lengvesnė, o pati abstinencija truko trumpiau. 2003 m. *Krabbe PF*. atliktoje studijoje [148], pritaikius bendrąją anesteziją ir praėjus parai po naltreksono indukcijos, SOWS reikšmės išliko pakilusios iki 20 balų, o šiame tyrime atitinkamų rodiklių reikšmių maksimalus pakilimas buvo 3 balai ir šis pakilimas stebėtas tik kontrolinėje grupėje. Taip pat reikia pažymėti, kad tiek subjektyvi, tiek objektyvi abstinencijos išraiška iki pradinio, prieš detoksikaciją fiksuoto lygio, minėtų autorių duomenimis, nusileido per 4 paras, o šio aprašomo tyrimo duomenimis tam prireikė tik 1 paros.

Dar didesni skirtumai stebėti lyginant OOWS skalės reikšmes: minėtame tyrime, praėjus parai po naltreksono indukcijos, OOWS siekė 3,9 balo, šio tyrimo duomenimis, maksimalus pakilimas buvo 1 balas ir šis pakilimas stebėtas tik kontrolinėje grupėje, o tirtųjų rodiklių reikšmės pradinį lygį pasiekė atitinkamai per 3 paras ir 1 parą. Ryškiausi abstinencijos trukmės skirtumai, vertinant SOWS ir OOWS skalių reikšmes, stebėti lyginant stacionarinės greitosios opioidinės detoksikacijos metodo, taikant sąmoningą sedaciją, trukmę su metadono skyrimo mažėjančiomis dozėmis metodo trukme, kai pastarojo atveju abstinencija tęsdavosi iki 20 parų.

Atsižvelgiant į tyrimo rezultatus, kad trečiąją tyrimo parą tiriamosios grupės tiriamųjų SOWS ir OOWS reikšmės buvo statistiškai reikšmingai mažesnės, nei kontrolinės grupės, o kontrolinėje grupėje nustatyta vidutinė atvirkštinė statistiškai reikšminga koreliacija tarp trečiosios paros suminės lorazepamo dozės ir SOWS bei OOWS reikšmių bei tokia pati koreliacija tarp suminės haloperidolio dozės ir OOWS reikšmių, galima teigti, jog net skiriant didesnes medikamentų dozes kontrolinės grupės

tiriamiesiems, subjektyvi ir objektyvi opioidinės abstinencijos išraiška nepasiekė tiriamosios grupės atitinkamų rodiklių reikšmių.

Tyrimu buvo patvirtinta hipotezė, kad siūlomas naujas laipsniškos naltreksono indukcijos metodas sukelia mažesnę opioidinės abstinencijos išraišką, nei tradicinė vienkartinės suminės dozės indukcija. Šis metodas leidžia sumažinti procedūros riziką bei nepagrįstą kai kurių nuo opioidų priklausomų pacientų detoksikacijos baimę ir taip palengvina opioidinės priklausomybės gydymo prieinamumą motyvuotiems pacientams. Svarbu pažymėti, kad abu greitosios opioidinės detoksikacijos metu taikomi naltreksono indukcijos metodai – tiek tradicinis, tiek siūlomas naujas – nesukelia ryškaus objektyvaus ir subjektyvaus abstinencijos simptomų sustiprėjimo. Priešingai – greitoji opioidinė detoksikacija sukelia tik lengvus ar vidutiniškai išreikštus subjektyvios ir objektyvios opioidinės abstinencijos skalių pokyčius.

Greitosios opioidinės detoksikacijos taikymas sąmoningos sedacijos sąlygomis, nepriklausomai nuo naltreksono indukcijos metodo, sukelia tik lengvus ar vidutiniškai išreikštus subjektyvios ir objektyvios opioidinės abstinencijos skalių pokyčius. Tai leidžia daryti prielaidą, kad opioidinę detoksikaciją įmanoma atlikti nesukeliant ryškaus objektyvaus ir subjektyvaus paciento savijautos pablogėjimo.

Greitosios opioidinės detoksikacijos sąmoningos sedacijos sąlygomis atlikta naujai siūloma laipsniška naltreksono indukcija sukelia subjektyviai ir objektyviai mažesnę opioidinės abstinencijos išraišką, nei tradicinis vienkartinės suminės dozės indukcijos metodas. Ketvirtąją gydymo parą, nepriklausomai nuo naltreksono indukcijos metodo, greitosios opioidinės detoksikacijos sukelta abstinencija nebuvo konstatuota arba pasireiškė tik minimaliai.

Viena iš labiausiai tikėtinų priežasčių, kodėl naltreksono indukcijos metodas pradėdant nuo itin mažų dozių ir jas lėtai palaipsniui didinant ne tik nesukelia jokio stresinio atsako bei subjektyviai ar objektyviai sustiprėjusios opioidinės abstinencijos, bet ir juos sumažina, gali būti literatūroje aprašomas fenomenas, kai itin mažos opioidinių antagonistų dozės veikia antinociceptiškai – sumažina jautrumą skausmui – ir mažina opioidinės priklausomybės reiškinius [114].

Tyrimo trūkumas yra pagrindinių duomenų kaupimas tik nuo trečiosios tyrimo dienos. Tyrimo nauda galėjo būti didesnė, jei įprastinio ir oksidacinio streso žymenys būtų tiriami ne nuo trečiosios, bet nuo pirmosios detoksikacijos dienos. Labai tikėtina, kad tik atvykus tiriamųjų streso žymenų lygis būtų gerokai aukštesnis, būtų galima

palyginti reikšmes iki ir po detoksikacijos. Prognozuojant didelį tiriamųjų atkritimą gydymo eigoje šios minties atsisakyta ir streso žymenys buvo pradėti tirti tik nuo trečiosios tyrimo paros. Tikslingi tolimesni greitosios opioidinės detoksikacijos sukeliama streso tyrimai, ypač toms pacientų grupėms, kurios buvo neįtrauktos į šį tyrimą, remiantis neįtraukimo kriterijais.

5. Išvados

5.1. Lyginant du skirtingus naltreksono indukcijos metodus – tradicinį (vienkartinės suminės 12,5 mg dozės) ir siūlomą naują (didėjančių dozių, pradedant nuo itin mažos 50 µg dozės ir palaipsniui ją didinant iki suminės 12,5 mg dozės) ir vertinimo kriterijais pasirinkus objektyvius kiekybinius streso rodiklius: įprastinius hormoninius streso žymenis (kortizolį ir adrenokortikotropinį hormoną) bei oksidacinio streso žymenis (redukuotą gliutationą ir gliutationo S-transferazę), nustatyta, kad siūlomas naujas metodas sukelia statistiškai reikšmingai mažesnę stresinę atsaką nei tradicinis metodas.

5.2. Įvertinus kiekybinius ir kokybinius hemodinamikos, kvėpavimo sistemos, virškinamojo trakto funkcijų pokyčius, lyginant tradicinį (vienkartinės suminės 12,5 mg dozės) ir siūlomą naują (didėjančių dozių, pradedant nuo itin mažos 50 µg dozės ir palaipsniui ją didinant iki suminės 12,5 mg dozės) naltreksono indukcijos metodus, statistiškai reikšmingo skirtumo nenustatyta.

5.3. Įvertinus kiekybinius biocheminių tyrimų (gliukozės, elektrolitų, C reaktyviojo baltymo, kepenų fermentų) ir bendrojo kraujo tyrimo pokyčius, lyginant tradicinį (vienkartinės suminės 12,5 mg dozės) ir siūlomą naują (didėjančių dozių, pradedant nuo itin mažos 50 µg dozės ir palaipsniui ją didinant iki suminės 12,5 mg dozės) naltreksono indukcijos metodus opioidinės detoksikacijos metu nustatyta, kad gliukozės – klasikinio stresinio žymens – koncentracija, taikant tradicinį (vienkartinės suminės 12,5 mg dozės) naltreksono indukcijos metodą, viso tyrimo metu pastoviai didėjo ir po naltreksono indukcijos statistiškai reikšmingai buvo didesnė, nei taikant siūlomą naują (didėjančių dozių, pradedant nuo itin mažos 50 µg dozės ir palaipsniui ją didinant iki suminės 12,5 mg dozės) naltreksono indukcijos metodą. Statistiškai reikšmingo elektrolitų, biocheminių tyrimų, bendrojo kraujo tyrimo rodiklių skirtumo tarp metodų nenustatyta. Nustatytas statistiškai reikšmingas naujai aprašomo streso žymens – C reaktyviojo baltymo – skirtumas tarp metodų: taikant siūlomą naują metodą šis žymuo yra mažiau išreikštas.

5.4. Įvertinus kiekybinius opioidinės abstinencijos simptomų pokyčius, lyginant tradicinį (vienkartinės suminės 12,5 mg dozės) ir siūlomą naują (didėjančių dozių, pradedant nuo itin mažos 50 µg dozės ir palaipsniui ją didinant iki suminės 12,5 mg dozės) naltreksono indukcijos metodus opioidinės detoksikacijos metu ir vertinimo

kriterijais pasirinkus subjektyvios ir objektyvios opioidinės abstinencijos skalių reikšmes nustatyta, kad tiek subjektyvūs, tiek objektyvūs opioidinės abstinencijos simptomai buvo statistiškai reikšmingai mažiau išreišti, taikant siūlomą naują (didėjančių dozių, pradedant nuo itin mažos 50 µg dozės ir palaipsniui ją didinant iki suminės 12,5 mg dozės) naltreksono indukcijos metodą.

6. Praktinės rekomendacijos

Remiantis tyrimo rezultatais galima teigti, kad greitoji opioidinė detoksikacija taikant palaipsniui didėjančių naltreksono dozių indukcijos metodą, pradedant nuo itin mažos 50 µg dozės ir palaipsniui ją didinant iki suminės 12,5 mg dozės trečiąją detoksikacijos parą, nesukelia nei subjektyvaus, nei objektyvaus abstinencijos simptomų sustiprėjimo ar kitų sveikatai pavojingų komplikacijų. Priešingai – tokiu būdu pradėjus naltreksono indukciją, klasikinių streso žymenų ir oksidacinio streso žymenų reikšmės sumažėja. Greitosios opioidinės detoksikacijos, paremtos baziniais medikamentais ir tyrime aprašytos laipsniškai didėjančių naltreksono dozių indukcijos metodo derinys leidžia atlikti opioidinę detoksikaciją per itin trumpą laiką nedidelėmis finansinėmis sąnaudomis motyvuotiems pacientams, kurie vėliau galėtų tęsti kompleksinį opioidinės priklausomybės gydymą specializuotose asmens sveikatos priežiūros įstaigose. Šio greitosios opioidinės detoksikacijos metodo taikymas nereikalauja specializuoto stacionaro sąlygų, todėl jį galima taikyti bendrojo profilio stacionarinėse gydymo įstaigose, priklausomybės ligų centruose, taip gerokai supaprastinant detoksikacijos procedūrą, padidinant jos efektyvumą ir sumažinant nemotyvuotą opioidus vartojančių pacientų detoksikacijos baimę. Streso nesukeliantis greitosios opioidinės detoksikacijos metodo taikymas gali sumažinti detoksikacijos procedūros riziką nuo opioidų priklausomiems pacientams, sergantiems širdies ir kraujagyslių ligomis, cukriniu diabetu, kita sunkia somatine patologija, kuriems ūminis stiprus stresas gali sukelti rimtą būklės pablogėjimą. Metodo taikymui nereikalingi specifiniai mokymai, įranga ar medikamentai, todėl praktiškai jis gali būti naudojamas visuose antro ir trečio lygio stacionarinėse asmens sveikatos priežiūros įstaigose.

Literatūros sąrašas

1. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. European Drug Report 2014. Lisbon: EMCDDA; 2014.
2. Nava F, Caldiroli E, Premi S, Lucchini A. Relationship Between Plasma Cortisol Levels, Withdrawal Symptoms and Craving in Abstinent and Treated Heroin Addicts. *Journal of Addictive Diseases*. 2006; 25(2): 9–16.
3. Mathers BM, Degenhardt L, Phillips B, Wiessing L, Hickman M, Strathdee SA, et al. Global epidemiology of injecting drug use and HIV among people who inject drugs: a systematic review. *Lancet*. 2008;372:1733–45.
4. Epidemic: responding to America's prescription drug abuse crisis. Washington, DC: Office of National Drug Control Policy Executive, Office of the President of the United States, 2011.
5. Center for Behavioral Health Statistics and Quality. 2014 National Survey on Drug Use and Health: detailed tables. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2015.
6. The DAWN report: highlights of the 2011 Drug Abuse Warning Network (DAWN) findings on drug-related emergency department visits. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Center for Behavioral Health Statistics and Quality, 2013.
7. Treatment episode data set, 2002–2012: national admissions to substance abuse treatment services. BHSIS series S-71, HHS publication no. (SMA) 14-4850. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Center for Behavioral Health Statistics and Quality, 2014
8. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Annual Report 2012: The State of the Drugs Problem in Europe. Luxembourg: Publications Office in European Union; 2012.
9. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Europos narkotikų vartojimo paplitimo ataskaita: Tendencijos ir pokyčiai. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2014, 73.
10. United Nations Office on Drugs and Crime. 2006 World Drug Report. Vienna: UNODC; 2006.
11. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Mortality Related to Drug Use in Europe: Public Health Implications. Lisbon: EMCDDA, 2011.
12. Degenhardt L, Whiteford HA, Ferrari AJ, Baxter AJ, Charlson FJ, Hall WD, et al. Global burden of disease attributable to illicit drug use and dependence: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2013;382:1564–74.
13. World Health Organization. The World Health Report 2004. Geneva: WHO; 2004.
14. Kleber HD. Pharmacologic treatments for opioid dependence: detoxification and maintenance options. *Dialogues Clin Neurosci*. 2007;9:455-470.
15. RAND Europe. Development of a framework to estimate the cost of opioid dependence. Santa Monica: RAND Corporation; 2013.
16. World Health Organization. Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence. Geneva: WHO Press; 2009.
17. Gowing L, Ali R, White JM. Opioid antagonists with minimal sedation for opioid withdrawal. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD002021.

18. Stein MD, Friedmann PD. Optimizing opioid detoxification: rearranging deck chairs on the Titanic. *J Addict Dis.* 2007;26:1-2.
19. 2014 m. liepos 16 d. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymas Nr. V-819 “Dėl Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2007 m. rugpjūčio 6 d. įsakymo Nr. V-653 „Dėl Pakaitinio gydymo skyrimo ir taikymo priklausomybei nuo opioidų gydyti ir Pakaitinių opioidinių vaistinių preparatų išrašymo, išdavimo, laikymo ir apskaitos asmens sveikatos priežiūros įstaigose tvarkos aprašų patvirtinimo“ pakeitimo”. TAR, 2014-07-17, Nr. 10328.
20. Badaras R, Kajokas TV, Jovaiša T. Greitieji opioidinės priklausomybės detoksikacijos būdai. Vilnius: Vilniaus universitetas; 2009.
21. Spadotto V, Zorzi A, ElMaghawry M, Meggiolaro M, Pittoni GM. Heart failure due to “stress cardiomyopathy”: a severe manifestation of the opioid withdrawal syndrome. *European Heart Journal Acute Cardiovascular Care.* 2013;2(1):84-87.
22. Saiful FB, Lafferty J, Jun CH, Teli S, Duvvuri S, Khattri S, Bhat T. Takotsubo cardiomyopathy due to iatrogenic methadone withdrawal. *Rev Cardiovasc Med.* 2011;12(3):164-7.
23. Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of Addiction. *Neuropsychopharmacology Reviews.* 2010; 35: 217–38.
24. Kosten TR, George TP. The Neurobiology of Opioid Dependence: Implications for Treatment. *Sci Pract Perspect.* 2002 Jul; 1(1): 13–20.
25. Kleber HD, Riordan CE. The treatment of narcotic withdrawal: a historical review. *Journal of Clinical Psychiatry.* 1982;43(6):30–4.
26. Gossop M. Clonidine and the treatment of the opiate withdrawal syndrome. *Drug and Alcohol Dependence* 1988; 21(3):253–9.
27. Gowing L, Farrell M, Ali R, White J. Alpha2 adrenergic agonists for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. [DOI: 10.1002/14651858].
28. Collins ED, Kleber HD, Whittington RA, Heitler NE. Anesthesia-Assisted vs Buprenorphine or Clonidine-Assisted Heroin Detoxification and Naltrexone Induction. *JAMA.* 2005; 294(8): 903–13.
29. Bearn J, Bennett J, Martin T, Gossop M, Strang J. The impact of naloxone/lofexidine combination treatment on the opiate withdrawal syndrome. *Addiction Biology* 2001;6(2):147–56.
30. Gerra G, Zaimovic A, Rustichelli P, Fontanesi B, Zambelli U, Timpano M, et al. Rapid opiate detoxification in outpatient treatment: Relationship with naltrexone compliance. *Journal of Substance Abuse Treatment* 2000;18(1):185–91.
31. Galanter M, Kleber, HD, eds. *Textbook of Substance Abuse Treatment.* 2nd ed. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1999;251-269.
32. Martin WR, Jasinski DR. Physiological parameters of morphine dependence in man: tolerance, early abstinence, protracted abstinence. *J Psychiatr Res.* 1969;7:9-17.
33. Jaffe JH, Knapp CM, Ciraulo DA. Opiates: Clinical Aspects. In: Lowinson JH, Ruiz P, Millman RB, Langrod JG editor(s). *Substance Abuse: A comprehensive textbook.* 3rd Edition. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997.
34. Mattick RP, Hall W. Are detoxification programmes effective?. *Lancet* 1996;347:97–100.
35. Farrell M. Opiate withdrawal. *Addiction* 1994;89(11):1471–5.

36. Soyka M. New developments in the management of opioid dependence: focus on sublingual buprenorphine-naloxone. *Subst Abuse Rehab.* 2015;6:1-14.
37. Handelsman L, Cochrane KJ, Aronson MJ, Ness R, Rubinstein KJ, Kanof PD. Two new rating scales for opiate withdrawal. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 1987;13(3):293-308.
38. Gossop M. The development of a Short Opiate Withdrawal Scale (SOWS). *Addict Behav.* 1990;15(5):487-90.
39. Dijkstra BA, Krabbe PF, Riezebos TG, van der Staak CP, De Jong CA. Psychometric evaluation of the Dutch version of the Subjective Opiate Withdrawal Scale (SOWS). *Eur Addict Res.* 2007;13(2):81-8.
40. Ivaškevičius J, Jovaiša T, Laurinėnas G, Vosylius S, Šipylaitė J, Badaras R. Opioidų antagonistų ankstyvosios indukcijos metodika taikant bendrąją anesteziją. Procedūros saugumas ir efektyvumas. *Medicina.* 2005;41(12):1011–18.
41. Mannelli P, Gottheil E, Buonanno A, De Risio S. Use of Very Low-Dose Naltrexone During Opiate Detoxification. *J Addict Dis.* 2003;22(2):63–70.
42. Rose JS, Branchey M, Wallach L, Buydens-Branchey L. Effects of buspirone in withdrawal from opiates. *Am J Addict.* 2003 May-Jun;12(3):253-9.
43. Tompkins DA, Smith MT, Mintzer MZ, Campbell CM, Strain EC. A double blind, within subject comparison of spontaneous opioid withdrawal from buprenorphine versus morphine. *J Pharmacol Exp Ther.* 2014 Feb;348(2):217-26.
44. Chawla JM, Pal H, Lal R, Jain R, Schooler N, Balhara YP. Comparison of efficacy between buprenorphine and tramadol in the detoxification of opioid (heroin)-dependent subjects. *J Opioid Manag.* 2013 Jan-Feb;9(1):35-41.
45. Nasr DA, Omran HA, Hakim SM, Mansour WA. Ultra-rapid opiate detoxification using dexmedetomidine under general anesthesia. *J Opioid Manag.* 2011 Sep-Oct;7(5):337-44.
46. Koob GF, Le Moal M. *Neurobiology of addiction.* London: Elsevier; 2006.
47. Van Damme I. Elements of patho-physiology of drug addiction and related consequences. Presentation to the Drug Free Australia Conference „Exposing the Reality“; 2007 Apr 27; Adelaide, Australia.
48. Schluger JH, Bart G, Green M, Ho A, Kreek MJ. Corticotropin-releasing factor testing reveals a dose-dependent difference in methadone maintained vs control subjects. *Neuropsychopharmacology.* 2003;28:985–94.
49. Sarnyai Z, Shaham Y, Heinrichs SC. The role of Corticotropin-Releasing Factor in Drug Addiction. *Pharmacol Rev.* 2001;53:209–243.
50. Koob GF. A role for brain stress systems in addiction. *Neuron.* 2008; 59: 11–34.
51. Houshyar H, Galigniana MD, Pratt WB, Woods JH. Differential Responsivity of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis to Glucocorticoid Negative-Feedback and Corticotropin Releasing Hormone in Rats Undergoing Morphine Withdrawal: Possible Mechanisms Involved in Facilitated and Attenuated Stress Responses. *Journal of Neuroendocrinology.* 2001;13:875–86.
52. Gil-Ad I, Bar-Yoseph J, Smadja Y, Zohar M, Laron Z. Effect of clonidine on plasma beta-endorphin, cortisol and growth hormone secretion in opiate-addicted subjects. *Isr J Med Sci.* 1985 Jul; 21(7):601–4.
53. Pechnick RN. Effects of Opioids on the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1993;32:353–82.

54. Culpepper-Morgan JA, Kreek MJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis hypersensitivity to naloxone in opioid dependence: a case of naloxone-induced withdrawal. *Metabolism*. 1997;46:130–4.
55. Koob GF, Kreek MJ. Stress, Dysregulation of Drug Reward Pathways, and the Transition to Drug Dependence. *Am J Psychiatry*. 2007 August;164(8):1149–1159.
56. Goeldner C, Lutz PE, Darcq E, Halter T, Clesse D, Ouagazzal AM, et al. Impaired Emotional-Like Behavior and Serotonergic Function During Protracted Abstinence from Chronic Morphine. *Biological Psychiatry*. 2011;69(3):236–44.
57. Bearn J, Buntwal N, Papadopoulos A, Checkley S. Salivary cortisol during opiate dependence and withdrawal. *Addict Biol*. 2001;6(2):157–62.
58. World Health Organization (2004). *Neuroscience of psychoactive substance use and dependence*. Geneva, WHO.
59. Veilleux JC, Colvin PJ, Anderson J, et al. A review of opioid dependence treatment: Pharmacological and psychosocial interventions to treat opioid addiction. *Clin Psychol Rev*. 2010;30:155–166.
60. Day E, Ison J, Strang J. Inpatient versus other settings for detoxification for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;18:CD004580.
61. Weiss RD, Potter JS, Fiellin DA, et al. Adjunctive counseling during brief and extended buprenorphine-naloxone treatment for prescription opioid dependence: A 2-phase randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68:1238–1246.
62. Woody GE, Poole SA, Subramaniam G, et al. Extended vs short-term buprenorphine-naloxone for treatment of opioid-addicted youth: A randomized trial. *JAMA*. 2008;5:2003–2011.
63. Mattick RP, Kimber J, Breen C, et al. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; 2 Art No.: CD002207.
64. Substance Abuse and Mental Health Services Administration (US). *Medication-Assisted Treatment for Opioid Addiction in Opioid Treatment Programs, Treatment Improvement Protocol (TIP) Series, No. 43; 2005*.
65. Drug misuse – opioid detoxification. NICE clinical guideline 52. 2007.
66. Gowing L, Ali R, White JM. Buprenorphine for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; 3 Art No.: CD002025.
67. Preston KL, Silverman K, Umbricht A, et al. Improvement in naltrexone treatment compliance with contingency management. *Drug Alcohol Depend*. 1999;54:127–135.
68. Carroll KM, Sinha R, Nich C, et al. Contingency management to enhance naltrexone treatment of opioid dependence: A randomized clinical trial of reinforcement magnitude. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2002;10:54–63.
69. Drug Misuse; Opioid detoxification. National Clinical Practice Guideline Number 52. The British Psychological Society & The Royal College of Psychiatrists, 2008
70. McCambridge J, Gossop M, Beswick T, et al. In-patient detoxification procedures, treatment retention, and post-treatment opiate use: comparison of lofexidine + naloxone, lofexidine + placebo, and methadone. *Drug Alcohol Depend*. 2007;88:91-95.
71. Joe GW, Simpson DD, Broome KM. Retention and patient engagement models for different treatment modalities in DATOS. *Drug Alcohol Depend*.

- 1999;57:113-125.
72. O'Connor PG, Waugh ME, Carroll KM, Rounsaville BJ, Diakogiannis IA, Schottenfeld RS. Primary care-based ambulatory opioid detoxification: the results of a clinical trial. *Journal of General Internal Medicine*. 1995;10(5):255-60.
 73. O'Connor PG, Carroll KM, Shi JM, Schottenfeld RS, Kosten TR, Rounsaville BJ. Three methods of opioid detoxification in a primary care setting. A randomized trial. *Annals of Internal Medicine*. 1-10-1997;127(7):526-30.
 74. Gerra G, Marcato A, Caccavari R, Fontanesi B, Delsignore R, Fertoni G, et al. Clonidine and opiate receptor antagonists in the treatment of heroin addiction. *Journal of Substance Abuse Treatment*. 1995;12(1):35-41.
 75. Wallace BC. Psychological and environmental determinants of relapse in crack cocaine smokers. *J Subst Abuse Treat*. 1989;6:95-106.
 76. Sinha R, Catapano D, O'Malley S. Stress-induced craving and stress response in cocaine dependent individuals. *Psychopharmacology*. 1999;142:343-351.
 77. Riezzo I, Fiore C, De Carlo D, Pascale N, Neri M, Turillazzi E, et al. Side effects of cocaine abuse: multiorgan toxicity and pathological consequences. *Curr Med Chem* 2012;19(33):5624-6.
 78. Cunha-Oliveira T, Rego AC, Oliveira CR. Cellular and molecular mechanisms involved in the neurotoxicity of opioid and psychostimulant drugs. *Brain Res Rev* 2008;58(1):192-208.
 79. Sies H. Oxidative stress: from basic research to clinical application. *Am J Med* 1991;91:31-8.
 80. Ozmen I, Naziroglu M, Alici HA, Sahin F, Cengiz M, Eren I. Spinal morphine administration reduces the fatty acid contents in spinal cord and brain by increasing oxidative stress. *Neurochem Res* 2007;32(1):19-25.
 81. Qiusheng Z, Yuntao Z, Rongliang Z, Dean G, Changling L. Effects of verbascoside and luteolin on oxidative damage in brain of heroin treated mice. *Pharmazie* 2005;60(7):539-43.
 82. Pereska Z, Dejanova B, Bozinovska C, Petkovska L. Prooxidative/antioxidative homeostasis in heroin addiction and detoxification. *Bratisl Lek Listy* 2007;108(9):393-8.
 83. Hayes JD, McLellan LJ. Glutathione and glutathione-dependent enzymes represent a co-ordinately regulated defence against oxidative stress. *Free Radic Res* 1999;31(4):273-300.
 84. Pastore A, Federici G, Bertini E, Piemonte F. Analysis of glutathione: implication in redox and detoxification. *Clin Chim Acta* 2003;333(1):19-39.
 85. Owen JB, Butterfield DA. Measurement of oxidized/reduced glutathione ratio. *Methods Mol Biol* 2010; 648: 269-77.
 86. Hayes JD, Flanagan JU, Jowsey IR. Glutathione transferases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2005;45:5188.
 87. Raza H. Dual localization of glutathione S-transferase in the cytosol and mitochondria: implications in oxidative stress, toxicity and disease. *FEBS J* 2011;278(22):4243-51.
 88. Oakley A. Glutathione transferases: a structural perspective. *Drug Metab Rev* 2011;43(2):138-51.
 89. Vining E, Kosten TR, Kleber HD. Clinical utility of rapid clonidine-naltrexone detoxification for opioid abusers. *Br J Addict*. 1988;83:567-575.
 90. Brewer C. Ultra-rapid, antagonist-precipitated opiate detoxification under general anaesthesia or sedation. *Addiction Biology*. 1997;2(3):291-302.

91. Charney DS, Heninger GR, Kleber HD. The combined use of clonidine and naltrexone as a rapid, safe, and effective treatment of abrupt withdrawal from methadone. *Am J Psychiatry*. 1986 Jul;143(7):831–7.
92. Jasinski DR, Johnson RE, Kocher,TR. Clonidine in morphine withdrawal: differential effects on signs and symptoms. *Arch Gen Psychiatry*. 1985:1063-1066.
93. Kahn A, Mumford, JP, Rogers, GA, et al. Double blind study of lofexidine and clonidine in the detoxification of oopiate addicts in hospital. *Drug Alcohol Depend*. 1997:57-61.
94. Mattick RP, Digiusto E, Doran CM, O'Brien S, Shanahan M, Kimber J, et al; NEPOD Trial Investigators. National Evaluation of Pharmacotherapies for Opioid Dependence: Report of Results and Recommendations. Sydney: National Drug and Alcohol Research Centre; 2001.
95. Elman I, D'Ambra MN, Krause S, Breiter H, Kane M, Morris R, et al. Ultrarapid opioid detoxification: effects on cardiopulmonary physiology, stress hormones and clinical outcomes. *Drug Alcohol Depend*. 2001;61(2):163–72.
96. Mogali S, Khan NA, Drill ES, Pavlicova M, Sullivan MA, Nunes E, Bisaga A. Baseline Characteristics of Patients Predicting Suitability for Rapid Naltrexone Induction. *The American Journal on Addictions*. 2014;1–7.
97. Dreifuss JA, Griffin ML, Frost K, et al. Patient characteristics associated with buprenorphine/naloxone treatment outcome for prescription opioid dependence: Results from a multisite study. *Drug Alcohol Depend*. 2013;131:112–118.
98. Agosti V, Nunes EV, Ocepeck-Welikson K. Patient factors related to early attrition from an outpatient cocaine research clinic. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 1996;22:29–39.
99. O'Brien CP, Kampman, KM. Opioids: antagonists and partial agonists. In: Galanter M, Kleber HD. *Textbook of Substance Abuse Treatment*. 3rd ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, Inc; 2004:305-319.
100. Kleber HD, Kosten TR, Gaspari J, et al. Nontolerance to the opioid antagonism of naltrexone. *Biol Psychiatry*. 1985;20:66-72.
101. Wang Z, Bilsky EJ, Porreca F, Sadee W. Constitutive μ opioid receptor activation as a regulatory mechanism underlying narcotic tolerance and dependence. *Life Sci*. 1994; 54(20):339-350.
102. Spanagel R. Is there a pharmacological basis for therapy with rapid opioid detoxification? *Lancet*. 1999;354(9195):2017-2018.
103. Carroll KM, Ball SA, Nich C, et al. Targeting behavioral therapies to enhance naltrexone treatment of opioid dependence: Efficacy of contingency management and significant other involvement. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58:755–761.
104. Nunes EV, Rothenberg JL, Sullivan MA, et al. Behavioral therapy to augment oral naltrexone for opioid dependence: A ceiling on effectiveness. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2006;32:503–517.
105. Silverman K, DeFulio A, Sigurdsson SO. Maintenance of reinforcement to address the chronic nature of drug addiction. *Prev Med*. 2012;55:S46–S53.
106. Krupitsky E, Nunes EV, Ling W, et al. Injectable extended-release naltrexone for opioid dependence: A double-blind, placebo-controlled, multicentre randomized trial. *Lancet* 2011;377:1506–1513.
107. Brooks AC, Comer SD, Sullivan MA, et al. Long-acting injectable versus oral naltrexone maintenance therapy with psychosocial intervention for

- heroin dependence: A quasi-experiment. *J Clin Psychiatry* 2010;71:1371–1378.
108. Bristow K, Meek R, Clark N. Acute opioid withdrawal in the emergency department: inadvertent naltrexone abuse? *Emerg Med.* 2001;13(3):359-363.
 109. Mannelli P, De Risio S, Pozzi G, Janiri L, De Giacomo M. Serendipitous rapid detoxification from opiates: the importance of time-dependent processes. *Addiction.* 1999;94(4):589-91.
 110. Zimmerman DM, Leander JD. Opioid antagonists: structure activity relationships. *NIDA Res Monogr.* 1990;96:50-60.
 111. Brewer C, Wong VS. Naltrexone: report of lack of hepatotoxicity in acute viral hepatitis, with a review of the literature. *Addict Biol.* 2004;9:79–85.
 112. Terg R, Coronel E, Sorda J, Munoz A, Findor J. Efficacy and safety of oral naltrexone treatment for pruritus of cholestasis, a crossover, double-blind, placebo-controlled study. *J Hepatol.* 2002;37:717–22.
 113. Amato L, Davoli M, Ferri M, Ali R. Methadone at tapered doses for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; 18(4):CD003409.
 114. Mannelli P, Gottheil E, Van Bockstaele EJ. Antagonist Treatment of Opioid Withdrawal. *J Addict Dis.* 2006;25(2):1-8
 115. Crain SM, Shen KF. Acute thermal hyperalgesia elicited by low-dose morphine in normal mice is blocked by ultra-low-dose naltrexone, unmasking potent opioid analgesia. *Brain Res.* 2001; 888:75-82.
 116. Shen KF, Crain SM. Ultra-low doses of naltrexone or etorphine increase morphine's antinociceptive potency and attenuate tolerance/dependence in mice. *Brain Res.* 1997; 757:176-190.
 117. Powell KJ, Abul-Husn NS, Jhamandas A, Olmstead MC, Beninger RJ, Jhamandas K. Paradoxical effects of the opioid antagonist naltrexone on morphine analgesia, tolerance, and reward in rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002; 300(2):588-596.
 118. Buchsbaum MS, Davis GC, Bunney WE, Jr. Naloxone alters pain perception and somatosensory evoked potentials in normal subjects. *Nature.* 1977; 270:620-622.
 119. Joshi GP, Duffy L, Chehade J, Wesevich J, Gajraj N, Johnson ER. Effects of prophylactic nalmeferene on the incidence of morphine-related side effects in patients receiving intravenous patient-controlled analgesia. *Anesthesiology.* 1999;90:1007-11.
 120. Grunberger J, Linzmayer L, Fodor G, Presslich O, Praitner M, Loimer N. Static and dynamic pupillometry for determination of the course of gradual detoxification of opiate-addicted patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1990;240(2):109-12.
 121. Spanagel R, Sillaber I, Zieglgansberger W, et al. Acamprosate suppresses the expression of morphine-induced sensitization in rats but does not affect heroin self-administration or relapse induced by heroin or stress. *Psychopharmacology (Berl).* 1998;139:391-401.
 122. Opioid antagonists under heavy sedation or anaesthesia for opioid withdrawal (Review) 2010. The Cochrane Collaboration.
 123. Hamilton RJ, Olmedo, RE, Shah S, Hung OL, Howland MA, Perrone J, et al. Complications of ultra-rapid opioid detoxification with subcutaneous naltrexone pellets. *Acad Emerg Med.* 2002:63-68.

124. National Institute on Drug Abuse. NIDA Scientific Report of Ultra Rapid Detoxification with Anesthesia (UROD): Opinion of the Consultants and Criteria Relating to Evaluating the Safety and Efficiency of UROD. Bethesda, MD: National Institutes.
125. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser J-C. Stress hyperglycaemia. *Lancet*. 2009;373(9677):1798-807.
126. Jeevanandam M, Young DH, Schiller WR. Glucose turnover, oxidation, and indices of recycling in severely traumatized patients. *J Trauma*. 1990;30:582-89.
127. Fujiwara T, Cherrington AD, Neal DN, McGuinness OP. Role of cortisol in the metabolic response to stress hormone infusion in the conscious dog. *Metabolism*. 1996;45:571-8.
128. McClain C, Cohen D, Phillips R, Ott L, Young B. Increased plasma and ventricular fluid interleukin-6 levels in patients with head injury. *J Lab Clin Med*. 1991;118:225-31.
129. Du Clos TW. Function of C-reactive protein. *Ann Med*. 2000; 32:274-78.
130. Sesso HD, Buring JE, Rifai N, Blake GJ, Gaziano JM, Ridker PM. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA*. 2003;290:2945-51.
131. Pepys M. C-reactive protein fifty years on. *Lancet*. 1981;1:653-56.
132. Stahl W, Singh A, Marcus M. Responses of opsonic substances to major trauma and sepsis. *Crit Care Med*. 1985;14:779-82.
133. Lee DG, Lee KS, Shim JJ, Yoon SM, Bae HG. Prognostic Value of the C-reactive Protein Levels in the Head Injury. *J Kor Neurotraumatol Soc*. 2005;1(1):57-60.
134. Hamer M, Gibson EL, Vuononvirta R, Williams E, Steptoe A. Inflammatory and hemostatic responses to repeated mental stress: Individual stability and habituation over time. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2006;20:456-459.
135. Nijm J, Kristenson M, Olsson AG, Jonasson L. Impaired cortisol response to acute stressors in patients with coronary disease. Implications for inflammatory activity. *Journal Of Internal Medicine*. 2007;262:375-84.
136. Miller GE, Rohleder N, Stetler C, Kirschbaum C. Clinical depression and regulation of the inflammatory response during acute stress. *Psychosomatic Medicine*. 2005;67:679-87.
137. Coussons-Read ME, Okun ML, Nettles CD. Psychosocial stress increases inflammatory markers and alters cytokine production across pregnancy. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2007;21:343-50.
138. Ranjit N, Diez-Roux AV, Shea S, Cushman M, Seeman T, Jackson SA. Psychosocial factors and inflammation in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Archives Of Internal Medicine*. 2007;167:174-81.
139. Davis MC, Zautra AJ, Younger J, Motivala SJ, Attrep J, Irwin MR. Chronic stress and regulation of cellular markers of inflammation in rheumatoid arthritis: implications for fatigue. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2008;22:24-32.
140. Marin TJ, Martin TM, Blackwell E, Stetler C, Miller GE. Differentiating the impact of episodic and chronic stressors on hypothalamic-

- pituitary-adrenocortical axis regulation in young women. *Health Psychology*. 2007;26:447–55.
141. McDade TW, Hawkey LC, Cacioppo JT. Psychosocial and behavioral predictors of inflammation in middle-aged and older adults: the Chicago health, aging, and social relations study. *Psychosomatic Medicine*. 2006;68:376–81.
 142. O'Connor DB, Hendrickx H, Dadd T, Elliman TD, Willis TA, Talbot D. Cortisol awakening rise in middle-aged women in relation to psychological stress. *Psychoneuroendocrinology*. 2009;34:1486–94.
 143. Reece AS. High-sensitivity CRP in opiate addiction: relative and age-dependent elevations. *Cardiovasc Toxicol*. 2012;12(2):149-57.
 144. Chopan M, Littenberg B. C-Reactive Protein and Prescription Opioid Use. *Journal of Nature and Science*. 2015;1(6):122.
 145. Bale RN, Van Stone WW, Kuldau JM, Engelsing TM, Elashoff RM, Zarcone VP Jr. Therapeutic communities vs methadone maintenance. A prospective controlled study of narcotic addiction treatment: design and one-year follow-up. *Arch Gen Psychiatry*. 1980; 37(2):179-193.
 146. Cemek M, Buyukokuroglu ME, Hazman O, Konuk M, Bulut S, Birdane YO. The roles of melatonin and vitamin E plus selenium in prevention of oxidative stress induced by naloxoneprecipitated withdrawal in heroin-addicted rats. *Biol Trace Elem Res* 2011;142(1):55–66.
 147. Mannelli P, Patkar A, Rozen S, Matson W, Krishnan R, Kaddurah - Daouk R. Opioid use affects antioxidant activity and purine metabolism: preliminary results. *Hum Psychopharmacol* 2009;24(8):666–75.
 148. Krabbe PF, Koning JP, Heinen N, Laheij RJ, van Cauter RM, De Jong CA. Rapid detoxification from opioid dependence under general anaesthesia versus standard methadone tapering: abstinence rates and withdrawal distress experience. *Addict Biol*. 2003;8(3):351–8.

PRIEDAI

1 priedas. Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto leidimas



VILNIAUS UNIVERSITETO MEDICINOS FAKULTETAS

Kodas 211950810, M.K. Čiurlionio 21/27, 03101, Vilnius Tel.(85)2398701, 2398700.faks.2398705.El.p. mf@mf.vu.lt

VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS
M.K.Čiurlionio 21/27, LT-03101, Vilnius Tel.(85) 2686998, el.p.: rbtek@mf.vu.lt

LEIDIMAS ATLIKTI BIOMEDICININĮ TYRIMĄ

2012-01-11 Nr.158200-01-443-124

Tyrimo pavadinimas:

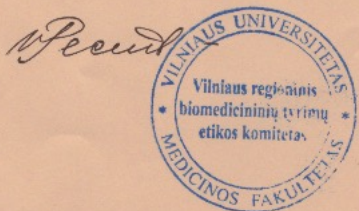
Greitosios opioidinės detoksikacijos sukkelto stresinio atsako palyginimas taikant skirtingas opioidų antagonistų naltreksono įvedimo metodikas ir sedaciją

Protokolo Nr.: 6
Versija: 1
Data: 2011-11-14
Asmens informavimo ir informuoto asmens sutikimo forma (lietuvių kalba):
Versija: 03
Data: 2012-01-07
Pagrindiniai tyrėjai: R.Badaras
Biomedicininio tyrimo vieta:
Įstaigos pavadinimas: VŠĮ Respublikinė Vilniaus universitetinė ligoninė
Įstaigos adresas: Šiltnamių g. 29, LT-04130 Vilnius

Leidimas išduotas Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto posėdžio (protokolas Nr. 158200-2012/01), vykusio 2012 m. sausio 10 d., sprendimu.

Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto ekspertų grupės nariai			
Nr.	Vardas, pavardė	veiklos sritis	dalyvavo posėdyje
1	doc. Dr.Laimutė Jakavonytė	filosofija	taip
2	doc. Dr. Kęstutis Žagminas	epidemiologija	taip
3	dr. Indrė Isokaitė	teisė	ne
4	dr. Marija Veniūtė	visuomenės sveikata	ne
5	doc.dr. Jolanta Gulbinovič	medicina	ne
6	prof.dr. Vytautė Pečiulienė	medicina, odontologija	taip
7	Laura Malinauskienė	medicina	taip
8	dr. Gražina Pastavkaitė	klinikinė psichologija	ne
9	Ugnė Šakūnienė	pacientų teisės	taip

Pirmininkė



Vytautė Pečiulienė

2 priedas. ClinicalTrials.gov protokolų ir rezultatų registracijos sistemos išrašo pirmasis puslapis (pilnas tekstas pas autorių)

ClinicalTrials.gov PRS
Protocol Registration and Results System



ClinicalTrials.gov Protocol and Results Registration System (PRS) Receipt
Release Date: 02/11/2015

The Comparison of Stress Response to Rapid Opioid Detoxification Applying Different Methods of Opioid Antagonism

This study has been completed.

Sponsor:	Vilnius University
Collaborators:	
Information provided by (Responsible Party):	Robertas Badaras, Vilnius University
ClinicalTrials.gov Identifier:	NCT02362256

3 priedas. Tyrime naudota Objektyvi opioidinės abstinencijos įvertinimo skalė

Objektyvi opioidinės abstinencijos įvertinimo skalė

Instrukcija: Ši forma pildoma klinikos darbuotojo. Jūs turite įvertinti kiekvieną nurodytą paciento požymį per **5–10 minučių apžiūros laikotarpį**.

Paciento vardas, pavardė: _____

Skalės numeris: _____ **Data:** _____ **Laikas:** _____

	Požymiai	Vertinimas	Balai
1	Žiovulys	0 – nežiovauja 1 – žiovauja 1 ir daugiau kartų	
2	Slogavimas	0 – < 3 šnirpštelėjimai 1 – > 3 šnirpštelėjimai	
3	”žąsies oda” (vertinti rankas)	0 – nėra 1 – yra	
4	Prakaitavimas	0 – nėra 1 – yra	
5	Ašarojimas	0 – nėra 1 – yra	
6	Rankų tremoras	0 – nėra 1 – yra	
7	Midriazė	0 – nėra 1 – ≥ 3 mm skersmens	
8	Karščio ir šalčio bangos	0 – nėra 1 – šurpulys/susiriečia, kad sušiltų	
9	Negalėjimas nustygti vietoje	0 – nėra 1 – dažnai kaitalioja pozas	
10	Vėmimas	0 – nėra 1 – yra	
11	Raumenų trūkčiojimai	0 – nėra 1 – yra	
12	Pilvo spazmai	0 – nėra 1 – laikosi už pilvo	
13	Nerimas	0 – nėra 1 – vidutinis arba labai išreikštas	
Bendra suma:			

Skalę užpildžiusio vardas, pavardė: _____

4 priedas. Tyrime naudota Subjektyvi opioidinės abstinencijos įvertinimo skalė

Subjektyvi opioidinės abstinencijos įvertinimo skalė

Instrukcija: prašome įvertinti visus 16 lentelėje nurodytų simptomų pagal **DABARTINĘ** Jūsų būklę. Pažymėkite paukščiuku tinkamą atsakymą – tik vieną paukščiuką vienam klausimui. Vertinimo balus skaičiuokite pagal nurodytas reikšmes. Bendra suma gaunama sudėjus visų teiginių įvertinimus. Prašome atsakyti į visus klausimus.

Paciento vardas, pavardė: _____

Skalės numeris: _____ **Data:** _____ **Laikas:** _____

	Simptomas	Visiškai ne (0 balų)	Trupučių (1 balas)	Vidutiniškai (2 balai)	Ganėtinai stipriai (3 balai)	Labai stipriai (4 balai)
1	Esu sunerimęs					
2	Mane ima žiovulys					
3	Prakaituoju					
4	Mano akys ašaroja					
5	Mano nosis "bėga"					
6	Mano oda pašiurpusi					
7	Drebu					
8	Jaučiu karščio bangas					
9	Jaučiu šalčio bangas					
10	Man gelia kaulus ir raumenis					
11	Negaliu išbūti vienoje vietoje					
12	Jaučiu šleikštulį					
13	Vemiu					
14	Mano raumenys trūkčioja					
15	Jaučiu pilvo spazmus					
16	Jaučiuosi išsekęs					
	Stulpelio suma:					
	Bendra suma:					

Skalę užpildžiusio vardas, pavardė (jei pildė ne pacientas): _____

5 priedas. Anketiniai paciento duomenys

ANKETINIAI DUOMENYS

Paciento vardas, pavardė: _____

Ligos istorijos Nr. _____

Skiedimų serijos Nr. _____

Stacionarizavimo data _____

1. Demografiniai rodikliai:

- Lytis _____ V/M
- Amžius _____ m
- Kūno masės indeksas _____ kg/m²

2. Priklausomybės anmnezė:

- Priklausomybė opiatams (metais) _____ m
- Ankstesnės detoksikacijos (kartai) _____ k
- Vartojamo opiato paros dozė:
 - heroinas _____ g/„čekiai“
 - aguonų nuoviras _____ ml
- Vartojimo dažnis _____ k/d
- Vartojimo būdas:
 - intraveninis +/-
 - inhaliacinis +/-
 - kitas (įvardinti) _____

3. Epidemiologiniai tyrimai:

- Hepatitas B +/-
- Hepatitas C +/-
- ŽIV +/-

4. Papildoma informacija: _____

6 priedas. Raštiškas sutikimas dalyvauti tyrime

ASMENS INFORMAVIMO IR INFORMUOTO ASMENS SUTIKIMO FORMA

Patvirtinta Lietuvos bioetikos komiteto pirmininko 2010 m. lapkričio 5 d. įsakymu Nr. V-14

Šioje formoje pateikta Jums skirta informacija apie biomedicininį tyrimą „*Greitosios opioidinės detoksikacijos sukulto stresinio atsako palyginimas taikant skirtingas opioidų antagonistų naltreksono įvedimo metodus ir sedaciją*“. Pasirašydami ją Jūs sutinkate dalyvauti moksliniame tyrime. Šioje formoje aptariamos tyrimo atlikimo priežastys, mokslinio tyrimo procedūros, nauda, rizika, galimi nepatogumai ir kita svarbi informacija. Jei nuspręsite dalyvauti, paprašysime Jūsų pasirašyti šią sutikimo formą. Pasirašydami, Jūs sutinkate tyrimo metu vykdyti gydytojo tyrėjo nurodymus. Neskubėkite ir atidžiai perskaitykite šį dokumentą, jei nesupratote kokio nors žodžio ar teiginio, būtinai užduokite visus iškilusius klausimus gydytojui-tyrėjui. Prieš priimdami sprendimą, galite pasitarti su šeimos nariais ar draugais.

Šio tyrimo tikslas yra nustatyti saugesnę opioidų antagonistų naltreksono įvedimo metodiką pacientams, kuriems atliekama greitoji opioidinė detoksikacija – opioidų šalinimo iš organizmo sukeltų simptomų gydymas. Šiuo metu greitajai opioidinei detoksikacijai dažniausiai naudojama įprastinis naltreksono skyrimo būdas kartais sukelia stiprią abstinenciją – nemalonius simptomus dėl opioidų nutraukimo, todėl kartais nuo opioidų priklausomi asmenys, norintys nutraukti vartojimą, bijo ir vengia detoksikacijos. Šis tyrimas leis nustatyti, kuris iš naltreksono įvedimo būdų – pradedant nuo labai mažos dozės ir palaipsniui ją didinant ar skiriant įprastinę 12,5 mg pradinę dozę – sukelia didesnę fizinę ir emocinę stresą ir labiau įtakoja ūminės naltreksono skyrimo sukeltos opioidinės abstinencijos simptomus.

Tyrimo trukmė yra šešios paros. Po detoksikacijos jūs galėsite tęsti gydymą opioidų antagonistais ar kreiptis į psichologinės reabilitacijos įstaigas. Į biomedicininį tyrimą tikimasi įtraukti 60 žmonių, jis bus vykdomas Respublikinėje Vilniaus universitetinėje ligoninėje Toksikologijos centre. Planuojama, kad visas tyrimas truks apie 2 metus, tačiau jei visus pacientus pavyks surinkti greičiau, tyrimą būtų baigtas anksčiau. Tyrimas vykdomas moksliniais tikslais, jo užsakovas yra Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas. Svarbu suprasti, kad nors biomedicininio tyrimo metu Jums bus skiriami vaistiniai preparatai, atliekami sveikatos patikrinimai, biomedicininis tyrimas iš esmės skiriasi nuo įprastos kasdieninės klinikinės praktikos, kurios tikslas yra Jus (t. y. konkretų asmenį, konkretų pacientą) išgydyti ir/ar pagerinti Jūsų sveikatos būklę, tuo tarpu pagrindinis biomedicininio tyrimo tikslas yra gauti naujų medicinos mokslo žinių. Kitaip tariant, tiesioginė nauda Jūsų sveikatai nėra pagrindinis šio tyrimo tikslas.

Kviečiame Jus dalyvauti tyrime, nes atitinkate įtraukimo kriterijus: gavote informaciją apie tyrimą per Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Toksikologijos centrą, Lietuvos priklausomųjų asociaciją ar priklausomybių ligų reabilitacijos centrą „Nugalėtojų akademija“, sergate opioidine priklausomybe; vartojate tik trumpo veikimo opiatų – heroiną ar morfina, esate pilnametis, Jūsų opioidinės priklausomybės trukmė – ne mažiau kaip vieneri metai; esate pajėgus apsispręsti ir duoti raštišką sutikimą detoksikacijos procedūrai. Šiame tyrime dalyvaujantys asmenys atsitiktinio paskyrimo būdu (lyg metant monetą) bus suskirstyti į dvi grupes. Pradžioje abi grupės gaus vienodą gydymą, vėliau vienai grupei bus skiriamas naltreksonas pradedant nuo labai mažos dozės ir palaipsniui ją didinant, o kitai – pradžioje įprastinė 12,5 mg pradinė dozė, o vėliau placebo. Tikėtina, kad skirtingi naltreksono įvedimo būdai į skirtingas grupes patekusiems tiriamiesiems gali sukelti nevienodą fizinę ir emocinę stresą. Atsitiktinis paskyrimo būdas reiškia, kad ne gydytojas-tyrėjas, o kompiuterinė programa nurodo, į kurią grupę Jūs būsite paskirtas. Jūs turite vienodą galimybę (50 procentų) patekti į vieną iš dviejų grupių. Taip pat svarbu suprasti, kad nei Jūs, nei gydytojas-tyrėjas nežinos, į kurią grupę patekote. Tai bus žinoma tik tyrimui pasibaigus. Tyrimo metu gauta informacija gali padėti patobulinti greitosios detoksikacijos metodiką, todėl ateityje gali būti naudinga opioidinė priklausomybė sergančių pacientų gydymui. Dalyvavimas tyrime yra savanoriškas. Jūs turite teisę atsisakyti dalyvauti tyrime, o pradėjęs dalyvauti, galite bet kada iš jo pasitraukti. Jei nuspręsite nebedalyvauti tyrime, gydytojas-tyrėjas paaiškins, kaip geriau elgtis tokiu atveju. Jūsų sprendimas atsisakyti dalyvauti ar nutraukti dalyvavimą niekaip neįtakos Jums teikiamos sveikatos priežiūros. Jūs neprivalote dalyvauti šiame tyrime tam, kad gautumėte pagalbą. Yra kitų gydymo būdų, galinčių padėti Jums nutraukti opioidų vartojimą: skiriamas pakaitinis gydymas ar kompleksinis gydymas priklausomybės ligų centre. Gydytojas-tyrėjas aptars su Jumis ir kitas gydymo galimybes, taip pat galimo gydymo naudą ir riziką. Jei nuspręsite dalyvauti tyrime privalote 12 valandų iki hospitalizacijos nenaudoti jokių opioidų agonistų bei jokių kitų psichoaktyvių medžiagų.

Biomedicininio tyrimo metu bus atliekama eilė biocheminių ir klinikinių tyrimų. Kai kurie iš jų įprastinio vizito pas gydytoją metu nebūtų atliekami. Visoms moterims tyrėjo lėšomis bus atliekamas nėštumo testas. Biomedicininio tyrimo metu galite patirti tam tikrų su detoksikacijos procedūra susijusių nepageidaujamų poveikių, kurie yra įprasti bet kokiai detoksikacijai – pykinimą, vėmimą, viduriavimą, nerimą, pilvo, raumenų ir sąnarių skausmus, šaltkrėtį. Be to, bus atliekamos tyrimo procedūros, kurios gali sukelti nemalonus pojūčius, pvz., kraujo paėmimas gali sukelti skausmą ar kraujosruvą, o retais atvejais – infekciją; elektrokardiograma yra visiškai neskausminga, tačiau lipnių elektrodų laikiklių tvirtinimo vietoje gali truputį sudirgti ir parausti oda. Jei manote, kad tyrimo metu patyrėte žalą, kreipkitės į gydytoją-tyrėją.

Dalyvavimas tyrime yra savanoriškas, todėl už dalyvavimą tyrime Jums nebus sumokėta. Jei nesilaikysite gydytojo-tyrėjo nurodymų ar dėl dalyvavimo tyrime Jūsų būklė stipriai pablogės, Jūs būsite pašalintas iš tyrimo ir daugiau nebegalėsite jame dalyvauti. Jei sutiksite dalyvauti šiame tyrime, gydytojas-tyrėjas rinks (tiek iš Jūsų, tiek iš medicinos dokumentų) ir naudos tyrimui atlikti reikalingą informaciją apie Jus. Visa informacija bus užrašoma specialiai klinikiniam tyrimui sudaromuose elektroniniuose ir „popieriniuose“ dokumentuose ir saugoma iki tyrimo pabaigos. Su visa šio tyrimo tikslais apie Jus surinkta informacija galės susipažinti tyrimus kontroliuojančios institucijos. Visiems kitiems asmenims ar įmonėms bus teikiami tik užkoduoti sveikatos duomenys, neleidžiantys tiesiogiai nustatyti Jūsų tapatybės („užkoduoti“ reiškia, kad dokumentuose bus nurodomas ne Jūsų vardas ir pavardė, o specialus numeris, kurį susieti su Jūsų asmeniu galės tik gydytojas tyrėjas). Tyrimo duomenis gydytojas-tyrėjas naudos tik šio klinikinio tyrimo tikslais. Jūs turite teisę susipažinti, kokie duomenys apie jus buvo surinkti, taip pat galite reikalauti sustabdyti savo asmens duomenų tvarkymo veiksmus, jei nuspręsite pasitraukti iš tyrimo anksčiau numatyto laiko. Tuomet tyrėjas neberinks apie Jus naujos informacijos, tačiau negalės sunaikinti iki tol surinktų duomenų“.

Jūs turite teisę bet kuriuo metu užduoti su tyrimu susijusius klausimus – nedvejodami kreipkitės į gydytoją-tyrėją, tel. (8~6) 9849491. Dėl savo, kaip tyrimo dalyvio, teisių galite kreiptis į Vilniaus regioninį biomedicininių tyrimų etikos komitetą, tel. (8~5) 2686998.

Aš perskaičiau šį dokumentą/man buvo paaiškintas šio dokumento turinys. Aš suprantu šio tyrimo tikslą ir ką turėsiu daryti jo metu. Aš laisva valia sutinku dalyvauti šiame dokumente aprašytame tyrime.

_____	_____	_____	_____
Pacientas (vardas, pavardė)	Parašas	Data	
_____	_____	_____	_____
Tyrėjas (vardas, pavardė)	Parašas	Data	

Vienas originalus informuoto asmens sutikimo ir informavimo formos egzempliorius lieka tyrimo byloje. Antras pasirašytos formos egzempliorius atiduodamas pacientui.

**7 priedas. SOWS ir OOWS reikšmių medianų palyginimas grupėse
(p-reikšmės)**

7 priedas, 1 lentelė. SOWS reikšmių medianų palyginimas tiriamojoje grupėje (p-reikšmės)

Tyrimai	1.8	1.12	1.16	1.20	2.8	2.12	2.16	2.20	3.8	3.10	3.12	3.16	3.20	4.8	4.12
1.8		0,130	0,289	0,711	0,123	0,060	0,416	0,045	0,108	0,829	0,776	0,750	0,169	0,002	8,063e-05
1.12			0,720	0,135	0,004	0,004	0,045	0,002	0,016	0,230	0,033	0,047	0,035	0,017	3,881e-06
1.16				0,314	0,018	0,017	0,096	0,005	0,041	0,375	0,168	0,374	0,156	0,008	1,92e-04
1.20					0,442	0,256	0,975	0,347	0,284	0,578	0,900	0,488	0,545	0,001	2,32e-05
2.8						0,501	0,813	0,459	0,813	0,050	0,452	0,047	0,900	1,285e-05	3,963e-06
2.12							0,201	0,754	0,967	0,071	0,171	0,007	0,344	1,935e-05	6,833e-06
2.16								0,263	0,284	0,517	0,955	0,155	0,905	5,248e-05	5,475e-06
2.20									0,589	0,035	0,252	0,006	0,172	6,292e-05	6,121e-06
3.8										0,012	0,023	0,045	0,393	9,665e-06	4,498e-06
3.10											0,273	0,452	0,553	4,363e-05	3,111e-06
3.12												0,224	0,716	3,918e-05	2,12e-05
3.16													0,144	3,26e-04	2,876e-05
3.20														1,76e-04	1,574e-05
4.8															6,87e-03
4.12															

7 priedas, 2 lentelė. SOWS reikšmių medianų palyginimas kontrolinėje grupėje (p-reikšmės)

Tyrimai	1.8	1.12	1.16	1.20	2.8	2.12	2.16	2.20	3.8	3.10	3.12	3.16	3.20	4.8	4.12
1.8		0,291	0,096	0,524	0,095	0,280	0,448	0,190	0,882	0,108	0,294	0,802	0,688	<i>2,57e-04</i>	<i>3,92e-04</i>
1.12			0,1256	0,882	0,056	0,186	0,139	0,136	0,279	<i>0,014</i>	<i>0,033</i>	0,163	0,183	<i>0,015</i>	<i>0,035</i>
1.16				0,240	<i>0,001</i>	<i>0,024</i>	<i>7,40e-03</i>	<i>4,08e-03</i>	0,105	<i>0,001</i>	<i>0,007</i>	<i>0,016</i>	<i>0,035</i>	0,081	0,087
1.20					<i>0,040</i>	0,284	0,469	0,439	0,966	0,061	0,266	0,561	0,566	<i>4,00e-03</i>	<i>7,50e-03</i>
2.8						0,091	0,559	0,584	0,094	0,805	0,698	0,253	0,362	<i>2,732e-05</i>	<i>6,807e-05</i>
2.12							0,696	0,795	0,413	0,259	0,684	0,696	0,516	<i>1,52e-04</i>	<i>4,01e-04</i>
2.16								0,991	0,198	0,374	0,682	0,501	0,803	<i>8,07e-04</i>	<i>2,49e-03</i>
2.20									0,269	0,629	0,837	0,510	0,861	<i>3,55e-04</i>	<i>7,62e-04</i>
3.8										<i>0,042</i>	0,120	0,566	0,458	<i>2,07e-03</i>	<i>4,60e-03</i>
3.10											0,193	<i>0,048</i>	0,077	<i>6,712e-06</i>	<i>1,53e-04</i>
3.12												0,227	0,425	<i>5,22e-05</i>	<i>1,84e-04</i>
3.16													1	<i>4,989e-06</i>	<i>3,08e-04</i>
3.20														<i>7,635e-05</i>	<i>6,71e-04</i>
4.8															0,155
4.12															

7 priedas, 3 lentelė. OOWS reikšmių medianų palyginimas tiriamojoje grupėje (p-reikšmės)

Tyrimai	1.8	1.12	1.16	1.20	2.8	2.12	2.16	2.20	3.8	3.10	3.12	3.16	3.20	4.8	4.12
1.8		0,280	0,112	0,300	0,446	0,016	0,370	0,022	0,279	0,880	0,549	0,439	0,519	3,45e-04	8,417e-05
1.12			0,511	0,082	0,048	8,67E-04	0,027	0,001	0,050	0,393	0,052	1	0,128	1,43e-03	2,58e-04
1.16				0,054	0,058	0,001	0,030	0,002	0,069	0,243	0,090	0,607	0,092	0,021	0,004
1.20					0,677	0,061	0,768	0,126	0,698	0,256	0,924	0,064	0,817	1,42e-04	4,064e-05
2.8						0,013	0,699	0,049	1	0,184	0,893	0,030	0,639	1,88e-04	9,596e-05
2.12							0,046	0,890	0,039	0,005	0,011	0,001	0,037	2,248e-05	2,583e-05
2.16								0,035	0,963	0,223	0,709	0,026	0,485	5,462e-05	2,159e-05
2.20									0,068	0,003	0,023	0,008	0,062	3,916e-05	2,097e-05
3.8										0,134	0,348	0,056	0,925	1,01e-04	1,30e-04
3.10											0,413	0,242	0,298	8,34e-04	2,85e-04
3.12												0,051	0,895	7,822e-05	7,223e-05
3.16													0,102	0,008	0,002
3.20														2,24e-04	1,98e-04
4.8															0,3405
4.12															

7 priedas, 4 lentelė. OOWS reikšmių medianų palyginimas kontrolinėje grupėje (p-reikšmės)

Tyrimai	1.8	1.12	1.16	1.20	2.8	2.12	2.16	2.20	3.8	3.10	3.12	3.16	3.20	4.8	4.12
1.8		0,758	0,641	0,040	0,035	0,225	0,112	0,065	0,841	0,052	0,263	0,839	0,160	0,035	0,012
1.12			0,650	0,095	0,199	0,311	0,162	0,279	0,608	0,029	0,204	0,459	0,114	0,197	0,104
1.16				0,055	0,083	0,193	0,027	0,181	0,371	0,012	0,105	0,591	0,100	0,230	0,068
1.20					0,449	0,478	0,513	0,977	0,127	0,828	0,455	0,056	0,697	0,007	8,98E-04
2.8						0,661	0,843	0,805	0,273	0,260	0,961	0,138	1	0,003	0,001
2.12							0,762	0,432	0,492	0,280	0,885	0,237	0,836	0,023	0,008
2.16								0,826	0,176	0,300	0,828	0,117	0,915	0,008	0,001
2.20									0,249	0,664	0,565	0,143	0,971	0,008	0,001
3.8										0,007	0,196	0,641	0,217	0,039	0,018
3.10											0,068	0,003	0,291	7,88E-04	3,06E-04
3.12												0,076	0,738	2,82E-03	9,26E-04
3.16													0,043	0,028	0,007
3.20														0,004	0,002
4.8															0,478
4.12															

DISERTACIJOS TEMA PASKELBTŲ DARBŲ SĄRAŠAS

1. **Badaras R**, Dragelyte G, Vaitekonyte I, Ivaskevicius J, Sipylaite J. The stress respond, related to the opioid abstinence and detoxification: literature review [Article in Lithuanian]. *Medicinos teorija ir praktika*. 2015;21(1):86–90.
2. **Badaras R**, Kazbarienė B, Zdanavičius L, Vaitekonytė I, Dragelytė G, Molytė A, Ivaškevičius J, Didžiapetrienė J. Redukuoto glutationo ir glutationo S-transferazės koncentracijos pokyčiai greitosios opioidinės detoksikacijos metu. *Laboratorinė medicina*. 2015;17(4):147–52.
3. **Badaras R**, Vaitekonytė I, Molytė A, Zdanavičius L, Dragelytė G, Mikulevičienė G, Garšva J, Barkovski M, Didžiapetrienė J, Ivaškevičius J. Naltreksono indukcijos metodikų įtaka opioidinės abstinencijos skalių pokyčiams greitosios opioidinės detoksikacijos metu. *Acta Medica Lituanica*. 2015;22(4):223–35.

DISERTACIJOS TEMA SKAITYTI PRANEŠIMAI

1. **Badaras R**. Stress can be avoidable in opioid detoxification. Conference “Evolutionary medicine: perspectives in understanding health and disease“, May 27-30, 2014, Vilnius.
2. **Badaras R**, Dragelyte G, Zdanavicius L, Jovaisa T, Dirzys D, Ivaskevicius J. Stress can be avoidable in opioid detoxification. 16th World Congress of International Society of Addiction Medicine (ISAM), October 2-6, 2014, Yokohama, Japan.
3. **Badaras R**, Dragelyte G, Zdanavicius L, Jovaisa T, Ivaskevicius J. Influence of Naltrexone induction regime on the concentration of stress hormones during rapid opioid detoxification. *J Tox Clin Tox*. 2015;53(1): 354-5. 35th International Congress of European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists (EAPCCT), May 26-29, 2015, Malta. (Pranešimas įtrauktas į trumpąjį sąrašą *Informa* prizui už geriausių mokslinį darbą laimėti).

STRAIPSNIAI KITOMIS TEMOMIS:

Trijų vadovėlių bendraautoris:

1. „Klinikinė toksikologija“, Kaunas 2002.
2. „Medicinos toksikologija - ūminių apsinuodijimų diagnostika ir gydymas“, Kaunas 2010.
3. „Drug abuse treatment and prevention: Study manual for medical students and young doctors“, Leonardo da Vinci Programme Pilot Project: BG/04/B/F/PP-166016.

Mokomosios knygos „Greitieji opioidinės priklausomybės detoksikacijos būdai“, Vilniaus universitetas 2009 bendraautoris.

1. Kajokas T, Jovaisa T, **Badaras R**. Introduction of tricyclic antidepressants in the rapid opioid detoxification methods instead of clonidine (abstr). *J Tox Clin Tox*. 2000;2:229-30.
2. Ivaskevicius J, Jovaisa T, Laurinenas G, Vosylius S, Sipylaite J, **Badaras R**. Safety and effectiveness of opiate antagonist detoxification under general anesthesia [Article in Lithuanian]. *Medicina* 2005;41(12):1011-8.

3. Jovaisa T, Laurinenas G, Vosylius S, Sipylaite J, **Badaras R**, Ivaskevicius J. Effects of ketamine on precipitated opiate withdrawal. *Medicina* 2006;42(8):625-34.
4. Dragelyte G, Plenta J, Chmieliauskas S, Jasulaitis A, Raudys R, Jovaisa T, **Badaras R**. Myocardial Rupture following Carbon Monoxide Poisoning. *Case Reports in Critical Care*. 2014;ID 281701.
5. Ebbecke M, Adams RD, Andrew E, **Badaras R**, Bronstein A, Dragelyte G, Duarte-Davidson R, Hague Ch, Mathieu-Nolf M, Orford R, Pelclova D, Sesana F, Zakharov S, Desel H. Development of an automated case data collection tool for European poisons centres (abstract). *J Tox Clin Tox*. 2015;53(4).
6. Settimi L, Orford R, Duarte-Davidson R, Hague Ch, Andrew E, Mathieu-Nolf M, Dragelyte G, **Badaras R**, Pelclová D, Zakharov S, Desel H, Ebbecke M, Davanza F, Sesana F, Adams R. Development of a new methodology to harmonize information on pesticide-related poisoning exposures and to support comparable reporting from EU member states (abstract). *J Tox Clin Tox*. 2014;52(4).
7. Dragelytė G, **Badaras R**, Zdanavičius L. Serotonino sindromas – sunku atpažinti, lengva gydyti. *Medicinos teorija ir praktika*. 2013;19(2),153–160.
8. **Badaras R**, Cibulskienė G, Jovaiša T. Kokaino pervežimas kūno ertmėse – pirmasis Lietuvoje užregistruotas atvejis. *Gydymo menas*. 2003;11-12(99):69-72.
9. **Badaras R**. Kardiotoksinis kokaino poveikis. *Internistas*. 2004;9(39):58-61.
10. **Badaras R**, Jovaiša T. Narkotikų vartojimo diagnostika ir priklausomybės ligų gydymas. *Medinfo*. 2003;4:61-6.
11. **Badaras R**, Rutkauskaitė R. Vaikų apsinuodijimai gyvsidabriu, švinu ir nitratais Lietuvoje. *Gydymo menas*. 2008;5(152):24-7.