

Naltreksono indukcijos metodikų poveikis opioidinės abstinencijos skalių pokyčiams greitosios opioidinės detoksikacijos metu

Robertas Badaras¹,

Indrė Vaitekonytė¹,

Alma Molytė¹,

Linus Zdanavičius²,

Gabija Dragelytė²,

Gabija Mikulevičienė¹,

Jurgis Garšva²,

Mark Barkovski¹,

Janina Didžiapetrienė¹,

Juozas Ivaškevičius²

¹ Vilniaus universiteto
Medicinos fakultetas

² Respublikinė Vilniaus
universitetinė ligoninė

Įvadas. Opioidų vartojimo nutraukimo sindromas apibūdinamas kaip subjektyviai labai sunki, tačiau pagal objektyvius simptomus – nedideliu intensyvumu pasireiškianti būklė. Subjektyvi ir objektyvi opioidinės abstinencijos skalės leidžia pakankamai tiksliai įvertinti ženklus ir simptomus, pasireiškiančius nuo opioidinės abstinencijos kenčiantiems asmenims. Siekiant objektyviai kiekybiškai įvertinti abstinencijos išraišką opioidinės detoksikacijos metu, atliktas dvigubas atsitiktinių imčių perspektyvusis tyrimas, kurio tikslas – nustatyti, kuri iš dviejų greitosios opioidinės detoksikacijos metu taikomų naltreksono indukcijos metodikų – pradedant itin maža 50 µg doze ir palaipsniui ją didinant iki bendros 12,5 mg dozės ar skiriant įprastinę vienkartinę 12,5 mg pradinę dozę – sukelia didesnę stresinį atsaką ir turi didesnę įtaką ūminės antagonistais indukuotos opioidinės abstinencijos išraiškai, vertinamai pagal subjektyvios opioidinės abstinencijos skalės (SOWS) ir objektyvios opioidinės abstinencijos skalės (OOWS) rezultatus.

Tiriamieji ir tyrimų metodika. Tyrimo metu naudota stacionarinė greitosios opioidinės detoksikacijos metodika taikant sąmoningą sedaciją; procedūros eigoje skirtas opioidinis antagonistas naltreksonas. Pagrindiniais kiekybiniais abstinencijos žymenimis pasirinktos objektyvi ir subjektyvi opioidinės abstinencijos skalės. Tyrime dalyvavo 60 pacientų (41 vyras ir 19 moterų), kurie atsitiktinės imties būdu buvo suskirstyti į dvi grupes po 30 asmenų – kontrolinę ir tiriamąją.

Rezultatai. Tyrimo metu tiriamosios ir kontrolinės grupių suvartotų medikamentų kiekiai visos greitosios opioidinės detoksikacijos eigoje statistiškai reikšmingai nesiskyrė, todėl SOWS ir OOWS reikšmių skirtumai tarp grupių nėra nulemti skirtingų medikamentų dozių. Tyrimo rezultatai patvirtino, kad tiriamosios ir kontrolinės grupių abstinencijos skalių rodikliai statistiškai reikšmingai nesiskyrė iki naltreksono indukcijos pradžios, t. y. III paros ryto. Pradėjus indukciją tiriamosios grupės pacientams nustatytas statistiškai reikšmingas subjektyvus ir objektyvus opioidinės abstinencijos eigos pagerėjimas – sumažėjo tiek SOWS, tiek OOWS reikšmės, palyginti su atitinkamų rodiklių reikšmėmis prieš indukciją. Kontrolinės grupės pacientams po naltreksono indukcijos stebėti priešingi pokyčiai, būdingi subjektyviam ir objektyviam opioidinės abstinencijos būklės pablogėjimui – abiejų skalių rodiklių reikšmės statistiškai reikšmingai padidėjo. III tyrimo paros vakare, praėjus naltreksono

indukcijos sukeltam stresiniam atsakui, abiejų grupių pacientų tiek subjektyvi, tiek ir objektyvi abstinencijos išraiška normalizavosi ir atitiko būklę iki naltreksono indukcijos, tačiau pastebėtas akivaizdus skirtumas tarp grupių – tiek subjektyvi, tiek objektyvi opioidinės abstinencijos išraiška tiriamosios grupės pacientų buvo mažiau išreikšta nei kontrolinės grupės pacientų. IV tyrimo parą, t. y. praėjus parai po naltreksono indukcijos, tiriamosios grupės abiejų skalių reikšmės buvo statistiškai reikšmingai mažesnės, palyginti su kontrolinės grupės atitinkamomis reikšmėmis. Taigi tiriamosios grupės pacientai IV parą subjektyviai ir objektyviai jaučėsi geriau nei kontrolinės grupės pacientai.

Išvados. Greitosios opioidinės detoksikacijos taikymas sąmoningos sedacijos sąlygomis nepriklausomai nuo naltreksono indukcijos metodikos sukelia tik lengvą ar vidutinę abstinenciją, vertinamą subjektyvios ir objektyvios opioidinės abstinencijos skalių reikšmių pokyčiais. Tai leidžia daryti prielaidą, kad opioidinę detoksikaciją įmanoma atlikti nesukeliant aiškaus subjektyvaus ir objektyvaus pacientų savijautos pablogėjimo. Greitosios opioidinės detoksikacijos sąmoningos sedacijos sąlygomis atlikta naltreksono indukcija, pradedant itin maža 50 µg doze ir palaipsniui ją didinant iki bendros 12,5 mg dozės, sukelia subjektyviai ir objektyviai mažesnę opioidinės abstinencijos išraišką, nei skiriant įprastinę vienkartinę 12,5 mg naltreksono dozę.

Raktažodžiai: naltreksonas, objektyvi opioidinės abstinencijos skalė, opioidinė detoksikacija, subjektyvi opioidinės abstinencijos skalė

ĮVADAS

Pastaraisiais dešimtmečiais opioidinė priklausomybė ir su ja susijusios komplikacijos tampa vis didesne visuomenės sveikatos ir socialine našta (1). Epidemiologiniai tyrimai rodo didėjantį opioidų vartotojų skaičių (2). Nuo opioidų priklausomi asmenys sudaro 0,4 % bendrosios pasaulio populiacijos 15–64 m. amžiaus grupėje (3). Tai darbingo amžiaus potencialiai didžiausią naudą visuomenei teikianti ir daugiausia bendrojo vidaus produkto sukurianti grupė, kurios 15,5 mln. asmenų dėl opioidinės priklausomybės negali funkcionuoti kaip našus socialinis vienetas (4). Remiantis Pasaulio sveikatos organizacijos Bendros ligų naštos 2010 m. (angl. *Global Burden of Disease Study 2010*) duomenimis, ši našta kasmet sudaro 9,2 milijonų (5), Pasaulio sveikatos organizacijos duomenimis, 11,2 mln. prarastų potencialiai produktyvių gyvenimo metų (DALYs; angl. *Disability-Adjusted Life Years*) (6).

Problemos aktualumą ir tendenciją plėstis liudija ne tik priklausomybė nuo įprastų nelegalių

opioidų (pvz., heroino), bet ir nuolat didėjantis receptinių opioidų vartotojų skaičius. Europos Sąjungoje įvairaus amžiaus pacientų, dalyvaujančių detoksikacijos programose, skaičius nuo 450 tūkst. 2003 m. išaugo iki apie 700 tūkst. 2010 m. (7), o 2012 m. Europoje priklausomybę nuo neteisėtų narkotikų vartojimo, vien oficialiais duomenimis, jau gydėsi bent 1,3 mln. žmonių (8). Europoje kasmet miršta 10–20 tūkst. (1–2 %) 15–64 m. amžiaus opioidų vartotojų. Nepriklausomos *RAND Europe* analizės duomenimis, 2012 m. Lietuvoje iš tūkstančio gyventojų apie 2,3 piktnaudžiavo narkotinėmis medžiagomis (9). Pagal Europos narkotikų ir narkomanijos stebėsenos centro (EMCDDA; angl. *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction*) 2014 m. narkotikų vartojimo Europoje paplitimo ataskaitą „Tendencijos ir pokyčiai“, Lietuvoje 66 % pirmą kartą dėl priklausomybės nuo psichoaktyviųjų medžiagų (toliau – PAM), išskyrus alkoholį, gydytų asmenų buvo heroino vartotojai (100 % jų vartojo opioidus intraveniniu būdu), kai bendrasis Europos Sąjungos rodiklis yra tik 25 %

(atitinkamai 31,8 % iš jų vartojo opioidus intraveniniu būdu). Opioidus vartojančių pacientų dalis tarp pirmą kartą gydymą dėl priklausomybės PAM pradedančių pacientų Lietuvoje užima penktą vietą visoje Europoje (66 %). Deja, Lietuva pirmauja pagal kitą labai pavojingą rodiklį – intraveninį PAM vartojimo būdą tarp pirmą kartą besikreipiančių dėl priklausomybės gydymo pacientų (100 %) (8). Akivaizdu, kad opioidinės priklausomybės gydymo poreikis mūsų šalyje yra didelis, palyginti su atitinkamais Europos Sąjungos rodikliais.

Tarptautinė ligų klasifikacija TLK-10-AM bei tarptautinis „Diagnostinis ir statistinis psichikos ligų žinynas“ (DSM-5; angl. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition*) priklausomybę nuo opioidų apibūdina kaip lėtinį psichikos sutrikimą, pasižymintį somatiniais, psichologiniais ir elgsenos pokyčiais (10), dėl kurių žmogus ima funkcionuoti kaip pakitusi asmenybė. Gydant šią priklausomybę pasireiškiantis opioidų vartojimo nutraukimo sindromas apibūdinamas kaip subjektyviai labai sunki, tačiau vertinant tik objektyvius simptomus – nedideliu intensyvumu pasireiškianti būklė (11). Subjektyvi simptomatika yra 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 sukeltą stresą (12). Esant sinergetiniam šių veiksmų 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. L. Handelsman ir kolegų pristatytos duomenų anketavimu paremtos Subjektyvios opioidinės abstinencijos (SOWS; angl. *Subjective Opioid Withdrawal Scale*) ir Objektyvios opioidinės abstinencijos (OOWS; angl. *Objective Opioid Withdrawal Scale*) skalės (13) 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 (14). SOWS skalę sudaro 16 simptomų, kurių intensyvumą pacientas savarankiškai įvertina balais nuo 0 („visiškai nėra“) iki 4 („ypač intensyvus“). Surinktų balų suma kore-

liuoja su kokybine opioidinės abstinencijos išraiška: 1–10 balų atitinka lengvą, 11–20 – vidutinę, o 21–30 – sunkią opioidinės abstinencijos formas. OOWS skalę sudaro 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 balus), vidutinė (6–10 balų) ir sunki (11–13 balų) (13). SOWS reikšmė ≤ 8 , o OOWS – ≤ 5 balai yra opioidinės abstinencijos subkompensacijos ribos, atitinkančios pacientų abstinencijos būklę, kai ji gali būti toleruojama nevarojant papildomų medikamentų arba esant tik minimaliam jų poreikiui (12). Klinikinėje praktikoje skalės taikomos kartu arba po vieną, daugiau dėmesio skiriant SOWS skalei, suteikiančiai galimybę pacientams netiesiogiai dalyvauti gydymo koregavime opioidinės detoksikacijos metu. B. A. Dijkstra ir bendraautorių tyrimas, atliktas su 272 nuo opioidų priklausomais savanoriais, taip pat patvirtina SOWS kaip patikimą metodiką, skirtą fiksuoti opioidų abstinencijos stadijas, pasireiškiančias opioidinės detoksikacijos metu (15).

Valdomas abstinencijos gydymas – detoksikacija – būtinas žingsnis prieš pradedant tolesnę priklausomybės nuo opioidų gydymą ar baigiant ilgalaikį palaikomąjį gydymą opioidais (16). Nors šiuo metu pasaulyje taikomos įvairios opioidinės detoksikacijos metodikos, vyrauja dvi pagrindinės kryptys: gydymo programos, pagrįstos visiška abstinencija, bei pakaitinė terapija opioidų antagonistais. Tradicinė metodika, vartojant opioidų antagonistus, gali būti pagrįsta substitucija ilgo ar trumpo veikimo opioidais mažėjančiomis dozėmis arba staigiu opioidų vartojimo nutraukimu, kai siekiama visiškos abstinencijos, kartu skiriant simptominių kompleksinį gydymą benzodiazepiniais, klonidinu, karbamazepinu, antidepresantais ir/ar neuroleptikais. Detoksikaciją be opioidų pacientas toleruoja sunkiau, ją pabaigus būtina ilgalaikė psichologinė bei socialinė reabilitacija. Tradicinės metodikos 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 % įprastinių opioidinės detoksikacijos programų dalyvių

jų nebaigia (17). 2005 m. publikuotos *Cochrane* analizės duomenimis, detoksikacijos programų efektyvumas ambulatorinėje praktikoje tesiekia 37 %, o stacionare – 70 %. Įrodyta, jog opioidų antagonistų vartojimas ankstyvuojų nutraukimo laikotarpiu detoksikacijos programos efektyvumą gali padidinti iki 100 % (18). Mažesnės trukmės, efektyvesnių ir minimalų diskomfortą sukeliančių metodų paieška, nepaisant daugybės atliktų studijų ir klinikinių bandymų, išlieka opia problema (19). 2009 m. publikuota *Cochrane* analizė nurodo, kad opioidų antagonistų ir alfa₂ adrenerginių agonistų derinys yra tinkamas pasirinkimas opioidinės abstinencijos gydymui (16).

Literatūroje aprašyti atvejai, kai opioidų abstinencijos skalės yra naudojamos siekiant įvertinti kokybinę pačios opioidinės detoksikacijos, kaip gydymo metodikos, efektyvumą ir eigą taikant grįžtamąjį ryšį, parinkti tinkamas detoksikacijai naudojamų preparatų koncentracijas (20). Remiantis 2014 m. publikuotu dvigubu atsitiktinių imčių tyrimu, siekiančiu nustatyti, kuri opioidinės detoksikacijos gydymo metodika – buprenorfino ar morfino vartojimas – sukelia mažesnę opioidinės abstinencijos simptomatiką, SOWS skalė, palyginti 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 (21). Šią tendenciją patvirtina ir 2013 m. J. M. Chawla bei kolegų inicijuotas darbas, vertinantis tramadolio ir buprenorfino efektyvumą opioidinės detoksikacijos metu, kuriame SOWS ir OOWS skalės padeda pakankamai tiksliai diferencijuoti grupių opioidinės abstinencijos išraiškos intensyvumą (22). 2011 m. atliktame tyrime, kuriame buvo analizuojamas ultragreitosios opioidinės detoksikacijos metu naudojamo deksmedetomidino poveikis opioidinei abstinencijai, SOWS ir OOWS skalės pasirinktos kaip patikimos abstinencijos išraiškos vertinimo metodikos (23).

Remiantis kolegų patirtimi, SOWS ir OOWS skalės, kaip svarus ir argumentuotas opioidinės abstinencijos vertinimo kriterijus, buvo panaudotos mūsų 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*)).

DARBO TIKSLAS

Siekiant objektyviai kiekybiškai įvertinti abstinencijos išraišką opioidinės detoksikacijos metu, atliktas dvigubas atsitiktinių imčių perspektyvusis tyrimas, kurio tikslas – nustatyti, kuri iš dviejų greitosios opioidinės detoksikacijos metu taikomų naltreksono indukcijos metodikų – pradedant itin maža 50 µg doze ir palaipsniui ją didinant iki bendros 12,5 mg dozės ar skiriant įprastinę vienkartinę 12,5 mg pradinę dozę – sukelia didesnę stresinę atsaką ir turi didesnę įtaką ūminės antagonistais indukuotos opioidinės abstinencijos išraiškai, vertinamai pagal SOWS ir OOWS skalių rezultatus.

TIRIAMIEJI IR TYRIMŲ METODIKA

Tyrimo metu naudota stacionarinė greitosios opioidinės detoksikacijos metodika taikant sąmoningą sedaciją, procedūros eigoje skirtas opioidinis antagonistas naltreksonas. Pagrindiniais kiekybiniais abstinencijos žymenimis buvo pasirinktos OOWS ir SOWS skalės. Tyrimo protokolai buvo patvirtinti 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. Į tyrimą buvo įtraukti pilnamečiai nuo heroino priklausomi asmenys, atitinkantys TLK-10-AM psichikos ir elgesio sutrikimų, vartojant opiatų, priklausomybės sindromo (F11.2) kriterijus. Neįtraukimo kriterijai – nėštumas, maitinimas krūtimi, komplikuota širdies, plaučių ar inkstų liga, bakterinė infekcija, buvusi psichozė anamnezėje, cukrinis diabetas, sutrikusi sąmonė (Glazgovo komų skalė <15 balų), chirurginė intervencija per pastarąjį mėnesį ar atsisakymas dalyvauti bet kuriame tyrimo etape. Atitinkantis įtraukimo kriterijus asmuo įsipareigojo 12 valandų iki hospitalizacijos nenaudoti jokių PAM. Tiriamųjų šlapimo testas 10 labiausiai Lietuvoje paplitusių psichoaktyviųjų medžiagų, išskyrus opioidus, nustatyti – metadoniui, kokainui, kanapių preparatams, barbitūratams, MDMA (*extasy*), amfetaminams, metamfetaminams, tricikliams antidepresantams ir benzodiazepinams – prieš hospitalizaciją turėjo būti neigiamas.

Tyrimo metu vertintos abstinencijos korekcijai su-naudotos bazinių greitosios opioidinės detoksikacijos medikamentų dozės bei OOWS ir SOWS skalių skaitmeninės išraiškos.

I ir II greitosios opioidinės detoksikacijos parą, kai opioidinės abstinencijos klinika dažniausiai stiprėja, visi pacientai abstinencijos korekcijai gaudavo identišką gydymą vienodomis bazinių greitosios opioidinės detoksikacijos medikamentų – klonidino, lorazepamo ir haloperidolio – dozėmis, infuzinę terapiją kristaloidų tirpalais. Jei įprastinis gydymas būdavo nepakankamas ir opioidinės abstinencijos skalių rodikliai viršydavo 15 balų pagal SOWS ar 5 balus pagal OOWS, nesant kontraindikacijų ($\text{ŠSD} \leq 50$, $\text{AKS} \leq 90/60$ mm Hg), būdavo skiriama papildoma vienkartinė 150 μg klonidino ir 5 mg lorazepamo dozė. Haloperidolis papildomai skirtas tik išimtiniais atvejais, esant stipriam sujaudinimui. Jokie kiti centrinę nervų sistemą veikiantys medikamentai šiuo periodu pacientams nebuvo skirti.

Greitosios opioidinės detoksikacijos metodikos negrįžtamumą nulemia opioidinio antagonisto naltreksono indukcija, kuri savaime gali labai sustiprinti opioidinės abstinencijos simptomatiką. Tyrimo metu naltreksono indukcija pacientams skirta III parą, kai atsitiktinių imčių būdu pacientai buvo suskirstyti į dvi grupes po 30 asmenų – tiriamąją ir kontrolinę. Tiriamosios grupės pacientams 9.00 valandą pradėta naltreksono indukcija nuo itin mažos 50 μg dozės, palaipsniui ją didinant iki bendros 12,5 mg dozės pagal schemą; kontrolinės grupės pacientams iš pradžių taikyta įprastinė vienkartinė peroralinė 12,5 mg dozė, o vėliau – *placebo* (fiziologinis tirpalas).

SOWS ir OOWS skalių reikšmės I ir II parą buvo vertinamos 4 kartus, III parą – 5, o IV parą – 2 kartus (lentelė). Vertinimą atliko Toksikologijos centro darbuotojai, apmokyti naudotis šiomis skalėmis ir jas vertinti.

Jei abstinencijos skalių rodikliai tapdavo didesni nei 15 balų pagal SOWS skalę ar 5 balai pagal OOWS skalę, pacientui papildomai buvo skiriama 150 μg klonidino ir 5 mg lorazepamo *per os* kas valandą, kol jie sumažėdavo iki rekomenduojamų dydžių, tada indukcija būdavo tęsiama. Po naltreksono indukcijos visi pacientai gavo identišką abstinencijos simptomus koreguojantį gydymą, atsižvelgiant į individualią abstinencijos išraišką. Jei abstinencijos išraiška neviršydavo rekomenduojamų skalių reikšmių, papildomas medikamentinis gydymas nebuvo skiriamas. IV parą, praėjus 24 valandoms nuo naltreksono indukcijos pradžios, kai abstinencijos klinika sumažėdavo, tiriamosios ir kontrolinės grupių pacientams paskirtas identiškas gydymas – 25 mg naltreksono *per os* ir pacientai išrašyti iš stacionaro rekomendavus tolesnį kompleksinį priklausomybės gydymą specializuotose gydymo įstaigose.

Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant R atvirojo kodo programos 3.2.2 versiją. Dviejų priklausomų imčių palyginimui buvo taikomas Vilkoksono kriterijus, o nepriklausomų imčių – Mano-Vitnio-Vilkoksono rangų sumų kriterijus; trijų priklausomų imčių palyginimui buvo taikytas Frydmano kriterijus, nepriklausomų imčių palyginimui – Kruskalo-Voliso ranginis kriterijus. Dviejų dydžių tiesinės priklausomybės įvertinimui buvo skaičiuojami Pirsono (r_p) bei Spirmeno (r_s) koreliacijos koeficientai, atsižvelgiant į duomenų normalumo prielaidą. Skirtumai laikyti statistiškai reikšmingais, kai reikšmingumo lygmuo $\alpha < 0,05$.

REZULTATAI

Tyrimo dalyvavo 60 pacientų, iš jų 41 (67,2 %) vyras ir 19 (32,8 %) moterų; amžiaus vidurkis – 31,7 ($\pm 5,13$) metų. SOWS ir OOWS skalių rodikliai buvo vertinami lyginant tiriamosios ir kontrolinės grupių

Lentelė. Naltreksono indukcijos ir SOWS bei OOWS vertinimo III ir IV parą schema

Para	III												IV		
Laikas val.	8 ⁰⁰	9 ⁰⁰	9 ³⁰	10 ⁰⁰	10 ³⁰	11 ⁰⁰	11 ³⁰	12 ⁰⁰	12 ³⁰	13 ⁰⁰	13 ³⁰	16 ⁰⁰	20 ⁰⁰	10 ⁰⁰	12 ⁰⁰
NTX μg	T	50	50	100	100	200	400	800	1 600	6 000	3 200				
	K	12 500	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
Skalių Nr.	3.8	3.10					3.12					3.16	3.20	4.8	4.12

NTX – naltreksonas, T – tiriamoji grupė, K – kontrolinė grupė.

rodiklius. Tiriamojoje grupėje buvo 30 pacientų, iš jų 21 (70 %) vyras ir 9 (30 %) moterys; amžiaus vidurkis – 32,8 (\pm 5,7) metų. Kontrolinėje grupėje buvo 30 pacientų, iš jų 20 (66,7 %) vyrų ir 10 (33,3 %) moterys; amžiaus vidurkis – 30,53 (\pm 4,3) metų.

Pirmąsias dvi tyrimo paras nenustatyta jokių statistiškai reikšmingų OOWS ir SOWS skalių reikšmių skirtumų tarp tiriamosios ir kontrolinės grupių. III tyrimo parą, pradėjus naltreksono indukciją, pastebėtas tiriamosios grupės pacientų subjektyvios būklės pagerėjimas, t. y. SOWS skalės reikšmės statistiškai reikšmingai sumažėjo praėjus valandai (3.10¹; sumažėjo 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; $p = 0,045$) nuo naltreksono indukcijos pradžios, palyginti su atitinkamais rodikliais iki naltreksono indukcijos. Kontrolinės grupės rezultatas priešingas – pacientų subjektyvi būklė pablogėjo, t. y. SOWS skalės reikšmės statistiškai reikšmingai padidėjo praėjus valandai (3.10; padidėjo nuo 9,5 iki 12 balų; $p = 0,043$) ir 7 valandoms (3.16; nuo 9,5 iki 10,5 balų; $p < 0,048$) nuo naltreksono indukcijos pradžios, palyginti su atitinkamų rodiklių reikšmėmis iki naltreksono indukcijos.

IV tyrimo parą, t. y. praėjus parai nuo naltreksono indukcijos pradžios, subjektyviai pagerėjo tiek tiriamosios, tiek kontrolinės grupės pacientų būklė. Tai rodo SOWS skalės reikšmių skirtumai, nustatyti tarp III paros (praėjus valandai nuo naltreksono indukcijos – 3.10) ir IV paros (praėjus 27 valandoms – 4.12): subjektyvi tiriamosios grupės pacientų

būklė sumažėjo nuo 8 iki 1 balo ($p = 3,111e - 06$), kontrolinės grupės – nuo 12 iki 3 balų ($p = 0,0002$).

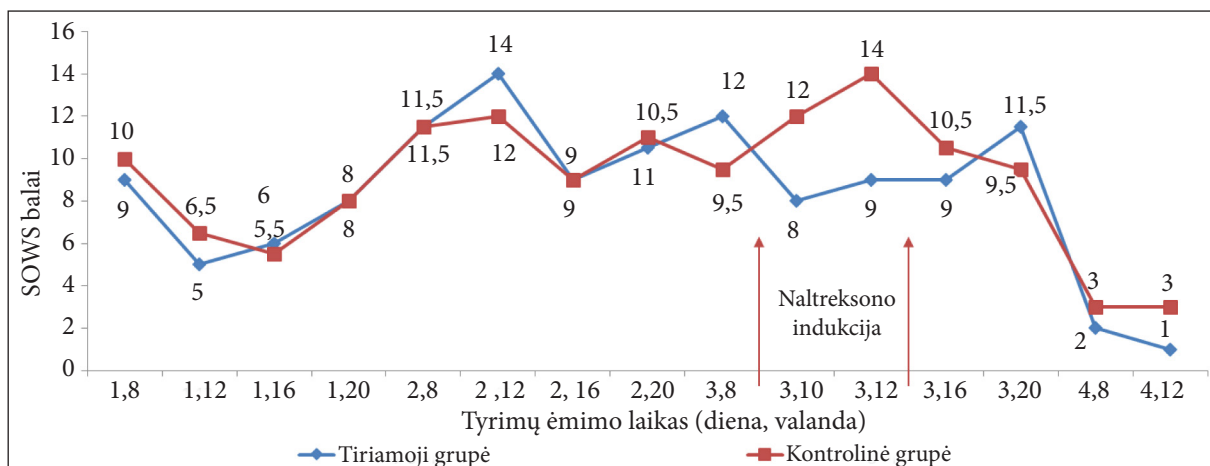
Svarbu pažymėti, kad tiriamosios grupės pacientų būklė po naltreksono indukcijos buvo geresnė, palyginti su kontrolinės grupės pacientų būkle, tiek III, tiek IV tyrimo parą. III tyrimo parą, praėjus valandai nuo naltreksono indukcijos pradžios (3.10), subjektyvi pacientų būklė buvo įvertinta atitinkamai 8 ir 12 balų ($p = 0,034$), o IV tyrimo parą, praėjus 27 valandoms, – atitinkamai 3 ir 1 balu ($p = 0,028$) (1 pav.).

Stebint OOWS skalės reikšmių pokyčius III tyrimo parą, tiriamojoje grupėje statistiškai reikšmingo skirtumo negauta, o kontrolinės grupės pacientų objektyvi būklė pablogėjo, t. y., praėjus valandai nuo naltreksono indukcijos pradžios, OOWS skalės reikšmės padidėjo nuo 1 iki 2 balų ($p = 0,007$). Reikia pažymėti, kad III tyrimo parą, praėjus valandai (3.10) nuo naltreksono indukcijos pradžios, gautas statistiškai reikšmingas OOWS reikšmių skirtumas tarp tiriamosios ir kontrolinės grupių ($p = 0,012$).

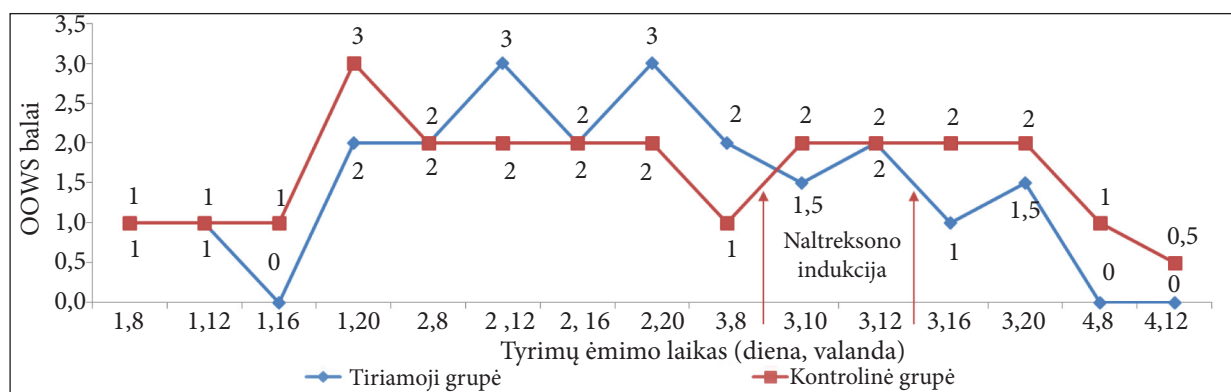
IV tyrimo parą, t. y. praėjus parai nuo naltreksono indukcijos, objektyvi būklė pagerėjo tiek tiriamosios, tiek kontrolinės grupės pacientų. Tai rodo OOWS skalės rodiklių statistiškai reikšmingi skirtumai (abiem atvejais $p < 0,003$), nustatyti tarp III (praėjus valandai nuo naltreksono indukcijos pradžios – 3.10) ir IV paros (praėjus 27 valandoms – 4.12) (2 pav.).

Iš pateiktų duomenų matyti, kad abiejų grupių subjektyvi bei objektyvi pacientų būklė IV tyrimo parą pagerėjo, palyginti su atitinkama būkle kitomis tyrimo paromis.

¹ Pirmasis skaičius (3) – tyrimo para, antrasis (10) – valanda.



1 pav. SOWS skalės reikšmių pokyčiai tiriamojoje ir kontrolinėje grupėse



2 pav. OOWS skalės reikšmių pokyčiai tiriamajoje ir kontrolinėje grupėse

Vertinant gautus rezultatus pastebėta, kad, analizuojant SOWS bei OOWS skalių reikšmių pokyčių skirtumus, labiau išryškėja tiek subjektyvios, tiek objektyvios pacientų būklės pokyčiai, palyginti su rezultatais pagal SOWS bei OOWS skalių reikšmių medianas.

Vertinant pacientų subjektyvią opioidinės abstinencijos simptomatiką pagal SOWS skalių reikšmių pokyčių skirtumus, statistiškai reikšmingi skirtumai tarp tiriamosios ir kontrolinės grupių III tyrimo parą nustatyti, kai atskaitos taškas yra valanda (3.8) prieš naltreksono indukciją ir praėjus valandai (3.10) po indukcijos ($p = 0,002$); kai atskaitos taškas yra tas pats ir praėjus 3 valandoms (3.12) ($p = 0,030$), taip pat praėjus 7 valandoms (3.16) ($p = 0,029$) nuo naltreksono indukcijos pradžios. IV tyrimo parą statistiškai reikšmingo skirtumo tarp tiriamosios ir kontrolinės grupių SOWS skalės reikšmių pokyčių negauta.

Dar ženkliesni skirtumai tarp tiriamosios ir kontrolinės grupių nustatyti vertinant objektyvią opioidinės abstinencijos simptomatiką. Statistiškai reikšmingi pokyčių skirtumai tarp tiriamosios ir kontrolinės grupių nustatyti, kai atskaitos taškas yra valanda (3.8) prieš naltreksono indukciją ir praėjus valandai (3.10) ($p = 0,003$), taip pat praėjus 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.

IV tyrimo parą, t. y. praėjus parai nuo naltreksono indukcijos pradžios, kaip ir III tyrimo parą, nustatyti statistiškai reikšmingi skirtumai tarp tiriamosios ir kontrolinės grupių. Šie pokyčių skirtumai konstatuoti tarp III paros, kai atskaitos taškas yra valanda (3.8) prieš naltreksono indukciją, ir IV paros, praėjus 24 valandoms (4.8) nuo nal-

treksono indukcijos pradžios ($p = 0,030$), taip pat tarp III paros, kai atskaitos taškas yra valanda prieš naltreksono indukciją, ir IV 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 I, II ir III tyrimo paromis statistiškai reikšmingai nesisyrė tarp tiriamosios ir kontrolinės grupių.

III parą naltreksono indukcijos metu ir po jos kontrolinės grupės pacientams subjektyviai ir objektyviai opioidinės abstinencijos simptomatikai turėjo įtakos didesnės bendros lorazepamo dozės: nustatyta vidutinė atvirkštinė statistiškai reikšminga koreliacija tarp III paros bendros lorazepamo dozės ir SOWS reikšmių pokyčių ($p = 0,001$, $r_s = -0,581$) bei III paros bendros lorazepamo dozės ir OOWS reikšmių pokyčių ($p = 0,004$, $r_p = -0,511$). III parą naltreksono indukcijos metu ir po jos kontrolinės grupės pacientų objektyviai opioidinės abstinencijos simptomatikos išraiškai turėjo įtakos bendra haloperidolio dozė: nustatyta vidutinė atvirkštinė statistiškai reikšminga koreliacija tarp OOWS reikšmių pokyčių ir bendros III paros haloperidolio dozės ($p = 0,0193$, $r_s = -0,4249$). Tiriamajoje grupėje statistiškai reikšmingų korelacijų nenustatyta.

REZULTATŲ APTARIMAS

Siekiant įvertinti, kuri iš dviejų taikomų greitosios opioidinės detoksikacijos metodikų turi didesnę įtaką ūminės antagonistais indukuotos opioidinės

abstinencijos išraiškai, buvo panaudotos SOWS ir OOWS skalės.

Pirmiausia reiktų pažymėti, kad tyrimo metu suvartotų medikamentų kiekiai visos greitosios opioidinės detoksikacijos eigoje statistiškai reikšmingai nesiskyrė tarp tiriamosios ir kontrolinės grupių, todėl SOWS ir OOWS skirtumai tarp grupių nėra sąlygoti skirtingų medikamentų dozių. Tyrimo rezultatai patvirtino, kad tiriamosios ir kontrolinės grupių abstinencijos skalių rodikliai statistiškai reikšmingai nesiskyrė iki naltreksono indukcijos pradžios III paros ryte. Pradėjus indukciją tiriamosios grupės pacientams nustatytas statistiškai reikšmingas objektyvus ir subjektyvus opioidinės abstinencijos eigos pagerėjimas: pastebėtas tiek SOWS, tiek OOWS reikšmių sumažėjimas, palyginti su atitinkamais rodikliais prieš indukciją. Kontrolinės grupės pacientams po naltreksono indukcijos pastebėti priešingi pokyčiai, būdingi objektyviam ir subjektyviam opioidinės abstinencijos būklės pablogėjimui – abiejų skalių rodikliai statistiškai reikšmingai padidėjo.

III tyrimo paros vakare, praėjus naltreksono indukcijos sukeltam stresiniam atsakui, viena vertus, tiek objektyvi, tiek ir subjektyvi abstinencijos išraiška abiejų grupių pacientų normalizavosi ir atitiko būklę iki naltreksono indukcijos. Antra vertus, pastebėtas akivaizdus skirtumas tarp grupių – tiek subjektyvi, tiek objektyvi opioidinės abstinencijos išraiška tiriamosios grupės pacientų buvo mažiau išreikšta nei kontrolinės grupės pacientų. IV tyrimo parą praėjus parai po naltreksono indukcijos tiriamosios grupės abiejų skalių rodiklių reikšmės statistiškai reikšmingai buvo mažesnės, palyginti su kontrolinės grupės atitinkamų rodiklių reikšmėmis. Taigi tiriamosios grupės pacientai IV parą subjektyviai ir objektyviai jautėsi geriau nei kontrolinės grupės pacientai.

Abiejų grupių pacientų SOWS reikšmės visos detoksikacijos metu neviršijo dydžių, vertinamų kaip vidutiniškai išreikšta opioidinė abstinencija, ir didžiąją laiko dalį atitiko lengvai išreikštos opioidinės abstinencijos rodiklių reikšmės, o OOWS reikšmės atitiko lengvos opioidinės abstinencijos kriterijus ir IV tyrimo parą nesiekė net lengvos abstinencijos ribos. Taigi IV parą objektyvūs opioidinės abstinencijos reiškiniai nepasireiškė nei tiriamosios, nei kontrolinės grupės pacientams, nors joks abstinencijos reiškinys koreguojantis gydymas nebuvo skiriamas.

Literatūroje yra paskelbta tik pavienių tyrimų, vertinančių objektyvią ir subjektyvią abstinencijos išraišką opioidinės detoksikacijos metu, rezultatai.

Palyginus stacionarios greitosios opioidinės detoksikacijos metodikos, taikant sąmoningą sedaciją, rezultatus su kitų autorių opioidinės detoksikacijos tyrimų rezultatais, pastebėta, kad tiek subjektyvi, tiek objektyvi abstinencijos išraiška mūsų tyrime buvo akivaizdžiai lengvesnė, o pati abstinencija truko trumpiau. 2003 m. P. F. Krabbe atliktame tyrime (24), pritaikius bendrąją anesteziją ir praėjus parai po naltreksono indukcijos, SOWS reikšmės išliko pakilusios iki 20 balų, o mūsų tyrime atitinkamų rodiklių reikšmių maksimalus pakilimas buvo 3 balai ir šis pakilimas užfiksuotas tik kontrolinėje grupėje. Reikia taip pat pažymėti, kad tiek subjektyvi, tiek objektyvi abstinencijos išraiška pradinį, iki detoksikacijos buvusį, lygį, minėtų autorių duomenimis, pasiekė per 4 paras, o mūsų tyrimo duomenimis, tai truko tik parą.

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

Atsižvelgiant į tyrimo rezultatus, kad III tyrimo parą tiriamosios grupės pacientų SOWS ir OOWS reikšmės buvo statistiškai reikšmingai mažesnės nei kontrolinės grupės, o kontrolinėje grupėje nustatyta vidutinė atvirkštinė statistiškai reikšminga koreliacija tarp III paros bendros lorazepamo dozės ir SOWS bei OOWS reikšmių, tokia pat koreliacija tarp bendros haloperidolio dozės ir OOWS reikšmių, galima teigti, kad, net skiriant didesnes medikamentų dozes kontrolinės grupės pacientams, subjektyvi ir objektyvi opioidinės abstinencijos išraiška nepasiekė tiriamosios grupės atitinkamų rodiklių reikšmių.

Tyrimo eigoje patvirtinta pradinė hipotezė, kad naltreksono indukcija, pradėdant itin maža 50 µg doze ir palaipsniui ją didinant iki bendros 12,5 mg dozės, sukelia mažesnę opioidinės abstinencijos išraišką nei įprastinės greitosios opioidinės detoksikacijos metodikos, skiriant įprastinę 12,5 mg pradinę dozę, taikymas. Ši metodika 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 abi greitosios opioidinės detoksikacijos metu taikomos naltreksono indukcijos metodikos – tiek pradedant itin maža 50 µg doze ir palaipsniui ją didinant iki bendros 12,5 mg dozės, tiek skiriant vienkartinę įprastinę 12,5 mg pradinę dozę – ženkliai nedidina objektyvios ir subjektyvios abstinencijos simptomatikos. Priešingai – greitoji opioidinė detoksikacija sukelia tik lengvus ar vidutiniškai išreikštus subjektyvios ir objektyvios opioidinės abstinencijos skalių pokyčius.

IŠVADOS

Greitosios opioidinės detoksikacijos taikymas sąmoningos sedacijos sąlygomis, nepriklausomai nuo naltreksono indukcijos metodikos, 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 metu sąmoningos sedacijos sąlygomis atlikta naltreksono indukcija, pradedant itin maža 50 µg doze ir palaipsniui ją didinant iki bendros 12,5 mg dozės, sukelia subjektyviai ir objektyviai mažesnę opioidinės abstinencijos išraišką, nei skiriant įprastinę vienkartinę 12,5 mg naltreksono dozę.

IV gydymo parą nepriklausomai nuo naltreksono indukcijos metodikos greitosios opioidinės detoksikacijos sukelta abstinencija nebuvo konstatuota arba pasireiškė tik minimaliai.

Gauta 2015 11 26

Priimta 2015 12 14

Literatūra

1. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. European Drug Report 2014. Lisbon: EMCDDA; 2014.
2. 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.
3. United Nations Office on Drugs and Crime. 2006 World Drug Report. Vienna: UNODC; 2006.
4. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Mortality related to drug use in Europe: public health implications. Lisbon: EMCDDA; 2011.
5. 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.
6. World Health Organization. The World Health Report 2004. Geneva: WHO; 2004.
7. 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.
8. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Europos narkotikų vartojimo paplitimo ataskaita: Tendencijos ir pokyčiai. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2014. p. 73.
9. RAND Europe. Development of a framework to estimate the cost of opioid dependence. Santa Monica: RAND Corporation; 2013.
10. Soyka M. New developments in the management of opioid dependence: focus on sublingual buprenorphine-naloxone. *Subst Abuse Rehab*. 2015; 6: 1–14.
11. Farrell M. Opiate withdrawal. *Addiction*. 1994 Nov; 89(11): 1471–5.
12. Badaras R, Kajokas TV, Jovaiša T. Greitieji opioidinės priklausomybės detoksikacijos būdai. 2009. p. 6–7.
13. 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.
14. Gossop M. The development of a Short Opiate Withdrawal Scale (SOWS). *Addict Behav*. 1990; 15(5): 487–90.
15. 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.
16. Gowing L, Ali R, White JM. Opioid antagonists with minimal sedation for opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; (4): CD002021.

17. Mattick RP, Hall W. Are detoxification programmes effective? *Lancet*. 1996; 347: 97–100.
18. Ivaškevičius J, Jovaiša T, Laurinėnas G, Vosylius S, Šipylaitė J, Badaras R. Opioidų antagonistų anks-tyvosios indukcijos metodika taikant bendrąją anesteziją. *Procedūros saugumas ir efektyvumas*. *Medicina*. 2005; 41(12): 1011–18.
19. 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.
20. Rose JS, Branchey M, Wallach L, Buydens-Branchey L. Effects of bupirone in withdrawal from opiates. *Am J Addict*. 2003 May–Jun; 12(3): 253–9.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.

Robertas Badaras, Indrė Vaitekonytė, Alma Molytė, Linas Zdanavičius, Gabija Dragelytė, Gabija Mikulevičienė, Jurgis Garšva, Mark Barkovski, Janina Didžiapetrienė, Juozas Ivaškevičius

THE INFLUENCE OF NALTREXONE INDUCTION METHOD ON CHANGES OF OPIOID ADDICTION SCORES DURING RAPID OPIOID DETOXIFICATION

Summary

Introduction. Opioid withdrawal is a subjectively severe, but frequently underestimated state if only its ob-

jective data is monitored. The Subjective and Objective Opioid Withdrawal Scales enable an accurate evaluation of both – subjective and objective symptoms and signs that occur during an opioid withdrawal. In order to make a quantitative analysis of opioid withdrawal, which occurs during an opioid detoxification procedure, a prospective, double-blind, randomised study was held. The aim of the research was to identify which of the two naltrexone induction techniques – starting from an initially small 50 µg dose and increasing it gradually to a total dose of 12.5 mg, or giving a single 12.5 mg dose – evokes a greater stress response and has higher influence on the acute antagonist evoked opioid withdrawal.

Methods. The research was held by implementing rapid opioid detoxification under a conscious sedation technique; at the end of the procedure an opioid antagonist naltrexone was administered orally. As the main quantitative indicators of the opioid withdrawal, the Subjective Opioid Withdrawal Scale (SOWS) and the Objective Opioid Withdrawal Scale (OOWS) were chosen. The study included 60 participants (41 men and 19 women), who were randomly divided into two groups of 30 persons each – a control group and a treatment group.

Results. There was no significant difference among the groups in quantities of medications used during the rapid opioid detoxification procedure; that is why the results of SOWS and OOWS were not influenced by the variety of doses of medicine prescribed. The survey showed no statistically significant difference when comparing the results of the scales among the control and treatment groups either until the naltrexone induction started (morning of the 3rd day of the research). After the beginning of naltrexone induction, a significant improvement in opioid withdrawal treatment in the treatment group was registered: the values of SOWS and OOWS were significantly lower as compared to the ones before the induction. Meanwhile, the control group had opposite results: the subjective and objective values of the scales showed an exacerbation of opioid withdrawal after naltrexone induction. In the evening of the 3rd day, when the stress impact, evoked by the naltrexone induction, ended, both subjective and objective withdrawal expressions regressed into normal ranges and managed to match the values

before the naltrexone induction in both groups. However, the treatment group showed less acutely expressed opioid withdrawal compared to the control group. On the 4th day of the research (1 day after naltrexone induction), the values in both subjective and objective opioid withdrawal scales in the treatment group were significantly lower compared to the values in the control group, giving the notion that the participants in the treatment group felt objectively and subjectively better than the participants in the control group.

Conclusions. Rapid opioid detoxification under a conscious sedation technique induces only mild or moderate changes in values of the subjective and objective opioid detoxification scales, giving a presumption of implementing this procedure in clinical practice without subjective and objective worsening of the patient's condition. Naltrexone induction during rapid opioid detoxification under a conscious sedation procedure, starting from an initially small dose of 50 µg and increasing it gradually to a total dose of 12.5 mg, induces subjectively and objectively lower opioid withdrawal symptoms than they appear after a single 12.5 mg dose.

Key words: naltrexone, objective opioid withdrawal scale, opioid detoxification, subjective opioid withdrawal scale