

# PRIKLAUSOMYBĖS NUO OPIOIDŲ GYDYMO NALTREKSONU METODIKA

## I. BENDRA DALIS

### 1. Ligos pavadinimas ir TLK-10 kodas pagal Tarptautinę statistinę ligų ir sveikatos problemų klasifikaciją

1.1. Priklausomybės nuo opioidų sindromas diagnozuojamas kuomet per pastaruosius 12 mėnesių pasireiškė 3 iš 6 nurodytų Tarptautinėje statistinėje ligų ir sveikatos problemų klasifikacijos dešimtoje redakcijoje (toliau – TLK–10) simptomų (Lietuvos psichiatrų asociacija, Pasaulio sveikatos organizacija, 1992).

1.2. Priklausomybės nuo opioidų sindromas – tai fiziologinių ir kognityvinių reiškinių kompleksas, kuriame opioidų vartojimas individui yra daug svarbesnis nei kitas elgesys, anksčiau labiau vertintas. Svarbiausias priklausomybės nuo opioidų sindromo požymis yra troškimas (dažnai stiprus, kartais nenugalimas) vartoti opioidus. (Lietuvos psichiatrų asociacija, Pasaulio sveikatos organizacija, 1992).

1.3. Priklausomybės nuo opioidų sindromas – tai psichikos ir elgesio sutrikimas, sąlygotas pakitusių smegenų funkcijų, kurią sukėlė opioidų vartojimas. Opioidai veikia į smegenų mu ir delta receptorius. Šie receptoriai išsidėstę vidurinėse smegenyse, kurioje vyksta mezolimbinė dopamino apykaitos grandinė. Ligos etiologijoje svarbiausią vaidmenį vaidina tai, kad pakartotinis opioidų vartojimas aktyvina smegenų motyvacijos sistemas, kurios įprastai sužadinamos tik tokių svarbių stimulų kaip maistas, vanduo, pavojus arba lytinis partneris. Pakitusių smegenų funkcijų išdava yra pakitęs mąstymas ir elgesys, todėl smegenų funkcijų pakitimai gali reikšmingai keisti elgseną. Kitaip tariant, priklausomybė nuo opioidų yra liga, kurią sąlygoja pakitusi smegenų veikla, kaip ir kitų neurologinių ir psichikos ligų atveju. Ligos susiformavimą veikia individualūs psichologiniai, genetiniai, socialiniai, aplinkos faktoriai, kurie svarbesni ligos formavimosi pradžioje (WHO, 2004).

1.4. Sutrikimo eigai dėl ilgalaikių dopamino, endorfinų ir kitų centrinės nervų sistemos neuromediatorių apykaitos sutrikimų būdingi atkryčiai kaip ir kiekvienai lėtinei ligai. Todėl yra reikšmingas tęstinis gydymas, kurio tikslas – atkryčių profilaktika, tęstinė medicinos ir psichologinė – socialinė pagalba nuo opioidų priklausomiems asmenims. Lietuvoje dažniausiai priklausomybė formuojasi nuo heroino ir aguonų nuoviro, kurie dažniausiai švirkščiami. Aukštesnės koncentracijos heroinas dar naudojamas įkvepiant garų pavidalu.

1.5. Lietuvos Respublikos Valstybinio psichikos sveikatos centro duomenimis 2006 metais šalyje buvo registruotas 4481 asmuo, kuriems buvo diagnozuotas priklausomybės nuo opioidų sindromas (kodas pagal TLK–10 F11.2). Jie sudarė 80,4 proc. visų Lietuvoje registruotų sergančių priklausomybe nuo narkotinių ir psichotropinių medžiagų. Statistinių tyrimų duomenimis Lietuvoje 2006 m. buvo apie 4300 opioidų vartotojų, turinčių dėl vartojimo sveikatos ir / ar psichologinių – socialinių problemų (Hay, 2007).

1.6. Valstybinio psichikos sveikatos centro duomenimis net 91,8 proc. asmenų, užregistruotų dėl psichikos ir elgesio sutrikimų, vartojant narkotines ir psichotropines medžiagas, jas vartojo švirkščiamuoju būdu. Šiuo būdu daugiausia buvo vartojami opioidai (4390 asmuo arba 78,8 proc.) Lietuvoje, kaip ir kitose Baltijos ir Rytų Europos šalyse opioidų švirkštėjimas susijęs su ŽIV ir hepatito C plitimu. Iki 2006 m. sausio 1 d. Lietuvoje registruota 1200 ŽIV infekuotų asmenų, iš kurių  $\frac{3}{4}$  užsikrėtė per švirkščiamuosius narkotikus. 2006 m. Lietuvoje registruota 100 naujų ŽIV atvejų, iš kurių 62 proc. buvo švirkščiamų narkotikų vartotojai. Įvairių tyrimų duomenimis ŽIV infekuotųjų procentas tarp švirkščiamų narkotikų vartotojų įvairiuose miestuose 2005–2006 m. svyravo nuo 0,57 proc. (Vilniuje) iki 27,01 proc. (Klaipėdoje), tuo tarpu hepatito C – nuo 55,6 proc. (Vilniuje) iki 93,7 proc. Alytuje (Narkotikų

kontrolės departamentas prie Lietuvos Respublikos Vyriausybės, 2007). Pagal ŽIV paplitimą 100 000 gyventojų Lietuvoje 2006 m. su 29,4 atvejo buvo žymiai geresnėje padėtyje nei dauguma kaimyninių šalių (Latvijoje 2005 m. šis rodiklis buvo 144, Estijoje – 376, Lenkijoje – 25,4, Baltarusijoje – 72). Esant nepakankamai prieinamam priklausomybės nuo švirškčiamųjų narkotikų gydymui, didėja rizika toliau plisti infekcinėms ligoms, tokioms kaip ŽIV ir hepatitas C, kurių gydymas yra ilgas ir brangus.

1.7. 2006 m. šalyje mirė 62 asmenys apsinuodiję narkotinėmis ir psichotropinėmis medžiagomis. Tarp ūmiai mirusiųjų dėl narkotinių ir psichotropinių medžiagų vartojimo 2005 m. Lietuvoje visiems buvo rasta opioidų (Europos narkotikų ir narkomanijos stebėsenos centras, 2007).

1.8. Naujausiais priklausomybės nuo opioidų vertinimais nacionaliniu lygmeniu, 1000 gyventojų (15-64 metų amžiaus) tenka nuo 1 iki 6 atvejų priklausomų nuo opioidų asmenų (ENNSC, 2007). Vidutinis priklausomybės nuo opioidų paplitimas Europos Sąjungoje ir Norvegijoje yra nuo 4 iki 5 atvejų 1000 gyventojų, vadinasi šiose šalyse yra 1,5 mln. nuo opioidų priklausomų asmenų. Mažiausias priklausomybės nuo narkotinių ir psichotropinių medžiagų paplitimas yra naujose ES valstybėse (išskyrus Malta ir Estiją). Estijoje švirškčiamųjų narkotikų paplitimas siekia 15 atvejų 1000 gyventojų (ENNSC, 2007). Lietuvoje 1000 gyventojų tenka 1,6 sergančio priklausomybe nuo narkotinių ir psichotropinių medžiagų atvejai (Narkotikų kontrolės departamentas prie Lietuvos Respublikos Vyriausybės, 2007).

1.9. 2006 m. Lietuvoje dėl psichikos ir elgesio sutrikimų vartojant opioidus priklausomybės ligų centrų stacionaruose gydėsi 921 asmuo (165 moterys, 756 vyrai ir 16 asmenų iki 18 metų). VLK duomenimis 2006 m. dėl priklausomybės nuo psichoaktyvių medžiagų vartojimo suteiktos sveikatos priežiūros paslaugos 442 atvejais, iš jų 184 asmenims dėl psichikos ir elgesio sutrikimų, vartojant opioidus (Narkotikų kontrolės departamentas prie Lietuvos Respublikos Vyriausybės, 2007).

1.10. Pirminio lygio ambulatorines psichikos sveikatos priežiūros paslaugas 2008 M. teikė 85 psichikos sveikatos centrai, vadovaudamiesi Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2002 m. gegužės 3 d. įsakymu Nr. 204 „Dėl priklausomybės ligų gydymo ir reabilitacijos standartų patvirtinimo“ (Žin., 2002, Nr. 47-1824).

## **II. PRIKLAUSOMYBĖS NUO OPIOIDŲ DIAGNOSTIKOS KRITERIJAI**

### **2. Diagnostikos kriterijai priklausomybės nuo opioidų sindromui nustatyti**

2.1. Priklausomybės nuo opioidų sindromas diagnozuojamas kuomet per pastaruosius 12 mėnesių pasireiškė 3 iš 6 nurodytų TLK-10 klasifikacijoje nurodytų simptomų (Lietuvos psichiatrų asociacija, Pasaulio sveikatos organizacija, 1992). Šie simptomai yra:

- stiprus troškimas arba kompulsyvus noras vartoti opioidus;
- sunku valdyti elgesį, t.y. opioidų vartojimo pradžią, pabaigą arba vartojimo intensyvumą;
- fiziologinės abstinencijos būseną, kai opioidų vartojimas buvo nutrauktas arba sumažintas, pasireiškianti būdingu abstinencijos sindromu (čiaudulys, žiovulys, ašarojimas, platus vyzdžiai, viduriavimas, įvairūs skausmai, stiprus potraukis pavartoti opioidus, nemiga, bloga nuotaika, nerimas, dirglumas);
- tolerancijos požymiai, rodantys, kad didesnės opioidų dozės reikalingos tam, kad būtų pasiektas poveikis, kuris pradžioje buvo pasiekiamas mažesnėmis dozėmis (tolerancija opioidams gali išaugti kelis ar net keliolika kartų ir viršyti dozes, sukeliančias kvėpavimo slopinimą ir mirtį sveikam žmogui);
- visiškas nesidomėjimas alternatyviais pomėgiais ar interesais, daug laiko skiriama opioidams gauti arba vartoti, arba atsigausti nuo jos poveikio;

- opioidų vartojimas nepaisant akivaizdžių žalingų pasekmių, pvz., švirkštimo komplikacijų.

2.2. Diagnozę gydytojas psichiatras nustato surinkdamas duomenis iš paciento anamnezės bei objektyvios apžiūros (objektyvūs abstinencijos ir apsvaigimo simptomai, švirkštimo ir švirkštimo komplikacijų žymės ir pan.). Informaciją apie naudotas narkotines ir psichotropines medžiagas galima papildyti atlikus seilių / šlapimo testą, tačiau šis testas diagnozės nustatymui nėra privalomas.

### III. GYDYMO APRAŠYMAS

#### **3. Priklausomybės nuo opioidų sindromo gydymo naltreksonu vieta priklausomybių gydymo ir reabilitacijos sistemoje**

3.1. Gydymas naltreksonu yra vienas iš priklausomybės nuo opioidų sindromo gydymo pasirinkimų medicinos specialistams tarp kitų prieinamų gydymo ir psichologinės – socialinės pagalbos būdų. Naltreksonas yra centrinės nervų sistemos opioidinių receptorių antagonistas. Dėl savo farmakologinių savybių jis stipriai jungiasi prie opioidinių receptorių, išstumdamas iš jų opioidus ir asmenims, veikiamiems opioidų, sukeldamas abstinencijos sindromą. Dėl stipraus prisijungimo prie opioidinių receptorių naltreksonas taip pat juos blokuoja nuo opioidų, pvz., heroino poveikio, neleisdamas pacientui pajusti siekiamos euforijos. Nepaisant visiškos opioidinių receptorių blokados, farmakologiškai naltreksonas nepasižymi tiesioginiu poveikiu į troškimą pajusti opioidų poveikį, dėl ko asmuo gali nutraukti naltreksono vartojimą.

3.2 Priklausomybės nuo opioidų gydymas naltreksonu apima paciento psichikos būklės įvertinimą, kompleksinį ambulatorinį priklausomybės nuo opioidų gydymą, susidedantį iš tęstinio naltreksono tablečių skyrimo, reguliarių gydančio gydytojo konsultacijų, infekcinių ligų ankstyvos diagnostikos ir jų prevencijos. Pagal paciento poreikius gali būti papildomai skiriami elgsenos korekcijai skirti užsiėmimai, psichologo ir socialinio darbuotojo konsultacijos ir užsiėmimai.

3.3. Priklausomybės nuo opioidų gydymo naltreksono tikslas yra tęstinė ir ilgalaikė specialistų parama nuo opioidų priklausomiems asmenims susilaikyti nuo opioidų vartojimo (atkryčių profilaktika); stabilios motyvacijos susilaikyti nuo narkotinių ir psichotropinių medžiagų stiprinimas, taip pat kita medicinos, psichologinė ir socialinė pagalba, atsižvelgiant į paciento poreikius pagerinti ar išlaikyti socialinę adaptaciją.

3.4. Visuomenės sveikatos aspektu – priklausomybės nuo opioidų sindromo gydymo tikslas – infekcinių ligų prevencija, narkotikų perdozavimo komplikacijų ir priešlaikinių mirčių prevencija, pozityvaus elgesio skatinimas.

3.5. Šalyje taikomi kiti priklausomybės nuo opioidų sindromo farmakoterapijos ir psichologinio – socialinio poveikio būdai. Iš farmakoterapinių metodų Lietuvoje naudojama pakaitinė palaikomoji terapija opioidiniais vaistinėmis preparatais (farmakoterapija opioidinių receptorių agonistais) – buprenorfinu, kombinuotu buprenorfino / naloksono preparatu ir metadonu. Taip pat, priklausomybei nuo opioidų sindromui gydyti taikomos ambulatorinės ir/ar stacionarinės tęstinės psichologinio-socialinio pobūdžio atkryčio prevencijos priemonės/programos, kurios, kaip ir gydymas naltreksonu, taikomas po abstinencijos gydymo.

3.6. Gydymas naltreksonu turi eilę privalumų, lyginant su stacionarine gydymo / reabilitacijos priemone. Skiriant vaistą ambulatoriškai, gydymas yra ekonomiškесnis, o pacientas vaisto vartojimą ir tęstinės psichologinio – socialinio pobūdžio priemonės gali derinti su darbu bei kitomis socialinėmis funkcijomis. Iš kitos pusės, naltreksono paskyrimu lengva papildyti įvairias ambulatorines psichologinio – socialinio pobūdžio ir atkryčio prevencijos priemones. Tuo būdu, gydymas tampa dar labiau kompleksinis.

3.7. Kiekvienu atveju gydytojas psichiatras, įvertinęs paciento būklę, pacientą informuoja apie visą prieinamą pagalbos paslaugų spektrą bei teikia rekomendacijas. Konkretų gydymo planą gydytojas su pacientu suderina pasirašydami informuoto sutikimo formą.

#### 4. Indikacijos ir kontraindikacijos

4.1. Indikacijos skirti priklausomybės nuo opioidų gydymą naltreksonu:

4.1.1. Diagnozuotas psichikos ir elgesio sutrikimas vartojant opioidus, priklausomybės sindromas, remisija (TLK–10 F11.20).

4.1.2. Nėra opioidinės abstinencijos ar apsvaigimo reiškinių.

4.1.3. Pacientas motyvuotas susilaikyti nuo opioidų vartojimo (mėnesį, kelis mėnesius / metus ar ilgiau), gali duoti informuotą sutikimą gydymui. Jeigu gydytojas psichiatras nenustato konkrečiu elgesiu ir planais pagrįstos motyvacijos susilaikyti nuo opioidų, pasitikėjimo savo jėgomis atsispirti potraukiui opioidams, su pacientu tikslinga aptarti farmakoterapijos opioidų agonistais bei stacionarinio gydymo / reabilitacijos privalumus ir priimtinumą pacientui.

4.1.4. Papildoma indikacija gydymo naltreksonu skyrimui yra artimųjų ir aplinkinių parama dalyvaujant gydyme, susitarimas dėl šeimos narių priežiūros vartojant medikamentus.

4.2. Kontraindikacijos:

4.2.1. Ūminis hepatitas, kepenų veiklos nepakankamumas.

4.2.2. Gydytojo paskirtų opioidinių analgetikų naudojimas.

4.2.3. Liguistas jautrumas naltreksono hidrochloridui.

4.3. Gydymas naltreksonu netaikomas vaikų priklausomybės nuo opioidų sindromo gydymui, kadangi saugus naltreksono vartojimas vaikams nėra nustatytas.

#### 5. Įrodymų lygis ir klinikinės rekomendacijos

5.1. Cochrane bibliotekoje rasti 10 randomizuotų kontroliuojamų tyrimų su 696 tiriamaisiais. (Minozzi S., Amato L., Vecchi S., ir kiti, 2007). Žemiau pateikiami gydymo naltreksonu įrodymų lygiai.

5.2. Efektyvumas: *Naltreksonas lyginant su placebo*. Lyginant su placebo (su arba be psichologinio – socialinio pobūdžio gydymu) gydymas naltreksonu neturėjo įtakos pacientų išlikimui gydyme (įrodymų lygis A<sup>1</sup>). Pacientų, gavusių naltreksoną, grupėje statistiškai patikimai sumažėjo heroino vartojimas lyginant su placebo (įrodymų lygis A).

5.3. Saugumas: tarp abiejų grupių pacientų (gaunančių naltreksoną ir placebo) nebuvo skirtumo lyginant vaistų pašalinį poveikį (įrodymų lygis A). Gaunančių gydymą naltreksonu grupėje buvo atžymėtas ženklus kriminalinio elgesio sumažėjimas (įrodymų lygis A). Kai kurios stebimosios studijos atžymėjo dažną perdozavimą opioidais nutraukus gydymą naltreksonu.

5.4. **Klinikinė rekomendacija (1):** farmakoterapija naltreksonu yra vienas iš gydymo pasirinkimų daliai pacientų, priklausomų nuo opioidų su stipria motyvacija susilaikyti nuo opioidų ir kitų psichotropinių medžiagų vartojimo. Rekomendacijų klasė I<sup>2</sup>.

---

<sup>1</sup> Įrodymų lygiai (LR SAM 2006 m. gegužės 17 d. įsakymas Nr. V-395):

A lygis – duomenys pagrįsti daugybiniais atsitiktinių imčių klinikiniais tyrimais ar metanalizėmis.

B lygis – duomenys pagrįsti vienu atsitiktinių imčių klinikinio tyrimu ar neatsitiktinių imčių tyrimu.

C lygis – ekspertų susitarimas ir/ar nedideli tyrimai.

<sup>2</sup> Rekomendacijų klasės (LR SAM 2006 m. gegužės 17 d. įsakymas Nr. V-395):

I klasė – Įrodymais pagrįsta ir/ar bendru ekspertu sutarimu priimta, kad procedūra/gydymas yra naudingas ir veiksmingas

II klasė – Įrodymai ir/ar nuomonės apie procedūros/gydymo naudą/veiksmingumą prieštaringi.

II a klasė – Yra daugiau įrodymu/nuomonių, kad procedūra/gydymas yra naudingas/veiksmingas;

II b klasė - Yra daugiau įrodymu/nuomonių, kad procedūra/gydymas yra nenaudingas/neveiksmingas.

III klasė – Įrodymais pagrįsta ir/ar bendru ekspertu sutarimu priimta, kad gydymas nenaudingas/neveiksmingas ir tam tikrais atvejais gali būti žalingas.

## IV. LIGOS EIGOS ĮVERTINIMAS IR GYDYMO TAKTIKA

### 6. Paciento būklės įvertinimas

6.1. Prieš nusprendžiant pradėti priklausomybės nuo opioidų gydymą naltreksonu, *gydytojas psichiatras* įvertina paciento būklę ir nustato diagnozę. Esant galimybei ir pagal poreikį, gydytojas psichiatras gali pasitelkti kitus specialistus, pvz. socialinį darbuotoją, psichologą, kitų specialybių gydytojus išsamesniam paciento sveikatos būsenos, motyvacijos ir socialinės situacijos įvertinimui. Gydytojas psichiatras:

6.2. Surenka išsamią narkotikų vartojimo anamnezę:

6.2.1. Išsiaiškina kokias psichoaktyviasias medžiagas pacientas vartojo pastarąsias 30 dienų. Nuo opioidų priklausomi asmenys be opioidų gali vartoti gydytojo paskirtus ar nelegaliai įsigytus opioidinius analgetikus (pvz. tramadolį), opioidų agonistus (metadoną, buprenorfiną ir kt.) ir naltreksono skyrimas gali iššaukti opioidinės abstinencijos reiškinius. Taip pat gydytojas surenka žinias apie ankstesnį gydymą, reabilitaciją, remisijų trukmę ir kokybę, atkryčius.

6.2.2. Išsiaiškina, kuri vartojama psichoaktyvioji medžiaga yra pagrindinė. Jeigu pagrindinė vartojama psichoaktyvioji medžiaga yra ne opioidai (pvz. kanapės, amfetaminai, kokainas ar kt.), gydymo skyrimas naltreksonu abejotinas.

6.3. Išsiaiškina apsisprendimo pradėti gydymą naltreksonu motyvaciją (spontaniškas arba apgalvotas sprendimas), paciento lūkesčius (naltreksonas neveikia potraukio vartoti opioidus) ir tikslus (kiek ilgai ir sąmoningai planuoja vartoti naltreksoną ir susilaikyti nuo opioidų vartojimo).

6.4. Išsiaiškina dėl kitų buvusių / esamų psichikos sutrikimų. Nutraukus opioidų vartojimą, gali paūmėti lėtiniai psichikos sutrikimai (nerimas, depresija). Ypatingai svarbu atkreipti dėmesį į anamnezėje buvusių depresijos epizodus.

6.5. Įsitikina, kad nėra opioidinės abstinencijos reiškinių ar apsvaigimo opioidais / opioidų vartojimo. Jei yra abejonių, atlieka tyrimą greito narkotikų nustatymo organizmo terpėse testu arba naloksono mėginį.

6.6. Įvertina paciento psichikos būklę:

6.6.1. Išsiaiškina ar pacientas gali suvokti ir patvirtinti informuotą sutikimą priklausomybės nuo opioidų gydymui.

6.6.2. Įvertina ar nėra kitų psichikos elgesio sutrikimų.

6.7. Įvertina paciento bendrą sveikatos būklę:

6.7.1. Apžiūri injekcijų vietas (naujas ir randus), įvertina, ar nėra švirkštimo komplikacijų (pūlinių, flegmonų), įvertina odos bei bendrą mitybos būklę, išmatuoja pulso dažnį bei kraujospūdį.

6.7.2. Sužino kokiomis ligomis yra sirgęs pacientas (vertinant medicinines indikacijas / kontraindikacijas naltreksono skyrimui). Galima atkreipti ypatingą dėmesį į infekcines ligas, tokias kaip ŽIV, hepatitas C.

6.7.3. Jeigu pacientas vartoja kokius nors gydytojo skirtus medikamentus – įvertina galimą jų sąveiką su naltreksonu.

6.7.4. Jeigu gydytojas išsiaiškina, kad pacientė yra nėščia, jis privalo paaiškinti su naltreksono vartojimu nėštumo metu susijusius pavojus ir bendrai su paciente sprendžia ar tikslinga skirti naltreksoną.

6.8. Įvertina paciento socialinę situaciją ir artimiausią aplinką – artimųjų pagalba ir parama labai svarbi gydymo sėkmei.

6.9. Įvertina indikacijas priklausomybės nuo opioidų sindromo gydymui naltreksonu.

## 7. Informuotas sutikimas

7.1. Prieš pradėdant naltreksono skyrimą, gydytojas psichiatras ir pacientas aptaria:

7.1.1. Naltreksono poveikio ir gydymo principus; pakankamą gydymo naltreksonu saugumą, tačiau ir retai stebimus šalutinius naltreksono vartojimo reiškinius: bėrimą, dusulį, ryškų nerimą, vėmimą, viduriavimą, pilvo skausmus, akių sklerų ar odos pageltimą, patamsėjusį šlapimą, haliucinacijas ir kt.

7.1.2. Priklausomybės nuo opioidų, kaip biopsichosocialinio sutrikimo prigimtį, ir jo gydymui rekomenduojamas kompleksines medicinines ir psichologines – socialines priemones, kuriomis keičiama paciento elgsena ir aplinka.

7.1.3. Individualų gydymo planą – apsilankymo pas gydytoją psichiatrą dažnumą (grafiką), tyrimus (bendrus, dėl ŽIV, hepatito B ir C), kitų specialistų konsultacijas, savitarpio pagalbos grupių lankymą.

7.1.4. Šlapimo / seilių testų atlikimo tvarką.

7.1.5. Šeimos narių įtraukimo pobūdį į gydymo procesą / esant galimybei, tiesioginę vaistų vartojimo priežiūrą.

7.1.6. Opioidinių analgetikų neefektyvumą, jei bus skiriami gydytojo malšinti skausmą.

7.1.7. Nelegalių opioidų perdozavimo ir mirties rizikos padidėjimą, nutraukus vartoti naltreksoną dėl organizmo neuroadaptacijos (tolerancijos) opioidams kritimo, informuoja apie skubią medicininę pagalbą teikiančias tarnybas dėl opioidų perdozavimo.

7.1.8. Gydančiojo gydytojo informavimo būdus apie tai, kad pacientas nutraukia gydymą.

7.2. Pacientas pasirašo informuotą sutikimą priklausomybės nuo opioidų gydymui naltreksonu. Vieną pasirašyto informuoto sutikimo formą gauna pacientas, kita forma įsegama į Asmens sveikatos istoriją (forma Nr.025 / a).

## 8. Naltreksono skyrimo pradžia (indukcija)

8.1. Naltreksonas yra CNS opioidinių receptorių antagonistas. Dėl savo farmakologinių savybių naltreksonas stipriai prisijungia prie centrinės nervų sistemos opioidinių receptorių, išstumdamas iš jų opioidų agonistus (opioidus) ir taip gali sukelti abstinencijos simptomus. Siekiant išvengti nemalonių abstinencijos simptomų, prieš naltreksono skyrimą gydymui asmuo turi nevertoti opioidų:

8.1.1. Jeigu vartojo heroiną, kitus opioidus, buprenorfiną – ne mažiau, kaip 7–10 dienų.

8.1.2. Jeigu vartojo metadoną – 10–14 dienų. Jeigu pagrindinis opioidas buvo metadonas, naltreksoną reikia pradėti skirti itin atsargiai.

8.2. Priklausomybei nuo opioidų nustatyti rekomenduojama atlikti naloksono mėginį, kadangi abstinencijos sindromas nuo naloksono yra trumpesnis negu nuo naltreksono. Naloksono mėginį galima atlikti švirkščiant jo tirpalo po oda arba į veną.

8.2.1. Intraveninis mėginys: iš pradžių į veną sušvirkščinama 0,2 mg naloksono hidrochlorido (Naloxon 0,4 mg 1 ml inj. N10). Jei per 30 sekundžių neatsiranda jokių abstinencijos požymių, papildomai į veną sušvirkščinama 0,6 mg naloksono hidrochlorido. Tuomet pacientas bent 20 min. atidžiai stebimas dėl abstinencijos požymių;

8.2.2. Poodinis mėginys: po oda sušvirkščinama 0,8 mg naloksono hidrochlorido. Po injekcijos bent 20 min. pacientą reikėtų atidžiai stebėti dėl abstinencijos požymių.

8.3. Gydymas naltreksonu paprastai pradėdama nuo 25 mg naltreksono per dieną. Tokia naltreksono dozė yra pakankama adekvačiai opioidinių receptorių blokada, tačiau, jeigu abejojama dėl laikotarpio praėjusio po paskutinio opioidų pavartojimo, tikslinga pirmą kartą skirti naltreksoną nuo ¼ tabletės (12,5 mg). Pradėjus skirti naltreksoną pirmą kartą, reikia stebėti pacientą vidutiniškai 1 valandą. Jeigu atsiranda abstinencijos reiškiniai, reikėtų paskirti simptominius medikamentus ir numatyti kitą naltreksono dozę skirti ne anksčiau, kaip po 24 valandų. Tuomet skiriama 12,5 mg naltreksono.

8.4. Naltreksono ir naloksono sukeltos opioidinės abstinencijos reiškiniai:

8.4.1. Sušvirkštus naloksono hidrochlorido į veną poveikis atsiranda po 30–120 sek. Ir trunka 20–45 min.. Sušvirkštus į raumenis poveikis pasireiškia po 2–3 min. ir trunka 150–180 min. (naloksono skilimo pusperiodis 1 val.);

8.4.2. Skyrus naltreksono per į burną abstinencijos reiškiniai atsiranda po 20–60 minučių, pikas stebimas po 3–6 valandų. Abstinencijos reiškiniai tęsiasi iki 48 val. Paprastai ryškiausi būna virškinamojo trakto sutrikimai – pykinimas, vėmimas ir viduriavimas (gali būti intensyvūs).

8.4.3. Atsiranda nerimas, dirglumas, gali vystytis deliras.

8.4.4. Simpatinės nervų sistemos dirginimo reiškiniai, šalčio – karščio pylimas „žąsies oda“, gausus prakaitavimas.

8.5. Atsiradus abstinencijos simptomams, pacientus reikia įspėti, kad:

8.5.1. Opioidų vartojimas nepalengvins abstinencijos.

8.5.2. Bandytas „permušti“ naltreksono veikimą didelėmis opioidų dozėmis pavojingas gyvybei, kadangi pasibaigus naltreksono veikimui gali išryškėti opioidų perdozavimo reiškiniai. Be to, galimos kitos reakcijos, nesusijusios su opioidiniais receptoriais, pvz.: generalizuota eritema dėl histamino atpalaidavimo.

8.5.3. Savarankiški bandymai gydytis didelėmis raminančių ir migdančių preparatų (ypač ilgo veikimo) dozėmis gali būti pavojingi gyvybei (dėl kvėpavimo centro slopinimo).

## **9. Tęstinis priklausomybės nuo opioidų gydymas naltreksonu**

9.1. Terapinė naltreksono dozė opioidinės priklausomybės gydymui rekomenduojama 50 mg. naltreksono per parą, esant pašaliniais reiškiniais, gali būti sumažinama iki 25 mg. Ši dozė taip pat užtikrina opioidinių receptorių blokadą nuo 24 iki 48 valandų.

9.2. Vien tik naltreksono skyrimo opioidų vartojimo profilaktikai efektyvumas yra diskutuotinas, kadangi medikamentas tik padeda apsisaugoti nuo opioidų vartojimo poveikio, tačiau neslopina potraukio patirti opioidų ar kitų psichoaktyvių medžiagų poveikį. Dalis pacientų, kurie nepasiruošę visiškai atsisakyti opioidų vartojimo, gali nenorėti vartoti naltreksono. Siekiant stabilios remisijos, rekomenduojamos psichologinio ir socialinio pobūdžio priemonės:

9.2.1. Reguliarios gydančiojo gydytojo konsultacijos rekomenduojamos pirmąjį mėnesį ne rečiau kaip 1-ą kartą per savaitę, vėliau – ne rečiau kaip kartą į 2–4 savaites. Įprastinių vizitų metu gydantis gydytojas:

9.2.1.1. Įvertina kaip pacientas toleruoja medikamentą, išrašo receptus vaistams.

9.2.1.2. Įvertina paciento būklę, nustato ar jis vartoja naltreksoną pagal gydytojo nurodymą, periodiškai atlieka seilių / šlapimo tyrimus greito narkotikų nustatymo organizmo terpėse testais.

9.2.1.3. Stebi emocinę pacientų būklę, periodiškai vertina depresijos ir nerimo lygį, esant reikalui – skiria gydymą antidepressantais ar kitus medikamentus.

9.2.1.4. Teikia informaciją apie priklausomybę kaip susirgimą, ŽIV ir kitų infekcinių ligų, perdozavimo profilaktiką, skatina pozityvius elgesio pokyčius atsižvelgdamas į motyvacijos lygį (Švirkščiamų narkotikų vartotojų motyvacinis interviu, 2006).

9.2.1.5. Kartu su pacientu sudaro konkrečios trukmės gydymo planą, kuriame numatomi gydytojo ir paciento keliami konkretūs uždaviniai, periodiškai apžvelgia gydymo plano vykdymo eigą ir atitinkamai keičia gydymo planą.

9.2.2. Pagal poreikį ir su paciento pritarimu nukreipia socialinio darbuotojo, psichologo konsultacijoms, psichokorekcijai ir psichoterapijai; taip pat informuoja ir skatina dalyvauti savitarpio pagalbos grupių veikloje.

9.2.3. Paciento sutikimu skatina šeimos narių / artimųjų dalyvavimą / paramą gydymo procese.

9.2.4. Paskiria tikslią sekančio apsilankymo datą ir laiką.

9.2.5. Priklausomybės nuo opioidų sindromui gydymą naltreksonu skiria gydytojas psichiatras. Pacientui sutikus, gydymą naltreksonu gydytojo psichiatro siuntimu tęsia šeimos gydytojas.

## **10. Naltreksono skyrimas nėščiosioms**

10.1. Naltreksono poveikis nėščiosioms nėra pakankamai ištirtas. Jeigu pastoja naltreksoną vartojanti moteris, gydytojas paaiškina pacientei, kad klinikinėse studijose nėra pakankamai ištirtas naltreksono poveikis vaisiui, ir aptaria tolimesnio gydymo taktiką:

10.1.1. Nutraukti naltreksono vartojimą, jei pacientė stabili ir jaučiasi galinti susilaikyti nuo opioidų vartojimo.

10.1.2. Jeigu pacientė jaudinasi dėl galimo atkryčio, aptarti su ja galimus pavojus ir susitarti dėl tolimesnio gydymo, pasirašant atitinkamą informuotą sutikimą.

10.1.3. Jeigu nutraukus naltreksono vartojimą, pacientė grįžo prie opioidų vartojimo, tikslinga pasiūlyti pakaitinį gydymą opioidų agonistais, tokiais kaip metadonas ir buprenorfinas.

## **11. Praleistos naltreksono dozės ir grįžimas prie opioidų vartojimo**

11.1. Jeigu pacientas nesilaiko suderinto gydymo plano (nevartoja vaistų, nesilanko pas specialistus) ir / ar vartoja opioidus (pastebimos injekcijų žymės, apsvaigimo opioidais ar abstinencijos reiškiniai, nustatomas opioidų vartojimas šlapimo/seilių testo pagalba), gydytojas primena apie perdozavimo opioidais riziką, aptaria su pacientu jo motyvaciją tolimesniam gydymui naltreksonu, atsižvelgdamas į paciento poreikius ir situaciją, koreguoja tolimesnio gydymo planą.

11.2. Jeigu po paskutinio naltreksono vartojimo praėjo 5 dienos ar daugiau ir šiomis dienomis pacientas vartojo opioidus, jam galima pasiūlyti ambulatorinį arba stacionarinį abstinencijos gydymą buprenorfinu ar kitais medikamentais.

11.3. Jeigu pacientas opioidus vartojo mažiau negu 5 dienas, galima, prižiūrint gydytojui, vėl pradėti skirti naltreksoną. Pradinė naltreksono dozė šiuo atveju duodama praėjus ne mažiau, kaip 24 valandoms po paskutinio opioidų vartojimo, skiriama 12,5 mg (1/4 tabletės). Jeigu po naltreksono suvartojimo atsiranda neryškūs abstinencijos reiškiniai, paskiriami simptominiai medikamentai jų slopinimui. Jeigu išryškėja vidutinio sunkumo arba sunkūs abstinencijos reiškiniai, tikslinga pradėti abstinencijos gydymą ambulatoriškai skiriant buprenorfiną arba stacionare.

## **12. Kitų psichoaktyvių medžiagų vartojimas ir gydymo naltreksonu tęsimo tikslingumas**

12. Dėl tolimesnio priklausomybės nuo opioidų sindromo gydymo naltreksonu tikslingumo gydytojui reikėtų spręsti, jeigu jis išaiškina, kad pacientas grįžo prie sistemingo opioidų vartojimo, kitų psichiką veikiančių medžiagų (alkoholio, stimuliatorių, kanapių, gydytojo neskirtų raminamųjų ir migdomųjų medikamentų) vartojimo, švirkštimo. Šiuo atveju gydytojui reikėtų su pacientu aptarti jo motyvaciją susilaikyti nuo opioidų vartojimo ir kitas gydymo alternatyvas (pvz.: stacionarinį gydymą / rehabilitaciją ar farmakoterapiją metadonu ir buprenorfinu).

## **13. Gydymo naltreksonu trukmė**

13.1. Priklausomybės nuo opioidų gydymo naltreksonu optimali trukmė nėra nustatyta tačiau tikslinga gydymą taikyti ne trumpiau, kaip 6-12 mėnesius tam, kad įvyktų paciento stabilūs elgsenos pokyčiai. Naltreksono vartojimo nerekomenduojama nutraukti, kol nepasiekti stabilūs (trunkantys 6 ir daugiau mėnesių) elgsenos pokyčiai (geras terapinis kontaktas,

adekvatus savo situacijos suvokimas, neigiami testai dėl narkotinių ir psichotropinių medžiagų vartojimo, lygi nuotaika, stabili socialinė situacija bei aplinkinių paramos sistema).

13.2. Baigus gydymo naltreksonu kursą, rekomenduojama pacientui ir toliau reguliariai atvykti pokalbiams pas specialistus (gydytoją psichiatrą ir / ar šeimos gydytoją, psichologą, socialinį darbuotoją) ar lankyti savitarpio paramos grupes.

13.3. Baigiant gydymo naltreksonu kursą, reikia pacientą perspėti apie kritusią organizmo neuroadaptaciją (toleranciją) opioidams ir apie padidėjusią mirties riziką dėl opioidų perdozavimo.

13.4. Esant reikalui, atlikti chirurginę operaciją ar kitą procedūrą, kur numatyta skirti nuskausminančius vaistus – opioidus, penkias dienas prieš intervenciją rekomenduojama laikinai nutraukti naltreksono naudojimą.

#### **14. Gretutinių psichikos sutrikimų gydymas vaistais**

14.1. Antidepresantus rekomenduojama skirti tuomet, kai nustatoma depresijos diagnozė sutinkamai su TLK – 10 kriterijais (įskaitant pablogėjusią nuotaiką, miego sutrikimus, svorio kritimą).

14.2. Pradėjus vartoti naltreksoną, pradžioje gali laikinai sutrikti miegas. Gydymo eigoje, esant miego sutrikimams ir nerimo simptomams, rekomenduojama skirti antidepresantus su raminamuoju, anksiolitiniu poveikiu, neuroleptikus mažomis dozėmis dėl jų migdomojo poveikio, taikyti nefarmakoterapines nerimą mažinančias ir miegą gerinančias priemones.

14.3. Raminamųjų ir migdomųjų vaistų skirti nerekomenduojama, dėl šių potencialo būti vartojamiems svaiginimosi tikslu ir priklausomybės išsivystymo. Esant būtinumui, raminamuosius ar migdomuosius skirti ne ilgiau 2 savaitių.

#### **15. Gydymo naltreksonu efektyvumo vertinimas**

15.1. Gydymo naltreksonu efektyvumas vertinamas tam tikrais laiko intervalais (kas 6–12 mėn.), įvertinant paciento opioidų (ir kitų psichoaktyvių medžiagų) vartojimo sumažėjimą/nutraukimą (pvz.: įvertinant kiek dienų per paskutines 30 dienų buvo vartojami opioidai ar kitos narkotinės ir psichotropinės medžiagos). Efektyvumą rekomenduojama vertinti pagal sveikatos būklės pokyčius (paciento apklausa, apžiūra), socialinės adaptacijos lygį, rizikingą elgseną (pvz., dienų skaičių per paskutines 30 dienų, kai narkotinės ir psichotropinės medžiagos buvo vartojamos švirkštimo būdu), gyvenimo kokybę.

15.2. Gydymo naltreksonu efektyvumo įvertinimui rekomenduojamos Lietuvoje adaptuotos metodikos, tarp jų ir Pasaulio sveikatos organizacijos daugiacentrio tyrimo „Opioidinės priklausomybės pakaitinis gydymas ir ŽIV“ apklausos metodikos (WHO Collaborative Study of Substitution Therapy of Opioid Dependence and HIV, 2003). Šios metodikos išverstos į lietuvių kalbą ir adaptuotos pagal PSO reikalavimus: „Opioidinės priklausomybės gydymo indeksas“ (Opioid Treatment Index), „Priklausomybės sunkumo indeksas“ (Addiction Severity Index-Lite), „Gyvenimo kokybės klausimynas – sutrumpinta forma“ (WHOQOL-BREF), „Per kraują plintančių virusų rizikos vertinimo klausimynas (BBV-TRAQ). Šios metodikos lietuvių kalba prieinamos Pasaulio sveikatos organizacijos interneto svetainėje ( [http://www.who.int/substance\\_abuse/research\\_tools/en/](http://www.who.int/substance_abuse/research_tools/en/) ).

### **V. REMISIJOS KRITERIJAI**

16. Priklausomybės nuo opioidų sindromas pasižymi lėtine eiga, kuriai būdingi periodinės remisijos ir atkryčiai (paūmėjimai) pasireiškiantys opioidų ir / ar kitų psichoaktyvių medžiagų vartojimu.

16.1. Pagrindinis psichikos ir elgesio sutrikimų vartojant opioidus priklausomybės sindromo remisijos kriterijus – paciento susilaikymas nuo opioidų vartojimo arba itin reti pavieniai opioidų vartojimo atvejai, neturintys žymesnio poveikio į paciento sveikatos ir socialinę būklę. Pacientui pradėjus sistemingai vartoti opioidus (2 ir daugiau dienų iš eilės), pasireiškus abstinencijos simptomams, nustatomas ligos atkrytis.

16.2. Papildomi remisijos kriterijai – susilaikymas nuo kitų narkotinių ir psichotropinių medžiagų, patenkinama ir gera socialinė adaptacija.

## VI. KITOS SVARBIOS YPATYBĖS

17. Šalyje (ir pasaulyje) naltreksonas gydymo tikslais skiriamas kitomis vaistinėmis formomis ir kitomis indikacijomis, nei aprašyta šioje metodikoje ir Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos patvirtinta vaisto charakteristikų santraukoje ([www.vvkt.lt](http://www.vvkt.lt)).

17.1. Prolonguoto veikimo naltreksonas (naltreksono implantai). Preliminarūs tyrimai rodo, kad švirkščiamas naltreksonas gali turėti teigiamą poveikį (Cover et al., 2002, Comer, Sullivan and Hulse, 2007, Comer et al., 2006; Sullivan et al. 2007; Sullivan, Vosburg and Comer 2006). Nėra atlikta atsitiktinių imčių tyrimų, kurie objektyviai įvertintų švirkščiamų naltreksono formų efektyvumą. Buvo nustatyta, kad apie 10 % asmenų, gaunančių aukštas naltreksono dozes patiria pašalinį ir hepatotoksinį poveikį. Taip pat stebimos alerginės reakcijos ir infekcijos naltreksono sušvirkštimo vietoje. Riboti moksliniai duomenys neleidžia daryti jokių rekomendacijų. Lietuvoje švirkščiamo naltreksono formos nėra registruotos.

17.2. **Klinikinė rekomendacija (2):** priklausomybės nuo opioidų sindromo gydymui nėra rekomenduojama taikyti švirkščiamo naltreksono. Rekomendacijų klasė II.

17.3. Naltreksono ir kitų opioidinių receptorių antagonistų (naloksono) naudojimas opioidinės abstinencijos gydymui su minimalia sedacija (*dar vadinama greita opioidinė detoksikacija – GOD*). Naltreksonas gali būti skiriamas tikslu pagreitinti opioidinės abstinencijos eigą, tuo pačiu slopinant intensyvesnius opioidinės abstinencijos požymius raminajamaisiais vaistais.

Lyginant naltreksono naudojimą su minimalia sedacija, 4 tyrimuose nerasta skirtumo tarp pabaigusią abstinencijos gydymą tarp opioidų antagonistų ir alfa-2-agonistų, ir vieno alfa-2-agonistų. Taip pat nebuvo skirtumo tarp atkryčių dažnio šiose grupėse. Lyginant antagonistų su minimalia sedacija ir buprenorfino taikymą viename tyrime, pabaigusią gydymą dalis nesiskyrė.

Yra duomenų, kad naltreksono taikymas gali būti ekonomiškėsnis dėl to, kad sumažėja abstinencijos dienų skaičius, tačiau dėl dažnesnių pašalinių reiškinių, ekonominio efekto gali nebūti. Paskyrus naltreksoną, būtina kelias valandas stebėti dėl galimo delyro, vėmimo ir viduriavimo. Antagonistų taikymas abstinencijos gydymui nerekomenduotinas asmenims su sirgusiems (segantiems) širdies ligomis, psichoze, lėtiniais inkstų ir kepenų nepakankamumu. Šiuo metu nėra duomenų, kad šis abstinencijos gydymas būtų pranašesnis nei kiti abstinencijos gydymo metodai, įskaitant opioidų agonistus.

17.4. **Klinikinė rekomendacija (3):** abstinencijos gydymui nėra rekomenduojama taikyti opioidinės abstinencijos gydymą opioidų antagonistais su minimalia sedacija. Rekomendacijos klasė IIb.

17.5. Opioidų antagonistų (naltreksono ir naloksono) naudojimas opioidinės abstinencijos gydymui su stipria sedacija arba anestezija (*dar vadinama ultra-greita opioidinė detoksikacija – UGOD*). Opioidų antagonistai skiriami tikslu pagreitinti opioidinės abstinencijos eigą slopinant intensyvesnius opioidinės abstinencijos požymius raminajamaisiais vaistais arba anestezija, kurie reikalauja gyvybinių funkcijų, tokių kaip kvėpavimas, monitoringo. Cochrane apžvalgoje rasti 5 randomizuoti kontroliuojami tyrimai, kuriuose antagonistų naudojimas su stipria sedacija ar anestezija buvo lyginamas su įprastiniais abstinencijos gydymo metodais.

Lyginant pacientų skaičių likusių dalyvauti gydyme ar susilaikančių nuo opioidų vartojimo, antagonistų vartojimas su stipria sedacija arba anestezija nebuvo pranašesnis nei buprenorfino naudojimas abstinencijai gydyti. Taikant antagonistus su stipria sedacija ar anestezija buvo atžymėti 3 atvejai, gyvybei pavojingo šalutinio poveikio, kuomet sunkus opioidų abstinencijos sindromas sukėlė dehidrataciją ir delyrą. Kitos galimos komplikacijos dėl stiprios sedacijos ir anestezijos naudojimo – aspiracinė pneumonija ir kvėpavimo slopinimas.

**17.6. Klinikinė rekomendacija (3):** abstinencijos gydymui nėra rekomenduojamas gydymas opioidų antagonistais su žymia sedacija ar anestezija. Rekomendacijų klasė III.

## VII. METODIKOS RENGĖJAI

17. Metodiką parengė Lietuvos psichiatrų asociacijos sudaryta darbo grupė (2008).

Metodikos autoriai: Med. Dr. Emilis Subata, Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Psichiatrijos klinikos docentas, Vilniaus priklausomybės ligų centro direktorius, Gerosios Vilties 3, LT 03147, Vilnius; Gyd. Eglė Pincevičiūtė, Vilniaus priklausomybės ligų centras, lokalaus medicinos audito specialistė, Gerosios Vilties 3, LT 03147, Vilnius.

Metodikos rengimo recenzentai/konsultantai: Med. Dr. Virginija Adomaitienė, Kauno medicinos universiteto psichiatrijos klinikos vadovė, docentė; Med. Dr. Vita Danilevičiūtė, Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Psichiatrijos klinikos vadovė, docentė; Gyd. Onutė Davidonienė, Valstybinio psichikos sveikatos centro direktorė; Habil. Med. Dr. Algirdas Dembinskas, Lietuvos psichiatrų asociacijos prezidentas, Vilniaus universiteto psichiatrijos klinikos profesorius.

## VIII. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Ivaškevičius J., Jovaiša T., Laurinėnas G. Ir kt. (2005). Opioidų antagonistų ankstyvosios indukcijos metodika, taikant bendrą anesteziją. Procedūros saugumas ir efektyvumas (2005). *Medicina (Kaunas)*. 41(12). – 1011-1018.

2. Europos narkotikų ir narkomanijos stebėsenos centras (2007). 2007 metinė ataskaita: Narkotikų problema Europoje. – 91 p.

3. Klinikinė toksikologija: (vadovėlis medicinos studentams / Kajokas T.V., Šurkus A.J, Stonys A. Et al.) – Kaunas: Naujasis lankas, 2002. – 500 p.

4. Narkotikų kontrolės departamentas prie Lietuvos Respublikos Vyriausybės (2007). Metinis pranešimas 2007.

5. Švirkščiamų narkotikų vartotojų motyvacinis interviu (2006). Metodinės rekomendacijos ŽIV/AIDS profilaktikos programų socialiniams darbuotojams. Tarptautinė ŽIV/AIDS Sąjunga Ukrainoje. Vilniaus priklausomybės ligų centras, Vilnius, 2006. – 86 p.

6. Tarptautinė ligų klasifikacija – 10. Psichikos ir elgesio sutrikimai (1992). Lietuvos psichiatrų asociacija, Pasaulio sveikatos organizacija.

7. Bell J., Kimber J., Lintzeris N. et al. (2003). Clinical Guidelines and procedures for the Use of Naltrexone in the Management of Opioid Dependence. Australian Government Department of Health and Ageing. – 50 p.

8. Carrol K.M., Ball, S.A., Nich C., Eagan D.A., Franforter T.L., et al. (2001) Targetting behavioural therapies to enhance naltrexone treatment of opioid dependence: efficacy of contingency management and significant other involvement. *Arch Gen Psychiatry*, 58(8), 755-761.

9. Colquhoun R., Tan D.Y., Hull S. (2005). A comparison of oral and implant naltrexone outcomes at 12 months. *J Opioid Manag* 1(5), 249-256.

10. Comer S.D., Collins E.D., Kleber H.D., Nuwayser E.S., Kerigaan J.H., Fisherman M.W. (2002). Depot naltrexone:long-lasting antagonism of effects of heroin in humans. *Psychopharmacology (Berl)*, 159(4), 351-360.
11. Comer S.D., Sullivan M.A., Hulse G.K. (2007). Sustained-release naltrexone:novel treatment for opioid dependence. *Expert Opin Investig Drugs*, 16(8), 1285-1294.
12. Comer S.D., Sullivan M.A., Yu E., Rothenberg J.L., Kleber H.D., Kampman K., et al. (2006). Injectable, sustained-released naltrexone for the treatment of opioid dependence: a randomised, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*, 63(2), 210-218.
13. Fals-Stewart W., O'Farell T.J.(2003). Behaavioural family counseling and naltrexone ffor male opioid-dependent patients. *J Consult clin Psychol*. 71(3), 432-442.
14. Foster J., Brewer C., Steele T. (2003). Naltrexone implants can completely prevent early (1 month) relapse after opiate detoxification: a pilot study of two cohorts totalling 101 patients with a note on naltrexone blood levels. *Addict biol*, 8(2), 211-217.
15. Gowing L, Ali R, White J. (2006) Opioid antagonists with minimal sedation for opioid withdrawal. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD002021. DOI: 10.1002/14651858.CD002021.pub2. <http://www.cochrane.org/reviews/en/ab002021.html>
16. Gowing L, Ali R, White J. Opioid antagonists under heavy sedation or anaesthesia for opioid withdrawal. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art. No.: CD002022. DOI: 10.1002/14651858.CD002022.pub2 <http://www.cochrane.org/reviews/en/ab002022.html>
17. Hay G., 2007. Estimation of the Prevalence of problem Drug Use in Lithuania. Executive Report for United Nations Office on Drugs and Crime, November, 2007.
18. Sullivan M.A., Garawi F., Bisaga A., Comer S.D., Carpenter K., Raby W.N., et al. (2007). Management of relapse in naltrexone maintenance for heroin dependence. *Drug Alcohol Depend*.
19. Minozzi S, Amato L, Vecchi S, Davoli M, Kirchmayer U, Verster A. Oral naltrexone maintenance treatment for opioid dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD001333. DOI: 10.1002/14651858.CD001333.pub2. <http://mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD001333/frame.html>
20. Sullivan M.A., Vosburg S.K., Comer S.D. (2006). Depot naltrexone: antagonism of the reinforcing, subjective, and physiological effects of heroin. *Psychopharmacology (Berl)*, 189(1), 37-46.
21. Treatnet, 2007. International Network of drug dependence treatment and rehabilitation resource centres. [www.unodc.org/treatnet](http://www.unodc.org/treatnet)
22. Tucker T., Ritter A., Maher C., Jackson H. (2004). A randomised control trial off group counseling in a naltrexone treatment program. *J Subst Abuse Treat*, 27(4), 277-288.
23. Van Dorp E.L., Yassen A., Dahan A. (2007). Naloxone treatment in opioid addiction: therisks and benefits. *Expert Opin Drug Saf*, 6(2), 125-132.
24. Waal H., Frogopsahl G., Olsen L., Christophersen A.S., Morland J. (2006). Naltrexone implants – duration, ttolerability and clinical usefulness. A pilot study. *Eur Addict Res*, 12 (3), 138-144.
25. WHO (2004) Neuroscience of psychoactive substance use and dependence. Summary. [http://www.who.int/entity/substance\\_abuse/publications/en/Neuroscience.pdf](http://www.who.int/entity/substance_abuse/publications/en/Neuroscience.pdf)
26. WHO (2003). WHO Collaborative Study of Substitution Therapy of Opioid Dependence and HIV. [http://www.who.int/substance\\_abuse/activities/treatment\\_HIV/en/index.html](http://www.who.int/substance_abuse/activities/treatment_HIV/en/index.html)