Цифровой Журнальный Клуб – это 1,5-часовая он-лайн встреча, где мы обсуждаем научные биомедицинские статьи.

Наша миссия: повысить свои навыки критического мышления и понимания научных методов.

Темы встреч включают (но не ограничиваются) доклинические и клинические исследования.

Пожалуйста, будьте «professional troublemakers», будьте открытыми, гибкими, реалистичными и понимающими.

Если Вы готовы вступить в клуб и представить статью, пожалуйста, напишите нам: mvetrova111@gmail.com

Видеозапись

Все наши встречи записываются и выкладываются …Если Вы не хотите быть на видео, пожалуйста, выключите у себя камеру.

Q&A

Наши встречи интерактивны и мы ОЧЕНЬ рекомендуем активно задавать вопросы во время презентации, но помните, что у нас также предусмотрено время (10-15 минут) в конце презентации для дискуссии и Q&A. Пожалуйста, поднимите руку, если у Вас есть вопрос или комментарий. Также можете написать в чат.

Микрофон

Пожалуйста, выключите свой микрофон до того момента пока Вы не готовы задать вопрос/добавить комментарий. Рекомендуется включить камеру на протяжении всей встречи.

Опрос после встречи

После встречи Вы получите email с опросником для обратной связи. Для Вас – 5 минут времени, для нас – понимание как сделать наши встречи эффективными. Спасибо!

ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА

- Метамфетамин впервые синтезирован в Японии в 1893 как средство против насморка
- Использовался во ВВ2 армиями Германии, Англии, США и Японии
- Эпидемия зависимости впервые возникла в Японии, когда метамфетамин из военного рынка вышел на гражданский
- Популярно среди водителей грузовиков и велосипедистов в 1970-х
- Дезоксин (DESOXYN) применяют для лечения СДВГ и ожирения
- Speed, Crystal, Crank, Ice, Meth, Tina, Кристалл, Мет

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. Павлова Минздрава России

ЭТОТ СЛАЙД ПОКАЗЫВАЕТ СЛОЖНОСТИ ДЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, ВЫЗВАННЫЕ «ЛЕГКОСТЬЮ» ПРОИЗВОДСТВА МЕТАМФЕТАМИНА, И НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ПРОПАГАНДОЙ УПОТРЕБЛЕНИЯ НАРКОТИКОВ

How To Manufacture Meth -- True Iodine Recipe

by MethodMan

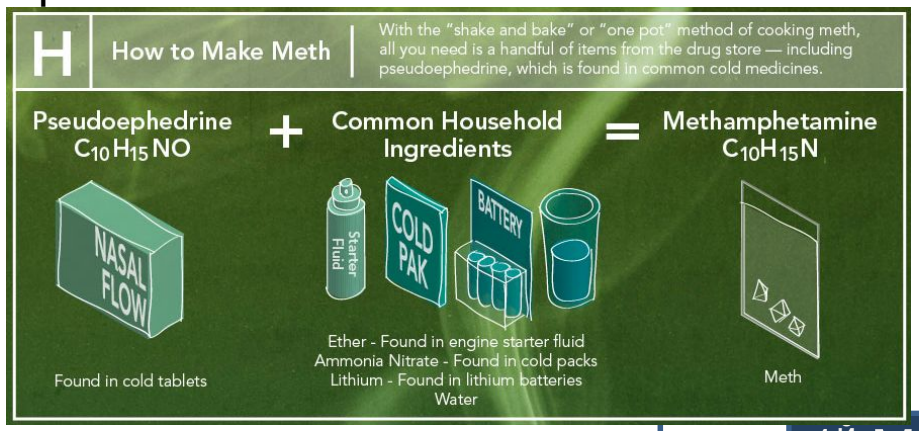
NOTICE: TO ALL CONCERNED Certain text files and messages contained on this site deal with activities and devices which would be in violation of various Federal, State, and local laws if actually carried out or constructed. The webmasters of this site do not advocate the breaking of any law. Our text files and message bases are for informational purposes only. We recommend that you contact your local law enforcement officials before undertaking any project based upon any information obtained from this or any other web site. We do not guarantee that any of the information contained on this system is correct, workable, or factual. We are not responsible for, nor do we assume any liability for, damages resulting from the use of any information on this site.

No lies here folks this recipe will manufacture methamphetamine this will get you into trouble if you do this BE CAREFUL!

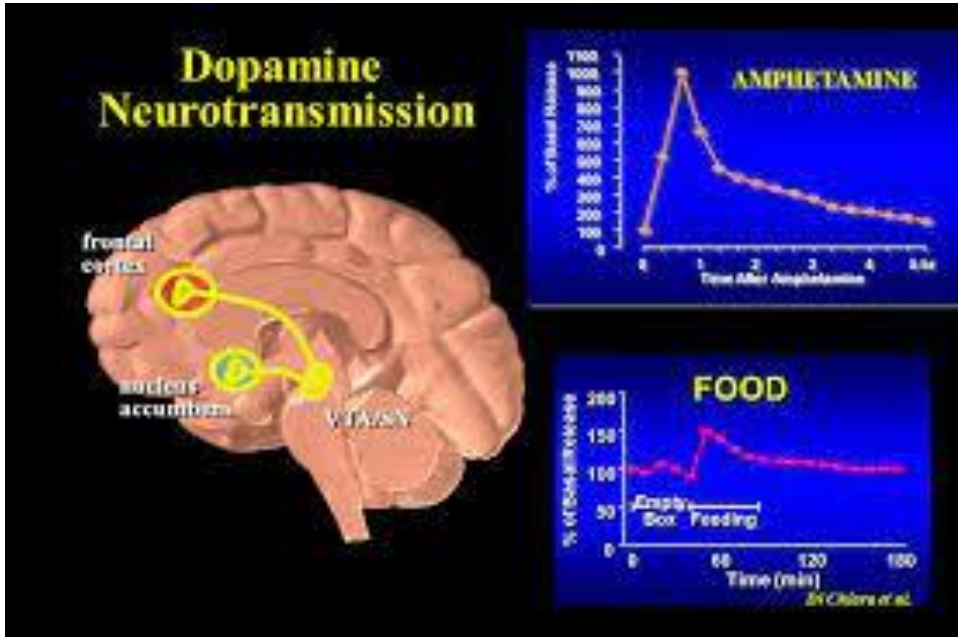
First of all let's talk about supplies:

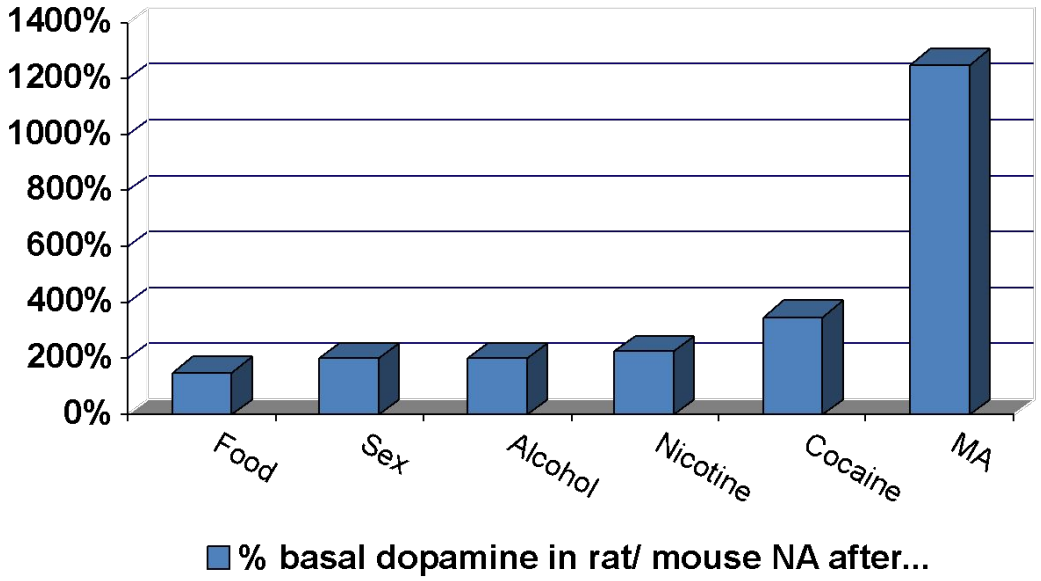
- 1 Case Regular Pint size Mason Jars (Used for canning)
- 2 Boxes Contact 12 hour time released tablets.
- 3 Bottles of Heet.
- 4 feet of surgical tubing.
- 1 Bottle of Rubbing Alchohol.
- 1 Gallon Muriatic Acid (Used for cleaning concrete)
- 1 Gallon of Coleman's Fuel
- 1 Gallon of Aceton
- 1 Pack of Coffee Filters
- 1 Electric Skillet (If you don't know what iam talking about i will have pics later)
- 4 Bottles Iodine Tincture 2% (don't get the declorized it won't work)
- 2 Bottles of Hydrogen peroxide
- 3 20 Oz Coke Bottles (Plastic type)(with Lids/caps)
- 1 Can Red Devils Lye
- 1 Pair of sharp scissors
- 4 Boxes Book Matches (try to get the ones with brown/red striker pads)
- 1 pyrodex baking dish
- 1 Box execto razor blades single sided
- 1 digital scale that reads grams
- 2 gallons distilled water \
- 1 Roll Aluminum foil tape

https://totseans.com/totse/



ВЫБРОС ДОФАМИНА В ПРИЛЕЖАЩЕМ ЯДРЕ (NUCLEUS ACCUMBENS)

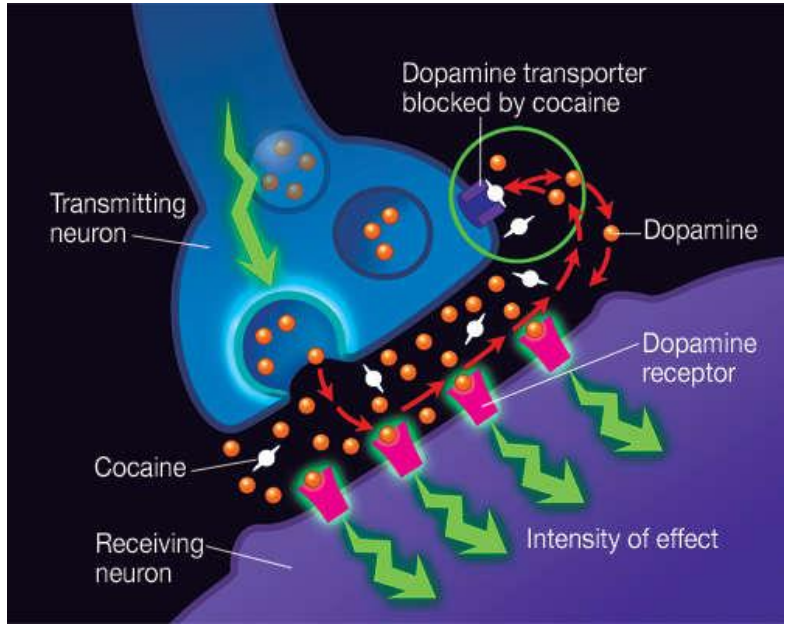


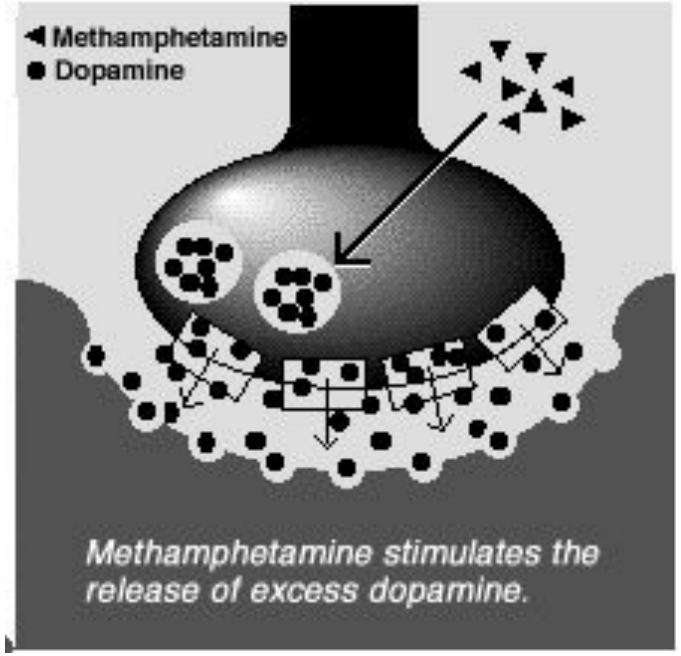


https://slideplayer.com/slide/8877893/ (N. Volkow)
Lesson “Stimulants: Cocaine and Methamphetamine” (R. Saitz)

КОКАИН, АМФЕТАМИН И МЕТАМФЕТАМИН – СХОДНЫЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Кокаин





«Мет» обладает дойным эффектом: блокирует дофаминовый транспортер и стимулирует пресинаптический выброс дофамина.
Амфетамины и«соли» обладают сходным механизмом с метамфетамином, а также блокируют обратный захват дофамина, норадреналина, серотонина и стимулируют выброс дофамина.

https://www.drugabuse.gov/publications/research-reports/cocaine/how-does-cocaine-produce-its-effects
https://www.drugabuse.gov/publications/drugfacts/methamphetamine

ПРОБЛЕМА

Метамфетамин – причина передозировок, рискованного поведения (ВИЧ, ЗППП).

Нет (эффективного, т. е. одобренного FDA) для лечения зависимости от психостимуляторов.

Основная масса исследований – на пациентах с кокаиновой зависимостью.

FDA – Food and Drug Administration

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПСИХОСТИМУЛЯТОРОВ

- Агонисты дофаминовых рецепторов (дексамфетамин-SR)
- Модафинил
- Дисульфирам
- Бупропион
- ГАМК-ергические препараты
- Топирамат

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАМФЕТАМИНОВОЙ ЗАВИСИМОСТИ

- Бупропион (НА и ДА системы): 12-недельное РКИ (n=151) бупропион (300 мг) vs. плацебо (+ поведенческая терапия в 2 группах). По основному критерию эффективности употребления метамфетамина нет разницы. [1]
- Миртазапин (блокирует альфа 2-ауторецепторы и альфа 2-гетерорецепторы, 5-HT2 и 5-HT3, повышая уровень серотонина, норадреналина и дофамина в синапсе): 12-недельное РКИ (n=60 MSM) vs. плацебо. Снижение количества положительных тестов мочи на метамфетамин в группе миртазапина.

[1] Elkashef, A. M., Rawson, R. A., Anderson, A. L., Li, S. H., Holmes, T., Smith, E. V., ... & Weis, D. (2008). Bupropion for the treatment of methamphetamine dependence. *Neuropsychopharmacology*, *33*(5), 1162-1170.

Bupropion and Naltrexone in Methamphetamine Use Disorder

Докладчик: Марина Ветрова
н.с.

1й Мед
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. Павлова Минздрава России

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ У АВТОРОВ

- **Sponsor:**
- University of Texas Southwestern Medical Center
- **Collaborators:**
- National Institute on Drug Abuse (NIDA)
- The Emmes Company, LLC
- «Alkermes donated naltrexone in the form of extended-release injectable suspension and matched injectable placebo for this trial under a written agreement with NIDA (the sponsor). AiCure (New York) provided the smartphonebased application for tracking adherence to the oral regimen under a paid subcontract.»

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Оценка эффективности и безопасности пролонгированной формы налрексона в инъекционной форме (Вивитрол, 380 мг каждые 3 недели) в сочетании с пероральной пролонгированной формой бупропиона (450 мг в день) у пациентов с синдромом зависимости от метамфетамина средней и тяжелой степени тяжести.

ДИЗАЙН ADAPT -2

ClinicalTrials.gov number, NCT03078075

Accelerated Development of Additive Pharmacotherapy Treatment (ADAPT-2) for Methamphetamine Use Disorder (Май, 2017- Июль, 2019)

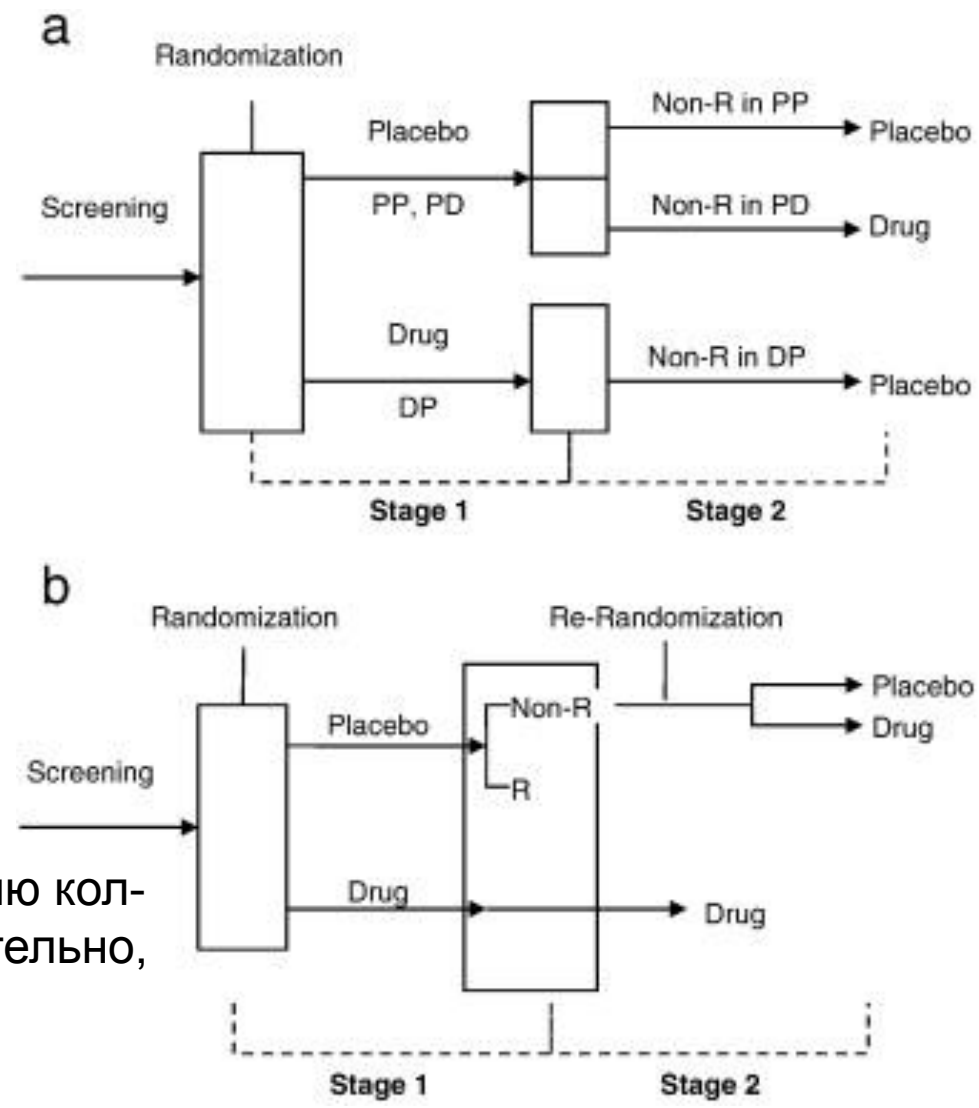
- Phase 3
- multisite (8 мест, California, Minnesota, New York, Oregon, South Carolina, Texas)
- quadruple-blind (Participant, Care Provider, Investigator, Outcomes Assessor)
- последовательно параллельный дизайн с 2 стадиями (SPD)
  - Stage 1: 6-week XR-NTX + PO XR-BP (0.26:0.74)
  - Stage 2: (placebo group non-responders only): rerandomized 6-week XR-NTX + PO XR-BP (1:1)
- placebo-controlled (плацебо в инъекционной и пероральной формах)

XR-NTX – extended-release naltrexone
PP XR-BP – oral extended-release bupropoion
SPD - sequentially parallel design

SPD

Fava's SPD and SPD-ReR.

- a: Fava's SPD (without re-randomization into Stage 2)
- b: SPD-ReR (with re-randomization into Stage 2).



Стадия 2 – проверить эффективность только на плацебо-нереспондерах (что ведет к уменьшению кол-ва плацебо-респондеров в Стадии 2 и, следовательно, повышает шанс увидеть разницу)

Chen, Y. F., Yang, Y., Hung, H. J., & Wang, S. J. (2011). Evaluation of performance of some enrichment designs dealing with high placebo response in psychiatric clinical trials. *Contemporary Clinical Trials*, *32*(4), 592-604.

ИССЛЕДУЕМЫЕ ГРУППЫ

Arm	Intervention/treatment
Experimental: Active Medication Combination (AMC)injectable extended release naltrexone plus once daily oral extended-release bupropion tablets	Drug: Naltrexone: Vivitrol®Naltrexone: 380 mg vial, 4 intramuscular injections administered every 3 weeks Other Name: Arm: Experimental - Active Medication Combination (AMC) Drug: Bupropion: Wellbutrin XL®Bupropion: 450 mg oral dose daily (титрация 3 дня и постепенное снижение дозировки за 4 дня) Other Name: Arm: Experimental - Active Medication Combination (AMC)
Placebo Comparator: Matched Placebo (PLB)injectable matching placebo plus once-daily oral placebo tablets	Drug: Placebo (PLB) InjectablePlacebo: 4 intramuscular injections administered every 3 weeks •Other Names:Injectable matching (to Naltrexone) placebo •Arm: Placebo Comparator - matched Placebo (PLB)

НАЛТРЕКСОН

- Антагонист опиоидных рецепторов
- Вивитрол действует около 1 месяца
- РКИ (n=100) пациенты с СЗ от амфетамина: нет эффекта [1]
- РКИ (n=55) пациенты с СЗ от амфетамина: значительно больше отрицательных анализов мочи на амфетамины [2]

[1] Runarsdottir V, Hansdottir I, Tyrfingsson T, et al. Extended-release injectablenaltrexone (XR-NTX) with intensive psychosocial therapy for amphetamine-dependent persons seeking treatment: a placebo controlled trial. J Addict Med2017;11:197-204.
[2] Jayaram-Lindström, N., Hammarberg, A., Beck, O., & Franck, J. (2008). Naltrexone for the treatment of amphetamine dependence: a randomized, placebo-controlled trial. *American Journal of Psychiatry*, *165*(11), 1442-1448.

БУПРОПИОН

- Одобрен для лечения депрессии и синдрома зависимости от никотина (СЗН)
- Схожий с кокаином механизм действия – связывается с ДА транспортером, ингибирует обратный захват и повышает концентрация ДА в синаптической щели [1] и ингибирует обратный захват норадреналина
- Показана эффективность при СДВГ [2]
- Рациональность применения при СЗМ – а) клиническое обоснование: облегчают симптомы отмены, сходные с вегетативными симптомами депрессии (снижение аппетита, усталость) + снижение употребления у пациентов коморбидной патологией (депрессией и СДВГ), б) молекулярный уровень: восстановление дофаминергического дисбаланса, вызванного хроническим употреблением метамфетамина

[1] Stahl SM, Pradko JF, Haight BR, Modell JG, Rockett CB, Learned-Coughlin S (2004). A review of the neuropharmacology of bupropion, a dual norepinephrine and dopamine reuptake inhibitor. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* **6**: 159–166.
[2] Wilens TE, Haight BR, Horrigan JP, Hudziak JJ, Rosenthal NE, Connor DF (2005). Bupropion XL in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled study. *Biol Psychiatry* **57**: 793–801.

БУПРОПИОН И МЕТАМФЕТАМИН

- Фаза 1 – безопасность взаимодействия между бупропионом и метамфетамином: не усиливает эффекты метамфетамина на ССС и поведенческие эффекты [1]
- 12 нед. мультицентровое РКИ (n=151) бупропион (300 мг)+90-мин. групповая психотерапия: нет различий с плацебо по критерию воздержания, но эффективно у мужчин, употребляющие меньшее количество метамфетамина при включении. Коморбидные состояния (депрессия, СДВГ) – ничего не меняли [2]
- 12 нед.РКИ (n=84) бупропион (300 мг): нет различий с плацебо по критерию воздержания [3]
- 12-нед. РКИ (n=204) бупропион (300 мг) : нет различий по критерию воздержания

Newton TF, Roache JD, de la Garza R, Fong T, Wallace CL, Li S-H *et al* (2005). Safety of intravenous methamphetamine administration during treatment with bupropion. *Psychopharmacology* **182**: 426–435.
Elkashef, A. M., Rawson, R. A., Anderson, A. L., Li, S. H., Holmes, T., Smith, E. V., ... & Weis, D. (2008). Bupropion for the treatment of methamphetamine dependence. *Neuropsychopharmacology*, *33*(5), 1162-1170.
Heinzerling, K. G., Swanson, A. N., Hall, T. M., Yi, Y., Wu, Y., & Shoptaw, S. J. (2014). Randomized, placebo-controlled trial of bupropion in methamphetamine-dependent participants with less than daily methamphetamine use. *Addiction*, *109*(11), 1878-1886.

УЧАСТНИКИ

- **Inclusion Criteria:**
- 18 to 65 years old;
- Interested in reducing/stopping methamphetamine use;
- Stimulant Use Disorder (DSM-5), moderate or severe (4+ symptoms)
- Methamphetamine use in past 18-30 days (подтверждено 2+ тестами мочи за 10 дней до рандомизации)
- Speak English;
- Agree to use acceptable birth control (if applicable);
- Be opioid-free at randomization (тест мочи);
- Willing to comply with all study procedures and medication instructions;
- Agree to use a cell phone (or similar study device) to take videos of medication dosing.
- **Exclusion Criteria:**
- Medical or psychiatric condition which would make participation unsafe;
- Recently participated in a study of pharmacological or behavioral treatment for methamphetamine use disorder;
- Recently taken an investigational drug;
- Prescribed and taken naltrexone or bupropion ≤ 30 days from consent;
- Current or planned extended absence during study period (e.g., jail, surgery, pending legal action);

ПРОЦЕДУРЫ

- Скрининг
  - 21 день
  - Соответствие критериям включения (налоксоновая проба)
- Рандомизация
- Активная фаза: 12 недель приема препарата
  - Введение инъекционной формы: Недели 1, 4, 7 и 10
  - Пероральные формы: недельный запас выдавался еженедельно
  - Визиты 2 раза в неделю: оценка приверженности, оценка состояния (опросники), тест мочи, консультирование со специалистом (1/нед.)
  - Вне визитов: app для формирования приверженности
- Фаза наблюдения (после завершения приема исследуемого препарата): Неделя 13 и Неделя 16
- Предусмотрена компенсация на визитах

РЕКРУТМЕНТ

- from communities near the trial sites with the use of advertisements (e.g., print, Web, radio, and television advertising)
- through direct referrals (e.g., by participants who were already enrolled in the trial, medical clinics, and social service agencies).

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

1 / 150 74%

NCT03078075

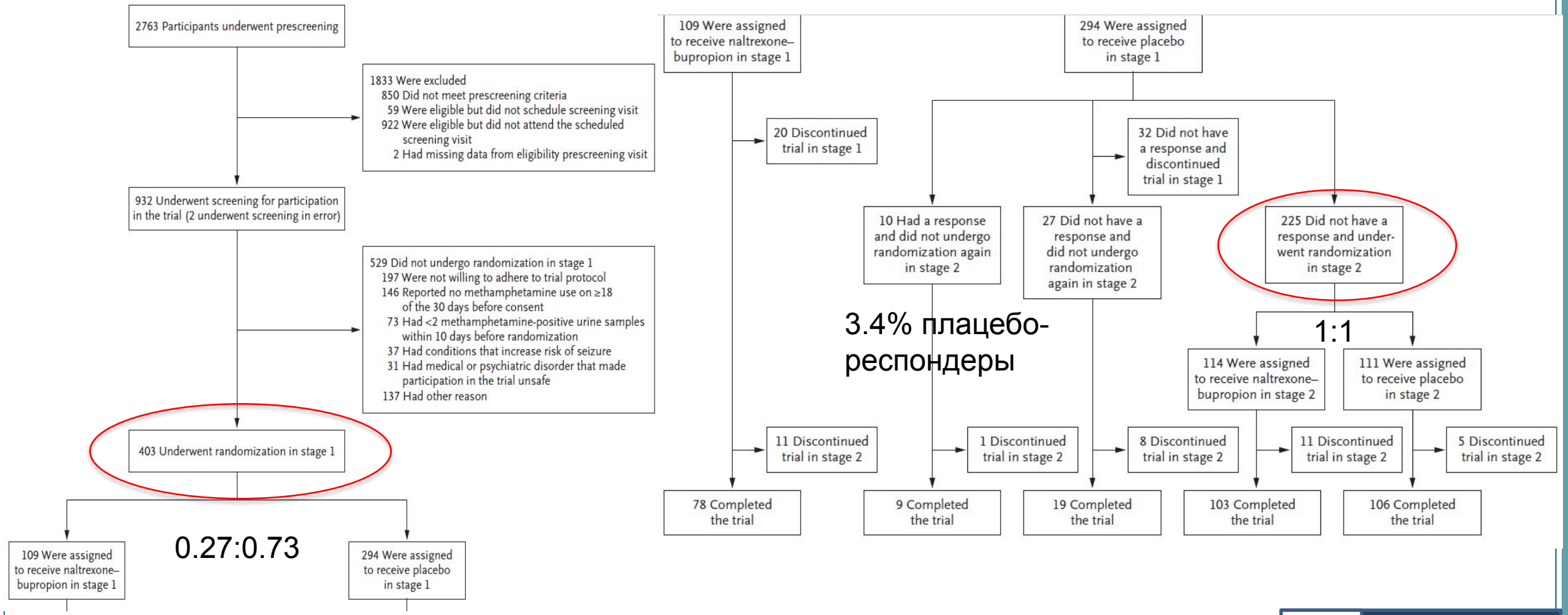
STATISTICAL ANALYSIS PLAN for

Title: NIDA CTN-0068 Accelerated Development of Additive Pharmacotherapy Treatment (ADAPT-2) for Methamphetamine Use Disorder

Version 3.0

Date: September 13, 2019

РЕЗУЛЬТАТЫ: ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ



РЕЗУЛЬТАТЫ: ХАРАКТЕРИСТИКИ ВЫБОРКИ

Characteristic	All Participants	Stage 1		Stage 2	
	Total† (N=403)	Naltrexone–Bupropion (N=109)	Placebo (N=294)	Naltrexone–Bupropion (N=114)	Placebo (N=111)
Demographic characteristics					
Male — no. (%)	277 (68.7)	78 (71.6)	199 (67.7)	78 (68.4)	79 (71.2)
Age — yr	41.0±10.1	41.0±10.6	41.0±10.0	41.0±10.5	42.0±9.6
Hispanic or Latino ethnic group — no. (%)‡	55 (13.6)	13 (11.9)	42 (14.3)	20 (17.5)	18 (16.2)
Race or ethnic group — no. (%)‡					
White	287 (71.2)	82 (75.2)	205 (69.7)	84 (73.7)	69 (62.2)
Black	48 (11.9)	10 (9.2)	38 (12.9)	8 (7.0)	22 (19.8)
Other	68 (16.9)	17 (15.6)	51 (17.3)	22 (19.3)	20 (18.0)
High school diploma, GED, or lower education level — no. (%)	142 (35.2)	39 (35.8)	103 (35.0)	36 (31.6)	33 (29.7)
Marital status — no. (%)					
Married or living with partner	93 (23.1)	26 (23.9)	67 (22.8)	25 (21.9)	25 (22.5)
Never married	204 (50.6)	49 (45.0)	155 (52.7)	60 (52.6)	59 (53.2)
Divorced, separated, widowed, or unknown — no. (%)	106 (26.3)	34 (31.2)	72 (24.5)	29 (25.4)	27 (24.3)
Employed — no. (%)§	156 (38.7)	43 (39.4)	113 (38.4)	46 (40.4)	44 (39.6)
Methamphetamine use					
No. of days that methamphetamine was used in the 30 days before consent¶	26.7±4.1	27.0±3.9	26.5±4.2	26.7±4.1	26.1±4.3
Most frequent route of methamphetamine use — no. (%)					
Smoking	293 (72.7)	80 (73.4)	213 (72.4)	83 (72.8)	79 (71.2)
Intravenous	77 (19.1)	23 (21.1)	54 (18.4)	21 (18.4)	22 (19.8)
Nasal or oral	33 (8.2)	6 (5.5)	27 (9.2)	10 (8.8)	10 (9.0)
Participants reporting intravenous methamphetamine use ≥1 days in the 30 days before consent — no. (%)	135 (33.5)	39 (35.8)	96 (32.7)	38 (33.3)	36 (32.4)
Intensity of methamphetamine craving‖	66.1±22.3	65.7±22.2	65.8±21.6	66.7±21.3	63.7±21.9
Age of first methamphetamine use — yr	24.8±9.9	24.7±10.7	24.8±9.6	25.5±10.9	24.8±9.1
Other characteristics					
Coexisting cocaine use disorder according to DSM-5 criteria — no./total no. (%)	31/365 (8.5)	9/97 (9.3)	22/268 (8.2)	9/104 (8.7)	9/100 (9.0)
Coexisting opioid use disorder according to DSM-5 criteria — no./total no. (%)	27/370 (7.3)	7/93 (7.5)	20/277 (7.2)	7/109 (6.4)	7/104 (6.7)

	IV	Smoked	Snorted	Ingested
Time to effect	15-30 sec	Immediate	3-5 min	15-20 min
Peak concent.	2-4 h	2-4 h	2-4 h	2-4 h
Half-life	10-12 h	10-12 h	10-12 h	10-12 h

Lineberry, T. W., & Bostwick, J. M. (2006, January). Methamphetamine abuse: a perfect storm of complications. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 81, No. 1, pp. 77-84). Elsevier.

РЕЗУЛЬТАТЫ: ХАРАКТЕРИСТИКИ ВЫБОРКИ (ПРОДОЛЖЕНИЕ)

Characteristic	All Participants	Stage 1		Stage 2	
	Total† (N=403)	Naltrexone–Bupropion (N=109)	Placebo (N=294)	Naltrexone–Bupropion (N=114)	Placebo (N=111)
Coexisting alcohol use disorder according to DSM-5 criteria — no./total no. (%)	94/293 (32.1)	25/77 (32.5)	69/216 (31.9)	23/85 (27.1)	27/75 (36.0)
Coexisting cannabis use disorder according to DSM-5 criteria — no./total no. (%)	116/318 (36.5)	29/89 (32.6)	87/229 (38.0)	33/86 (38.4)	33/85 (38.8)
Daily nicotine cigarette use — no./total no. (%)	238/337 (70.6)	66/99 (66.7)	172/238 (72.3)	73/89 (82.0)	56/89 (62.9)
Score on PHQ-9 depression scale**	19.9±6.5	19.4±6.5	20.0±6.5	20.1±6.9	19.5±5.9
Score on Treatment Effectiveness Assessment††	18.3±7.2	16.7±7.0	18.6±7.3	18.4±7.5	19.2±7.1
HIV-positive status — no./total no. (%)	90/356 (25.3)	24/92 (26.1)	66/264 (25.0)	24/96 (25.0)	33/105 (31.4)

РЕЗУЛЬТАТЫ: ПРИВЕРЖЕННОСТЬ

- Стадия 1
  - NTX-BP 75.1% NTX-BP (86.2% инъекции, 63.9% таблетки)
  - Плацебо: 83.5% (92.7% инъекции и 74.1% таблетки)
- Стадия 2
  - NTX-BP 77.4% NTX-BP (86.4% инъекции, 68.8% таблетки)
  - Плацебо: 82% (89.2% инъекции и 75.1% таблетки)

ОСНОВНОЙ КРИТЕРИЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ

- «Ответ на терапию»
  - минимум 3 (из 4) отрицательных теста мочи на содержание метаболитов метамфетамина на последней неделе Стадии 1 (5-6 неделя)
  - минимум 3 (из 4) отрицательных теста мочи на содержание метаболитов метамфетамина на последней неделе Стадии 2 (11-12 неделя)
  - средневзвешенное значение всех результатов теста за период двух Стадий (максимум 24 теста/участника за 12 нед.).
- «Treatment effect» - различие между группами по общему средневзвешенному значению

SAMPLE SIZE CALCULATION

Тестирование нулевой гипотезы (H0): группы не будут отличаться по первичному показателю эффективности

Ошибка первого рода (type I error) – отвергнута верная H0 (принимаем альтернативную гипотезу)

α = P(Type I error) = P(Reject H_0 | H_0 is true)

Ошибка второго рода (type II error) – не отвергаем неверную H0 (не принимаем альтернативную гипотезу)

β =P(Type II error) = P(Do not Reject H_0 | H_0 is false)

Two-sided test: H0: $\theta = \theta 0$ vs. H1 : $\theta \neq \theta 0$. One-sided test: H0: $\theta \leq \theta 0$ vs. H1 : $\theta > \theta 0$

Power (вероятность, что тест корректно отвергнет неверную H_0) = 1- β = P(Reject H_0 | H_0 is false)

Хороший тест – маленькое α и β, высокая мощность

SAMPLE SIZE CALCULATION (CONT.)

N=**370** буде достаточно (**90% power**), чтобы увидеть разницу между группами, предполагается, что ответ на терапию будет у 24% в интервенционной группе и 15% в плацебо группе в Стадии 1 и 24% и 10% в Стадии 2

Основание – «пилотное» исследование

Рекомендация биостатистиков – увеличить до **400** (одобрено спонсором)

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ: ПЕРВИЧНЫЙ ПОКАЗАТЕЛЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ

- n=403
- Intention-To-Treat

Основной анализ: One-sided Wald z-test statistic with a one-sided type I error rate of 0.025 (corresponding to a 2-sided test with an alpha level of 0.05)

Two-sided test: $H0: \theta = \theta0$ vs. $H1 : \theta \neq \theta0$. One-sided test: $H0: \theta \leq \theta0$ vs. $H1 : \theta > \theta0$

Доп. анализ на подгруппе участников с 4 анализами мочи в 2 стадиях

Эффекты места, пола, расы, этнической принадлежности и возраста: GLMM , forest plot (Fig. S2)

ОБЩИЙ ЭФФЕКТ ТЕРАПИИ

«Treatment effect» - различие между группами по общему средневзвешенному значению

$$h=[w(p1)+(1-w)p2]-[w(q1)+(1-w)(q2)]$$

h - overall treatment effect

w – weight (0,43 в Стадии 1 и 0,57 в Стадии 2)

p1 - response in the NTX-BP group in stage 1

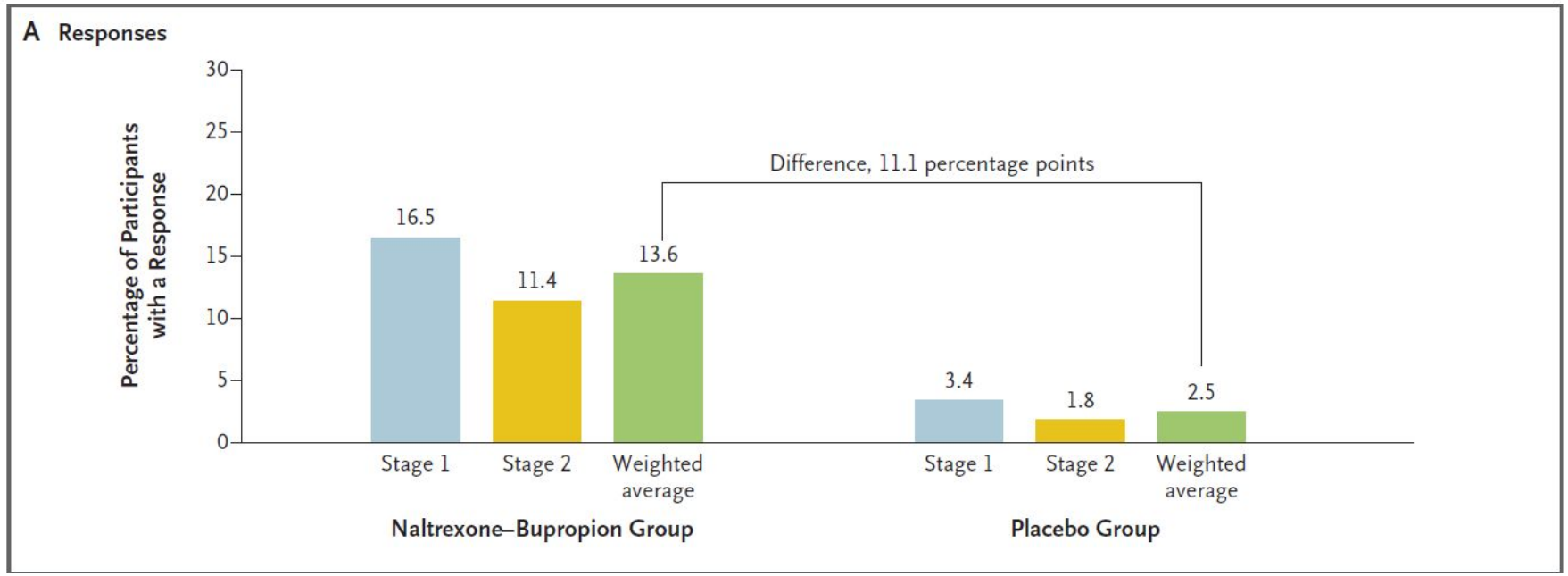
p2 - response in the NTX-BP group in stage 1

q1 - response in the PB group in stage 1

q2 - response in the PB group in stage 2

РЕЗУЛЬТАТ: ОСНОВНОЙ КРИТЕРИЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ

- Стадия 1: “ответ” был у 18/109 (**16.5%)** в группе NTX-BP и 10/294 (**3.4%**) в группе плацебо
- Стадия 2: “ответ” был у 13/114 (**11.4%**) в группе NTX-BP и 2/111 (**1.8%**) в группе плацебо
- Средневзвешенное значение всех отоицательных результатов теста мочи в течение двух Стадий
  - 13.6% в группе NTX-BP и 2.5% в группе NTX-BP
- Общий эффект терапии
  - 11.1 (SE=+-2.5) процентных пунктов (Wald z-test statistic, 4.53; P<0.001). NNT = 9



NNT = number needed to treat

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ: ПЕРВИЧНЫЙ ПОКАЗАТЕЛЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Доп. анализ на подгруппе участников с 4 анализами мочи в 2 стадиях

- Стадия 1: “ответ” был у 15/52 (**28.8%)** в группе NTX-BP и 9/177 (**5.1%**) в группе плацебо
- Стадия 2: “ответ” был у 13/80 (**16.2%**) в группе NTX-BP и 1/75 (**1.3%**) в группе плацебо
- Общий эффект терапии
  - 18.7 (95% CI 11.6-25.8) процентных пунктов

Prespecified analysis (assumed equal weight for each stage)

- Стадия 1: “ответ” был у 18/109 (**16.5%)** в группе NTX-BP и 10/294 (**3.4%**) в группе плацебо
- Стадия 2: “ответ” был у 13/114 (**11.4%**) в группе NTX-BP и 2/111 (**1.8%**) в группе плацебо
- Общий эффект терапии
  - 11.4 (95% CI 6.5-16.2) процентных пунктов

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ: ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ

- 27 критериев (Doros method for repeated measures of the continuous outcome)

Table 2. Primary and Secondary Outcomes in the Intention-to-Treat Population.*

Outcome	Stage 1		Stage 2		Treatment Effect	
	Naltrexone–Bupropion (N=109)	Placebo (N=294)	Naltrexone–Bupropion (N=114)	Placebo (N=111)	Weighted Difference	95% CI
Primary outcome — no. of participants (%)†	18 (16.5)	10 (3.4)	13 (11.4)	2 (1.8)	11.1±2.5	—
Secondary outcomes						
Methamphetamine-negative urine samples — %‡	20.4±2.2	12.3±1.6	19.2±2.6	13.4±1.5	6.8±1.7	3.5 to 10.1
Change in methamphetamine craving according to visual analogue scale§	−30.0±3.2	−22.3±1.8	−31.8±3.2	−20.5±1.7	−9.7±2.1	−13.8 to −5.6
Change in score on PHQ-9 depression scale§	−4.8±0.7	−3.3±0.3	−4.4±0.6	−3.7±0.4	−1.1±0.4	−1.9 to −0.2
Change in score on Treatment Effectiveness Assessment§¶	6.5±1.5	2.2±1.0	6.2±1.5	2.5±1.1	4.0±0.9	2.3 to 5.7

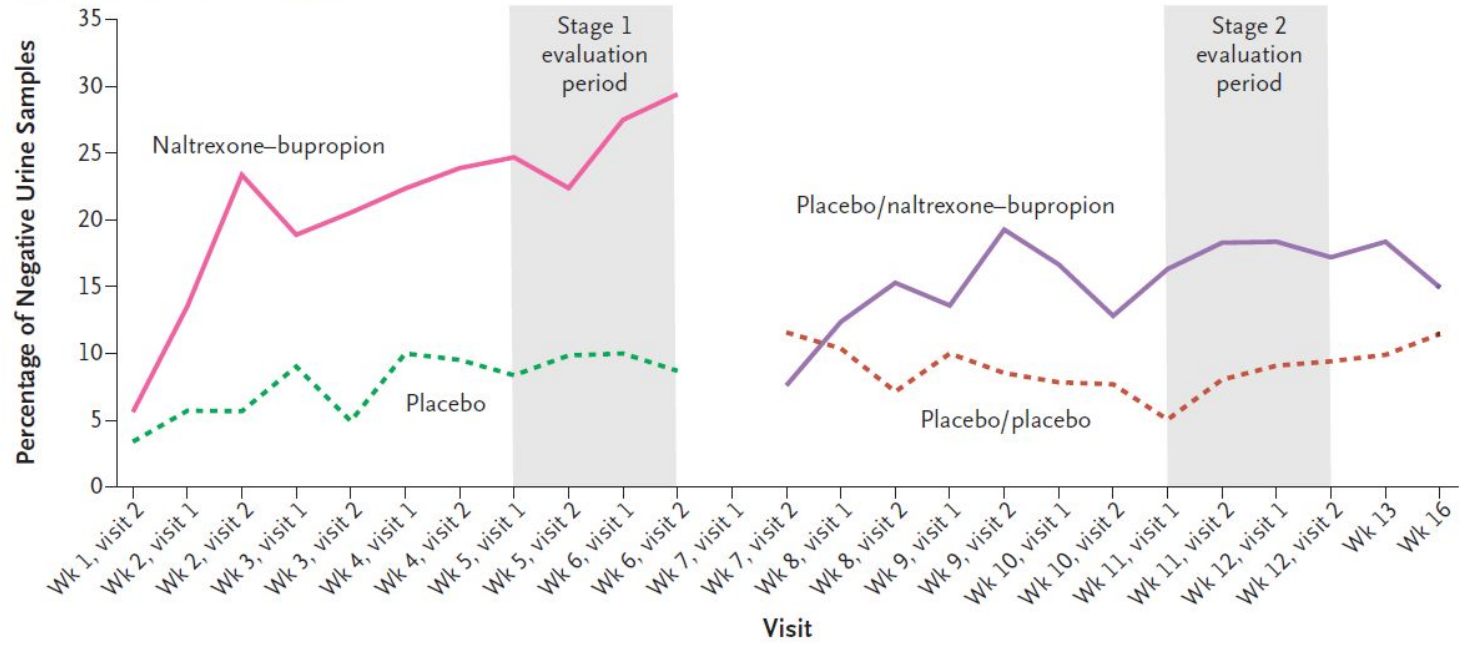
“No clinical conclusions can be drawn from secondary outcomes because CIs were not adjusted for multiple comparisons”

‡ The percentage of methamphetamine-negative urine samples per participant was calculated by dividing the number of methamphetamine negative urine samples obtained per stage by 12 (the number of expected samples per stage). The treatment effect is the between-group difference in the weighted average of negative urine samples, reported as percentage points —SE.

§ The changes in stage 1 reflect the change from baseline, and the changes in stage 2 reflect the change from the end of stage 1. The treatment effect is the between-group difference in the weighted average change in scores, reported as the difference in points —SE.

¶ Data were available for 306 participants in stage 1 (74 in the naltrexone–bupropion group and 232 in the placebo group) and for 196 in stage 2 (98 in the naltrexone–bupropion group and 98 in the placebo group).

ОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ ТЕСТЫ МОЧИ НА МЕТАМФЕТАМИН (ДИНАМИКА)



No. of Urine Samples Obtained at Each Visit	Stage 1											Stage 2												
Naltrexone–bupropion	89	96	77	90	73	85	67	81	67	80	68													
Placebo	265	280	229	266	223	260	210	239	203	240	207													
Placebo/naltrexone–bupropion												92	97	85	103	83	96	78	98	82	98	93	98	87
Placebo/placebo												95	106	84	100	82	102	91	99	87	99	85	101	96

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ: БЕЗОПАСНОСТЬ

- Сравнение частоты НЯ и СНЯ в каждой Стадии между группами (Fisher`s exact tests)

НЯ – нежелательное явление
СНЯ – серьезное нежелательное явление

РЕЗУЛЬТАТ: БЕЗОПАСНОСТЬ

- НЯ со стороны ЖКТ (тошнота, рвота, запор, боль в верхней части живота), тремор, беспокойство, гипергидроз и снижение аппетита
- СНЯ 3,6% в группе NTX-BP

ОГРАНИЧЕНИЯ

- Популяция
  - Диспропорция по полу
- Прием препарата
  - Субъективный метод оценки приверженности (нет подтверждения перорального приема препарата)

Доп. ковариаты - коморбидные расстройства, на тяжесть зависимости,употребление других ПАВ…

ПЛЮСЫ

- Дизайн
  - Проспективный («золотой стандарт» эксперимента) дизайн
  - Объективный показатель эффективности
- Период наблюдения
  - low attrition bias, т.е. между группами почти нет различий в частоте выбывания участников
- Прием препарата
  - Высокая приверженность

Плюсы м.б. связаны с «лабораторными условиями», не переносимые в клиническую практику