



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](mailto:mvetrova111@gmail.com)



1<sup>й</sup> Мед

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.  
Павлова Минздрава России

## **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!



**1<sup>й</sup> Мед**

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.  
Павлова Минздрава России

# 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



**When he sits before Temptation**

**...prescribe**

**Desoxyn**  
HYDROCHLORIDE  
(Methamphetamine Hydrochloride, Abbott)

**THE SYMPHETOMIMETIC AMINES HAVE BEEN** found of value when administered under the supervision of a physician, for the relief of the respiratory distress of asthma. The chief action of these drugs is the relaxation of the bronchial muscles, which is due to the direct effect of the drug on the smooth muscle of the bronchus. In addition to relaxing the bronchus, these drugs also produce a direct effect on the skeletal muscle and increase activity in such a way as to relieve the feeling of heaviness and tension which is often the result of a severe attack of asthma.

**SMALLER DOSE, LONGER EFFECT** IT IS CON- siderably proved that Desoxyn produces, without any ill-effects, a marked and prolonged effect on the bronchospasm of asthma. In addition, the smaller dose is followed with a smaller dose, the result of effect is more rapid, and the duration longer. Many reports have demonstrated that smaller doses have a marked effect on the bronchus of asthma. In its ordinary use, this is by no means a potent effect, but has been proved.

Desoxyn should not be relied upon to induce weight reduction but should be used only under the direction of a physician in conjunction with the prescription of a general hygienic regime and a normal diet.

**DETAILED STUDY EFFECTS - THE USE OF DESOXYN** should be adjusted in accordance with the requirements and response of the individual patient. When the desired effect of the drug is desired, an adequate dosage is an adequate program. Dosage should be administered on a regular basis, but before meals, to avoid nausea. The normal effect of the drug should not be desired, in those cases, Dosoxyn should be administered with meals or immediately after meals.

Caution: The initial dose should be 2 to 4 mg, but in three days, larger doses may be required to secure a response, and should be adjusted accordingly. They may be continued as long as the desired bronchus results are obtained, but no retention of effect. Individual and cases in doses of 10 mg are likely to produce unusual central stimulation. Stimulation is not recommended after 8 p.m. or at night, because of the possibility that the drug may interfere with sleep. If the patient is unable to sleep, the administration may be omitted in the morning. Stimulation is considered for the use of effective sedatives, such as barbiturates.

**OTHER INDICATIONS - DESOXYN IS** indicated for the treatment of the symptoms of nervousness and of mild depression, accompanied by hyperactivity, prolonged fatigue, and increased energy. It is generally indicated in the treatment of the symptoms of nervousness and depression, and in the treatment of the symptoms of nervousness and depression. It is generally indicated in the treatment of the symptoms of nervousness and depression, and in the treatment of the symptoms of nervousness and depression.

**CONTRAINDICATIONS - DESOXYN** should not be used in patients with known hypersensitivity to methamphetamine hydrochloride, or in patients with known hypersensitivity to methamphetamine hydrochloride, or in patients with known hypersensitivity to methamphetamine hydrochloride.

**DESOXYN PRECAUTIONS - DESOXYN** should be used with caution in patients with known hypersensitivity to methamphetamine hydrochloride, or in patients with known hypersensitivity to methamphetamine hydrochloride, or in patients with known hypersensitivity to methamphetamine hydrochloride.

**ADVERSE EFFECTS - ONSET OF EFFECT** WITH DESOXYN occurs in from 20 minutes to one hour. The duration of action of a single dose of 20 mg usually ranges from 4 to 12 hours, though in exceptional cases it may be longer. In doses of 10 to 12 mg, it is usually in more patients. By avoiding the dosage, excessive may usually be avoided. The dosage of 10 mg increases the effect of the drug. Usability of anesthetic effect is somewhat greater in normal than in depressed or unstable patients.

**BLOOD PRESSURE, PULSE RATE AND RESPIRATORY** rate should not be raised or lowered, unless under the direction of a physician.

**THE PARENTERAL ADMINISTRATION OF DESOXYN** Hydrochloride is suggested for patients with moderate to severe depression during depressive periods, particularly during periods of extreme depression. The use of Desoxyn is indicated in patients with moderate to severe depression and in patients with moderate to severe depression, particularly in patients with moderate to severe depression, particularly in patients with moderate to severe depression.

**TOLERANCE NOT DEVELOPED** UNDER THE DESOXYN is not likely to develop in the face of the fact that the duration of action of the drug is short, and that the effect of the drug is not cumulative. The duration of action of the drug is short, and that the effect of the drug is not cumulative. The duration of action of the drug is short, and that the effect of the drug is not cumulative.

# 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 Alcohol.
- 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 decolorized 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 pyrex 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/>

**H** How to Make Meth | With the "shake and bake" or "one pot" method of cooking meth, all you need is a handful of items from the drug store — including pseudoephedrine, which is found in common cold medicines.


**Pseudoephedrine**  $C_{10}H_{15}NO$  + **Common Household Ingredients** = **Methamphetamine**  $C_{10}H_{15}N$



Nasal Flow  
Found in cold tablets

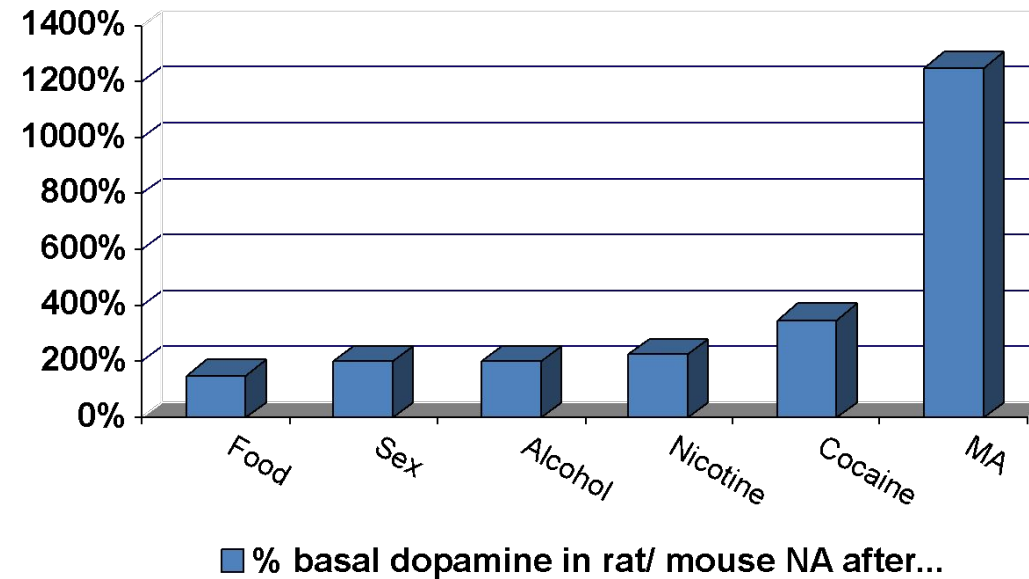
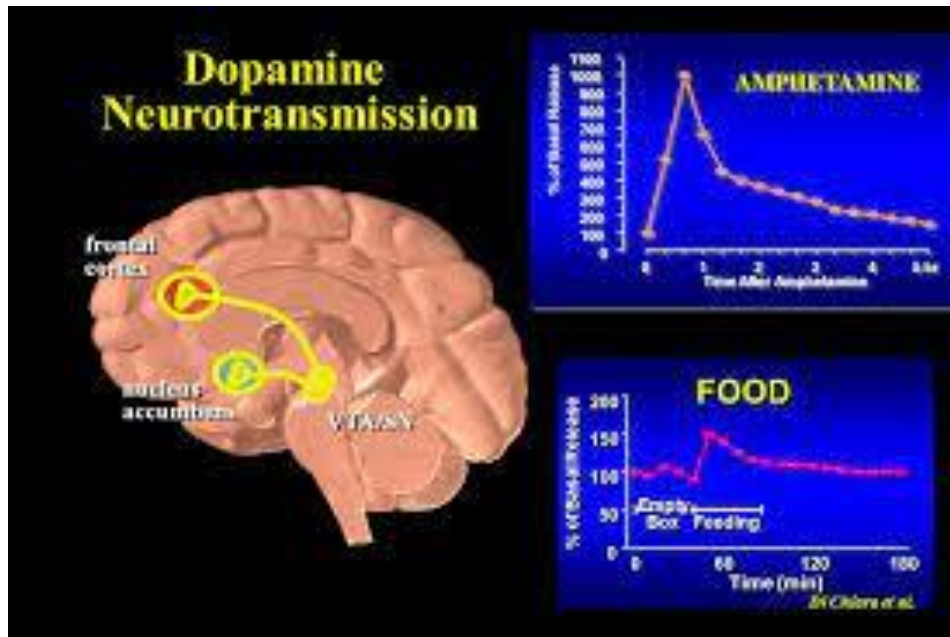


Ether - Found in engine starter fluid  
Ammonia Nitrate - Found in cold packs  
Lithium - Found in lithium batteries  
Water



Meth

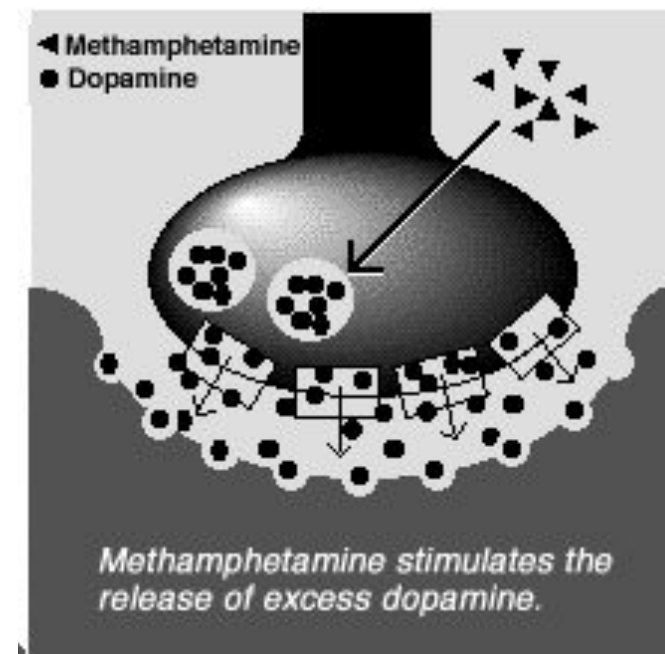
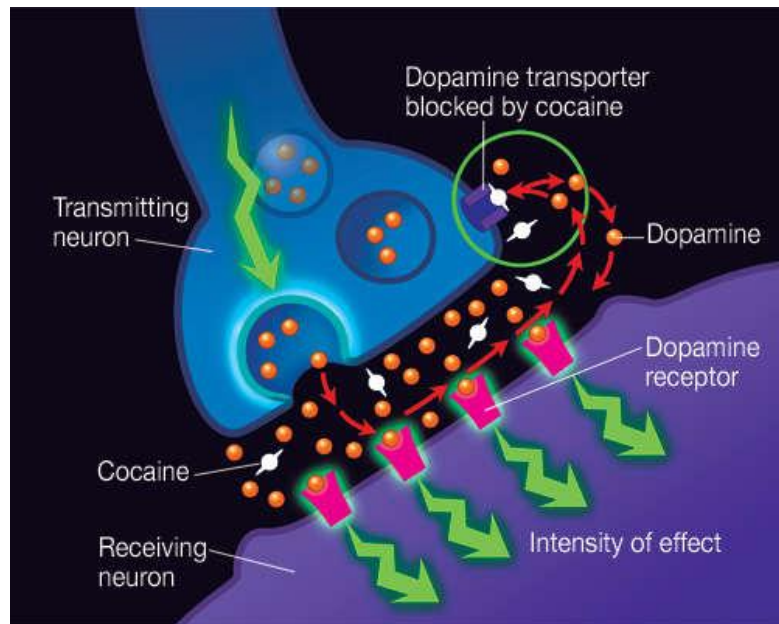
# ВЫБРОС ДОФАМИНА В ПРИЛЕЖАЩЕМ ЯДРЕ (NUCLEUS ACCUMBENS)



<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>



1<sup>й</sup> Мед

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.  
Павлова Минздрава России

# 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



1<sup>й</sup> Мед

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.  
Павлова Минздрава России

# 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-НТ2 и 5-НТ3, 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.



# Vupropion and Naltrexone in Methamphetamine Use Disorder

Докладчик: Марина Ветрова  
Н.С.



1<sup>й</sup> 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 налтрексона 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 bupropion

SPD - sequentially parallel design



1<sup>й</sup> Мед

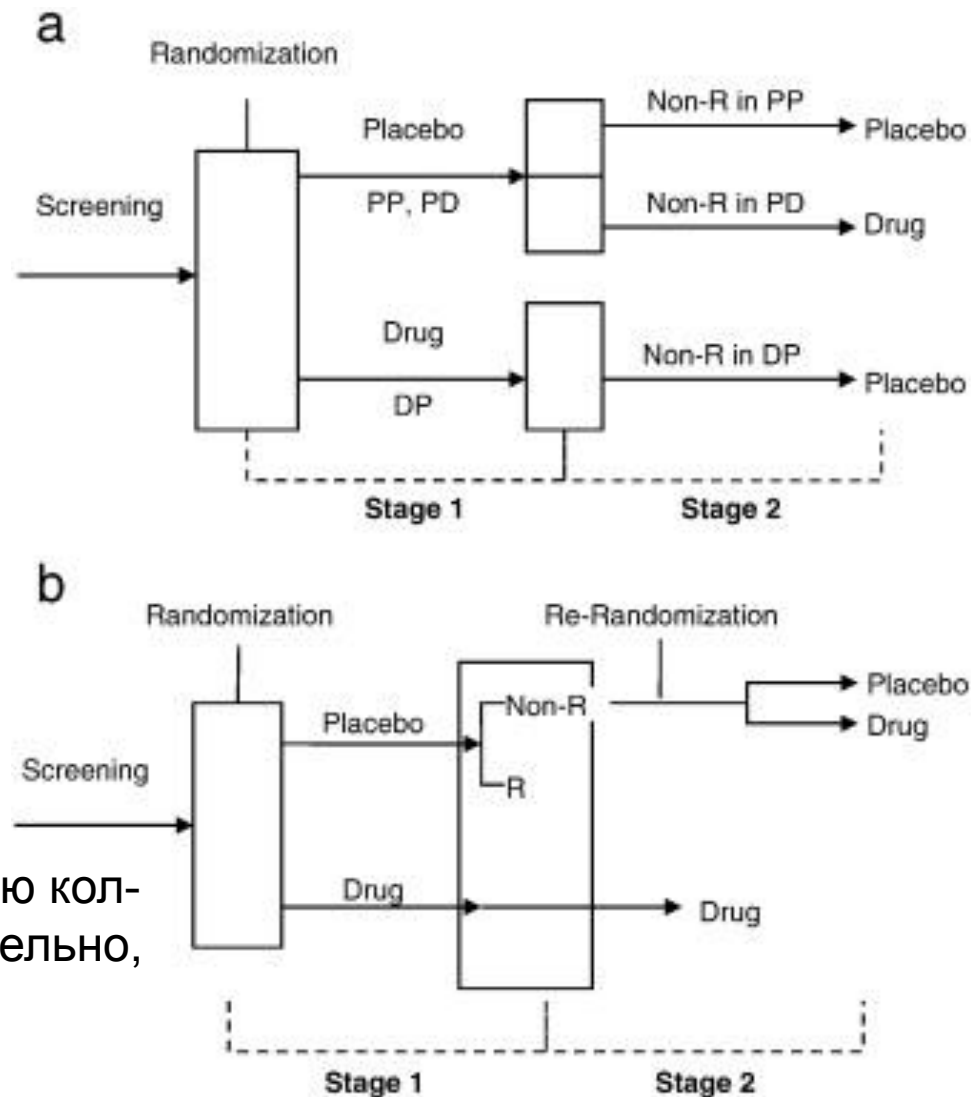
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.  
Павлова Минздрава России

# 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 кола 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
<p>Experimental: Active Medication Combination (AMC) injectable extended release naltrexone plus once daily oral extended-release bupropion tablets</p>	<p>Drug: Naltrexone: Vivitrol® Naltrexone: 380 mg vial, 4 intramuscular injections administered every 3 weeks            Other Name: Arm: Experimental - Active Medication Combination (AMC)</p> <p>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)</p>
<p>Placebo Comparator: Matched Placebo (PLB) injectable matching placebo plus once-daily oral placebo tablets</p>	<p>Drug: Placebo (PLB) Injectable Placebo: 4 intramuscular injections administered every 3 weeks            •Other Names: Injectable matching (to Naltrexone) placebo            •Arm: Placebo Comparator - matched Placebo (PLB)</p>

# 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 injectable naltrexone (XR-NTX) with intensive psychosocial therapy for amphetamine-dependent persons seeking treatment: a placebo controlled trial. *J Addict Med* 2017;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.



1<sup>й</sup> Мед

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.  
Павлова Минздрава России



# 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.



1<sup>й</sup> Мед

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.  
Павлова Минздрава России

## 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.



1<sup>й</sup> Мед

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.  
Павлова Минздрава России

# 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  $\leq$  30 days from consent;

Current or planned extended absence during study period (e.g., jail, surgery, pending legal action),



1<sup>й</sup> Мед

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.  
Павлова Минздрава России

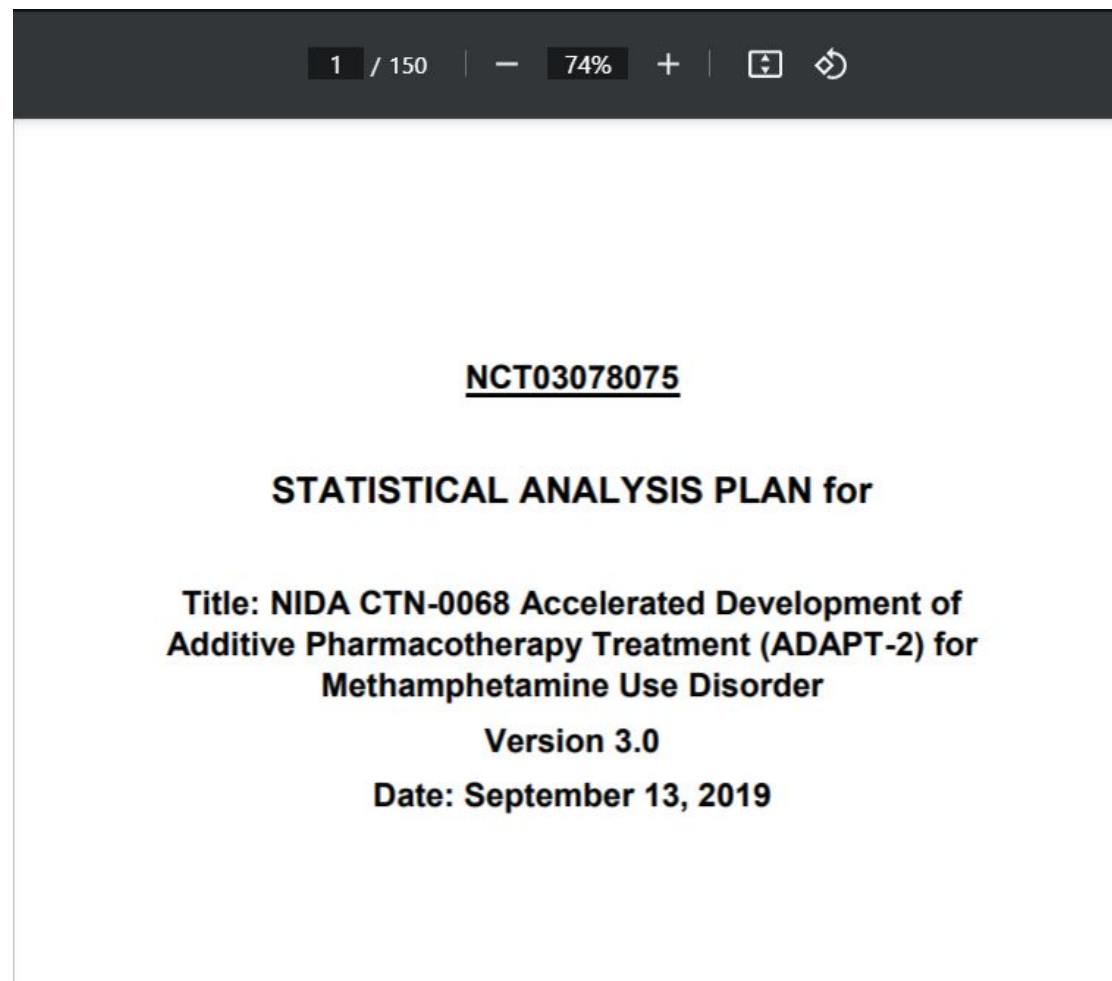
# ПРОЦЕДУРЫ

- 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: арр для формирования приверженности
- Фаза наблюдения (после завершения приема исследуемого препарата):  
Неделя 13 и Неделя 16
- Предусмотрена компенсация на визитах

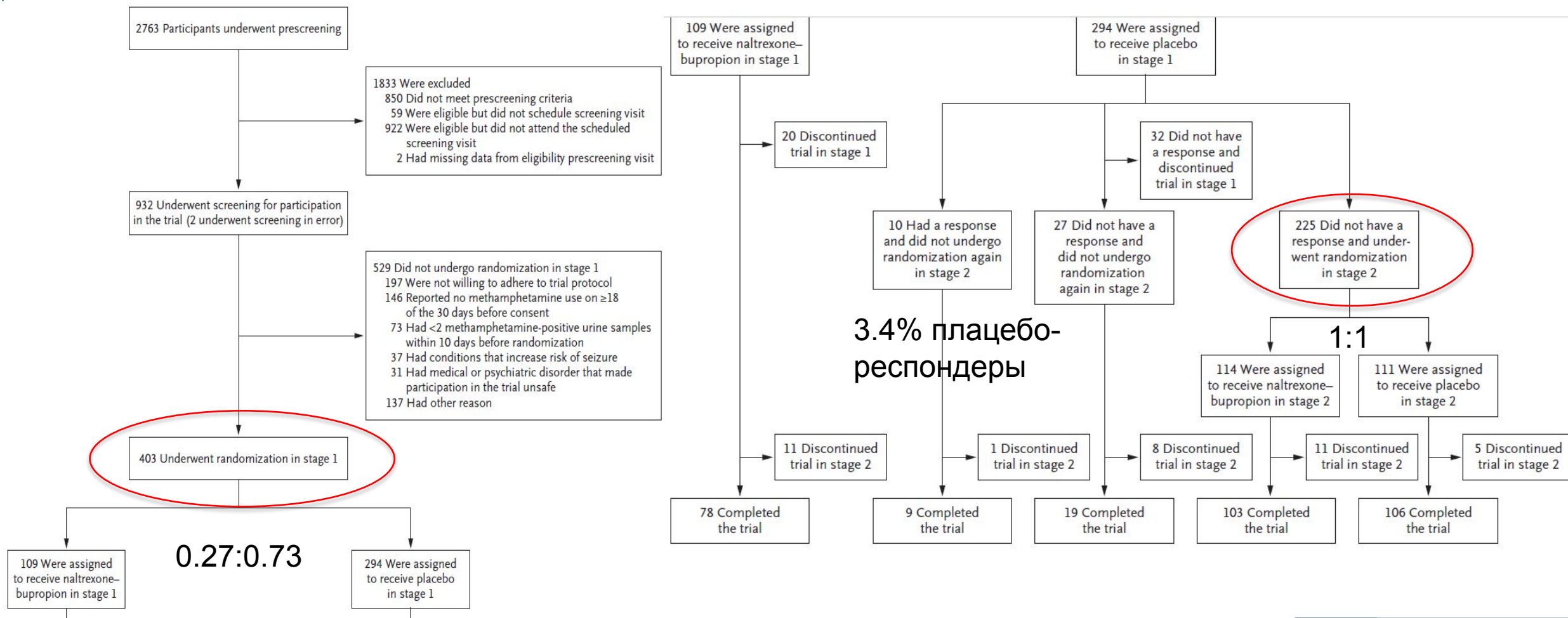
# РЕКРУТМЕНТ

- 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



# РЕЗУЛЬТАТЫ: ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ



1<sup>й</sup> Мед

ФГБОУ ВО ПСПБГМУ им.  
Павлова Минздрава России

# РЕЗУЛЬТАТЫ: ХАРАКТЕРИСТИКИ ВЫБОРКИ

Characteristic	All Participants Total† (N = 403)	Stage 1		Stage 2	
		Naltrexone- Bupropion (N = 109)	Placebo (N = 294)	Naltrexone- Bupropion (N = 114)	Placebo (N = 111)
<b>Demographic characteristics</b>					
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)
<b>Methamphetamine use</b>					
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
<b>Other characteristics</b>					
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.



1<sup>й</sup> Мед

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.  
Павлова Минздрава России



# 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-ВР 75.1% NTX-ВР (86.2% инъекции, 63.9% таблетки)
  - Плацебо: 83.5% (92.7% инъекции и 74.1% таблетки)
- Стадия 2
  - NTX-ВР 77.4% NTX-ВР (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 ( $H_0$ ): группы не будут отличаться по первичному показателю эффективности

Ошибка первого рода (type I error) – отвергнута верная  $H_0$  (принимаем альтернативную гипотезу)

$$\alpha = P(\text{Type I error}) = P(\text{Reject } H_0 \mid H_0 \text{ is true})$$

Ошибка второго рода (type II error) – не отвергаем неверную  $H_0$  (не принимаем альтернативную гипотезу)

$$\beta = P(\text{Type II error}) = P(\text{Do not Reject } H_0 \mid H_0 \text{ is false})$$

Two-sided test:  $H_0: \theta = \theta_0$  vs.  $H_1: \theta \neq \theta_0$ . One-sided test:  $H_0: \theta \leq \theta_0$  vs.  $H_1: \theta > \theta_0$

Power (вероятность, что тест корректно отвергнет неверную  $H_0$ ) =  $1 - \beta = P(\text{Reject } H_0 \mid H_0 \text{ is false})$

Хороший тест – маленькое  $\alpha$  и  $\beta$ , высокая мощность



1<sup>й</sup> Мед

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.  
Павлова Минздрава России

## 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)



1<sup>й</sup> Мед

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.  
Павлова Минздрава России

# 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:  $H_0: \theta = \theta_0$  vs.  $H_1: \theta \neq \theta_0$ . One-sided test:  $H_0: \theta \leq \theta_0$  vs.  $H_1: \theta > \theta_0$

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

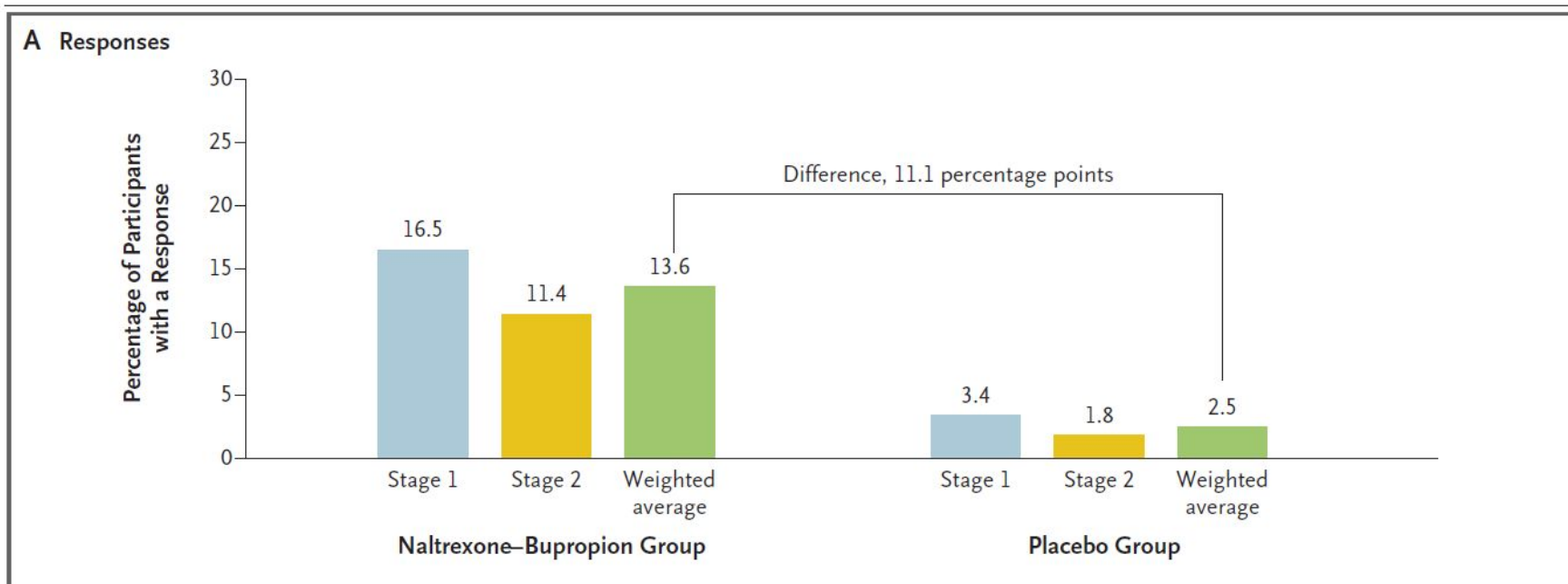
p2 - response in the NTX-BP group in stage 2

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 отрицательных 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



1<sup>й</sup> Мед

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.  
Павлова Минздрава России



# 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

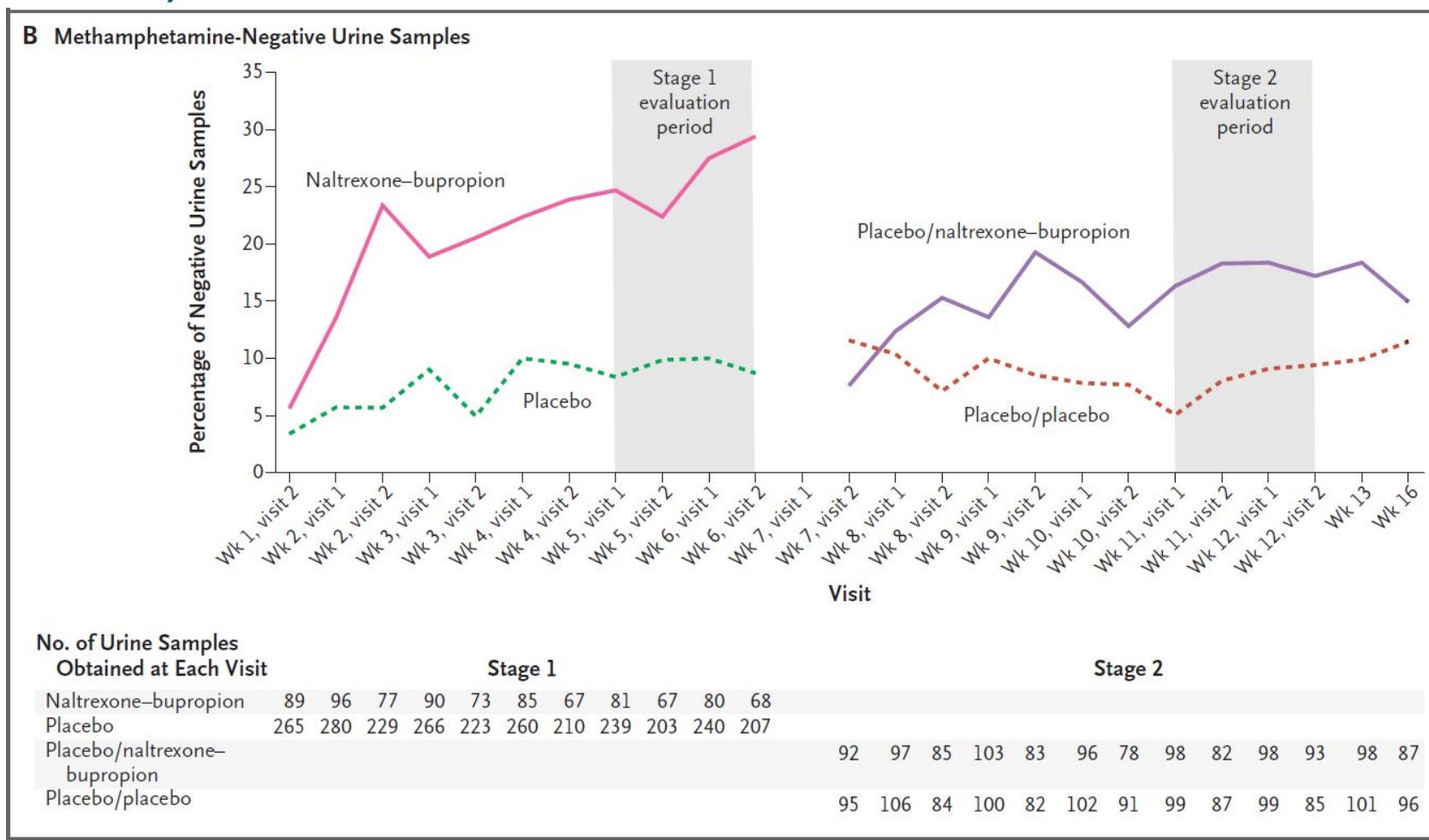
† The percentage of methamphetamine-negative urine samples per participant was calculated by dividing the number of methamphetamine negative urine samples obtained per stage by 12 (the number of expected samples per stage). The treatment effect is the between-group difference in the weighted average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

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

# ОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ ТЕСТЫ МОЧИ НА МЕТАМФЕТАМИН (ДИНАМИКА)



# СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ: БЕЗОПАСНОСТЬ

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

НЯ – нежелательное явление

СНЯ – серьезное нежелательное явление



1<sup>й</sup> Мед

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.  
Павлова Минздрава России

## 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-VP

# 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