

*В. И. Пикиреня, А. В. Копытов*

## **ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ МЕТАДОНОМ**

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»*

*В обзоре кратко приведены доказательства высокой успешности программы заместительной терапии метадонном (ЗТМ) как метода лечения синдрома зависимости от опиоидов. Показано, что наиболее важным критерием эффективности ЗТМ является время удержания в программе. Определены социально-демографические факторы, не поддающиеся коррекции, однако позволяющие лучше прогнозировать приверженность лечению среди пациентов. Продемонстрировано влияние организационной модели проведения ЗТМ на уровень удержания пациентов и лучший показатель удержания в низкопороговых программах. Авторы показали, что коморбидные состояния могут препятствовать попаданию таких пациентов в программу лечения и ухудшать прогноз, поэтому они требуют своевременного выявления и адекватного лечения. Большое внимание в обзоре уделено влиянию на эффективность проведения ЗТМ психологических и нейропсихологических факторов, показана их возможная вовлеченность в уровень удержания в программе и констатировано недостаточное количество крупных и качественных исследований по этой теме.*

**Ключевые слова:** заместительная терапия метадонном, синдром зависимости от опиоидов, эффективность заместительной терапии, организационные факторы, клинические факторы, психологические факторы.

***U. I. Pikirenia, A. V. Kopytau***

### **FACTORS, AFFECTING THE EFFICACY OF METHADONE MAINTENANCE THERAPY**

*In this review there provided evidence of high effectiveness of a methadone maintenance treatment (MMT) programme as a cure for an opioid abuse syndrome. It is shown that the most important efficacy criterion of MMT is a period of patients retention in the programme. There were defined socio demographic factors, that can't be improved, but allow the better compliance prediction among the patients. It is illustrated the influence of the MMT organisational model implementation on a patients' retention level and a better rate of their retention in low-threshold programmes. The authors indicated that the presence of comorbid disorders in patients might prevent them from including into the treatment programmes and deteriorate the prognosis, thus, they require an early recognition and an appropriate therapy. In the review the great attention is paid to influence of the psychological and neuropsychological factors on the MMT efficiency, it is also presented their possible involvement into the programme retention level, and it is reported about the lack of wide and qualitative studies on that subject.*

**Key words:** methadone maintenance therapy, opioid abuse syndrome, substitution therapy efficacy, institutional factors, clinical factors, psychological factors.

Употребление опиоидов и связанные с этим расстройства представляют собой серьезные проблемы для общества в целом и системы здравоохранения в частности. Так, оценочное число потребителей инъекционных наркотиков в Беларуси от 75000 до 82000 [1], среди которых подавляющая часть – это потребители опиоидов. Только на учете в наркологической службе состоит более 12000 наркопотребителей. Проблемы, развивающиеся при немедицинском употреблении опиоидов, связаны с большим спектром негативных последствий, таких как госпитализации наркопотребителей, коморбидность зависимости с другими психическими расстройствами, повышенная утрата трудоспособности и смертность, а также увеличение распространения ВИЧ-инфекции, инфекционных гепатитов, рост частоты криминальных нарушений [5].

По этим причинам, важным аспектом медицинской и социальной работы является эффективная помощь потребителям опиоидов по снижению рискованности их поведения и уменьшению вредных последствий. Одним из основных методов лечения опиоидной зависимости является опиоидная заместительная терапия. Этот метод лечения является наиболее распространенным в США и странах Западной Европы [36]. Самый распространенный вариант заместительной терапии – это заместительная терапия метадонном (ЗТМ).

**Цель** данного обзора литературы состоит в том, чтобы обобщить результаты опубликованных исследований и сделать выводы о накопленных знаниях в области влияния различных факторов на эффективность программы заместительной терапии метадонном.

### Материалы и методы

Произведен поиск по электронным базам данных: «PubMed», «The Cochrane Library», «Medline», «Research Gate», «PsycInfo», «Google scholar» с 1988 по 2017 года. Для идентификации соответствующих исследований использовалась комбинация ключевых слов: «заместительная терапия метадомом», «опиоидная заместительная терапия», «эффективность заместительной терапии», «удержание в заместительной терапии», «опиоидная заместительная терапия при коморбидных состояниях», «социальные факторы эффективности заместительной терапии метадомом», «психологические факторы заместительной терапии метадомом» на русском и английском языках.

Оценены результаты мета-анализов, обзоров литературы и крупных исследований исследований, по темам проведения заместительной терапии метадомом и возможности определения факторов и условий, влияющих на эффективность лечения. Самыми важными критериями по результатам, включенных исследований, были надежные сведения с возможностью определения направления влияния на удерживаемость пациентов в программе заместительной терапии метадомом и другие показатели эффективности, при их наличии. Субъектами в большинстве исследований были пациенты заместительной терапии метадомом, которых сравнивали с активными наркопотребителями, наркопотребителями, проходящими реабилитационные программы, ориентированные на полное воздержание от употребления психоактивных веществ и программы заместительной терапии другими препаратами из группы опиоидных агонистов.

### Результаты и обсуждение

Большое количество публикаций подтверждает, что использование заместительной терапии метадомом связано с повышением удерживаемости пациентов в лечении, снижением употребления ими уличных опиоидов, снижением тяги к употреблению психоактивных веществ, а также улучшением их социального функционирования [9, 29]. Хорошо задокументировано и снижение частоты употребления других наркотиков среди пациентов заместительной терапии метадомом [4, 33]. Кроме того, значительная часть исследований показывает взаимосвязь между удержанием пациентов в программе заместительной терапии и различными другими положительными жизненными изменениями, напрямую не связанными с употреблением опиоидов [28, 33]. Существенным явлением, которое может указывать на необходимость максимального удержания в программах ЗТМ, является не только снижение смертности у пациентов ЗТМ по сравнению с потребителями уличных наркотиков, но и рост смертности в случаях исключения или раннего отказа от ЗТМ [12, 25]. Таким образом, низкая удерживаемость потребителей инъекционных наркотиков (ПИН) в программах заместительной терапии требует выявления людей с повышенным риском ухода от лечения. Изучение факторов, оказывающих влияние на удержание в программе может способствовать лучшим результатам лечения и социальной адаптации наркопотребителей.

Проведенные исследования показали, что с длительностью пребывания в программе ЗТМ ассоциировано множество демографических и индивидуальных особенностей пациентов [2, 3, 7]. Например, выявлена негативная

связь вероятности удержания в программе ЗТМ и таких характеристик как мужской пол, принадлежность к этническому меньшинству, неженатый статус и отсутствие работы [8, 16, 32, 41]. В то же время есть и демографические характеристики, связанные с лучшим удержанием в программах заместительной терапии метадомом. К таким характеристикам относятся, возраст старше 30 лет, совместная семейная жизнь, высокий уровень образования, женский пол [35], а также в одном исследовании указывалась религиозность [35, 49]. В программах заместительной терапии лучше удерживаются пациенты, не только более возрастные пациенты, но и пациенты, имеющие более длительную историю употребления психоактивных веществ. Вероятно, это связано с тем, что при длительном употреблении негативные эффекты зависимости более выражены и участники программы ЗТМ в большей степени дорожат происходящими позитивными изменениями [43]. Важным фактором, улучшающим эффективность заместительной терапии метадомом, является, кроме наличия супруга(-ги), поддержка и понимание лечения со стороны семьи, т. к. семья и близкие люди всегда являются значимым ресурсом для стабилизации и закрепления позитивных изменений в жизни человека. На удерживаемость пациентов в ЗТМ и эффективность лечения положительно влияет наличие трудоустроенности. Это, вероятно, связано с удержанием в программе не только по причине более стабильной жизни трудоустроенного человека, но и потому, что существуют платные программы заместительной терапии, которые сложно оплатить безработному человеку. Считаем важным отметить, что на эффективность заместительной терапии метадомом положительно влияют и такие факторы как «мягкая» наркополитика и понимание со стороны силовых ведомств важности работы ЗТ [18, 34, 49].

Существуют, также организационные и медицинские факторы, оказывающие влияние на успешность проводимой заместительной терапии метадомом. Одним из наиболее важных таких факторов является дозировка метадона. В различных исследованиях показано, что для эффективного лечения пациентов и удержания их в программе дозировка метадона должна удовлетворять следующим критериям: полностью снимать синдром отмены, блокировать тягу к опиоидам, стабильно выдаваться и не подвергаться сильным колебаниям за короткие промежутки времени [26, 31, 38]. К организационным факторам относятся расположение пунктов заместительной терапии, расстояние до них и удобство проезда, имеет значение отношение персонала пункта, а также соответствие предоставляемых дополнительных услуг потребностям клиентов [11, 27]. Имеет значение и то, на какой результат направлен центр оказания услуг заместительной терапии: на удержание или полный отказ от психоактивных веществ. В последних частота досрочного прекращения лечения оказывается выше [10, 14]. В то же время отсутствие профессиональной помощи при сопутствующем употреблении психоактивных веществ (особенно бензодиазепинов и кокаина) может приводить к увеличению риска передозировок и несоблюдения режима приема препарата [47]. К медицинским или клиническим факторам, влияющим на вероятность длительного удержания и эффективность лечения в программах заместительной терапии относятся сопутствующие психические расстройства, которые с высокой частотой (до 10 раз чаще

чем в общей популяции) выявляются у людей с синдромом зависимости от опиоидов [6]. Наиболее частыми сопутствующими расстройствами являются расстройства настроения, расстройства тревожного спектра и расстройства личности [20], нарушения сна [37]. Так, по данным некоторых исследователей доля расстройств личности среди клиентов программ заместительной терапии метадонном приближается к 80 % [45]. В то же время, если пациент страдает психическим расстройством, то он с меньшей вероятностью попадет в программу заместительной терапии [13, 44]. Большинство исследований приходят к выводу, что наличие сопутствующих психических расстройств увеличивает вероятность раннего выхода и ухудшает результаты заместительной терапии метадонном [13, 19]. Однако, есть и данные противоречащие таким выводам [6]. В любом случае, авторы исследований сходятся во мнении, что для улучшения результатов заместительной терапии коморбидные психические состояния должны вовремя выявляться и эффективно лечиться.

Кроме медицинских и организационных факторов значительный вклад в исход и течение терапии могут вносить психологические особенности пациентов. Важность и наличие влияния психологических особенностей пациентов заместительной терапии на приверженность и успешность лечения понятна на интуитивном уровне, однако, к сожалению, высокодостоверных данных по влиянию тех или иных психологических факторов не много. Вероятно, это связано со сложностями в стандартизации и проведении таких исследований. В то же время есть ряд исследований, на которые можно опереться, предполагая влияние психологических и нейропсихологических факторов на успешность лечения опиоидной зависимости в целом и заместительной опиоидной терапии в частности.

Так, исследования (P. Rapeli, 2011) показывают, что у пациентов на заместительной терапии метадонном могут страдать такие нейропсихологические характеристики как рабочая память и время отклика на стимулы [40]. В то же время, сами авторы отмечают, что результаты их исследований могут подвергаться критике по причине невысокой надежности результатов и возможным влиянием предыдущего употребления наркотиков, а не опиоидной заместительной терапии. Такое мнение подтверждено другими исследованиями, где, хотя у испытуемых и были найдены нарушения когнитивных функций при исследовании тестами Векслера, Струпа, Бентона и др., однако не было найдено различий в группах героиновых абстинентов и клиентов заместительной терапии метадонном [39]. Среди исследований есть данные, что у пациентов заместительной терапии метадонном снижен уровень когнитивной гибкости, навыки планирования и принятия решений, при этом выраженность нарушений находилась в значимой связи с коморбидным злоупотреблением алкоголем и неоднократными передозировками в анамнезе [15]. Вместе с тем, есть исследование (E. Rotheram-Fuller, 2004), которое не находило отличий в когнитивном функционировании у групп однодневных героиновых абстинентов, клиентов ЗТМ с временем лечения 1 год и контрольной группы [42]. Вероятно, противоречивость результатов может быть связана со значительными разбежками в группах пациентов в условиях различных кабинетов. Можно предположить, что в условиях сервисов с высоким порогом доступа к лечению уровень функционирования

клиентов будет выше, т. к. им нужно обладать определенными характеристиками для возможности участия в них, а в низкопороговых, соответственно, ниже. На успешность нахождения в программе заместительной терапии и/или абстиненции может значительно влиять такая характеристика как контроль над импульсивным поведением, особенно это может быть заметно в программах с высоким порогом доступа, ориентированных на полную трезвость пациентов, т. к. в таких пунктах за употребление неразрешенных психоактивных веществ могут исключать из программы. Исследования показывают, что эта способность может быть снижена у пациентов с коморбидными пограничными расстройствами и расстройствами личности [22]. Также есть исследования, в которых проводилось сравнение групп пациентов ЗТМ (успешных и неуспешных при стандартном подходе в лечении) и исследовании их психологического состояния с помощью опросника SCL-90, где было выявлено, что у пациентов, которые плохо отвечали на терапию, была повышена шкала психотизма и обсессивно-компульсивная шкала [23]. Ряд исследователей отмечают важность субъективной переносимости побочных эффектов, возникающих при длительном приеме метадона. К таким побочным эффектам относятся повышенная потливость, сонливость, гиперпролактинемия, дисбаланс других половых гормонов и связанные с этим нарушения менструального цикла и эректильная дисфункция. Наиболее частым побочным эффектом, который тяжело поддается коррекции и может являться причиной неудовлетворительной оценки качества жизни и, соответственно, низкой удовлетворенности ЗТМ, является сексуальная дисфункция [24, 46, 48].

Еще одной группой факторов, условно относимых к психологическим и которые могут оказывать влияние на эффективность проведения ЗТМ является «комплаентность» во взаимодействии пациента и персонала, оказывающего помощь. К этим факторам можно отнести непосредственную готовность пациента быть участником заместительной терапии метадонном и следовать назначениям и рекомендациям [17], вовлеченность пациента в терапевтический процесс, когда пациент чувствует себя субъектом, активно влияющим на порядок и содержание лечебно-реабилитационных мероприятий. Важной составляющей успешности лечения является взаимопонимание персонала и пациента [21]. И, ожидаемо, на приверженность лечению влияет удовлетворенность пациента лечением и качеством своей жизни [30].

### **Выводы**

1. Существует ряд факторов (пол, возраст, семейное положение и т. п.), на которые мы не можем оказать влияние, но которые можно учитывать, прогнозируя приверженность пациентов лечению;
2. Организационная модель проведения заместительной терапии оказывает значительное влияние на уровень удержания пациентов в программе ЗТМ. Более высокие показатели у низкопороговых программ.
3. Коморбидные состояния могут отягощать течение зависимости и ухудшать прогноз терапии, поэтому требуют своевременного выявления и адекватного лечения.
4. На эффективность проведения ЗТМ значительное влияние могут оказывать психологические и нейропсихологические факторы, однако их влияние требует дополнительных исследований.

## Литература

1. Винницкая, А. Г., Разводовский Ю. Е., Лелевич В. В. Оценка численности инъекционных потребителей наркотиков в Беларуси с использованием метода повторного захвата // Вопросы наркологии. – 2011. – № 5. С. 46–50.
2. Abramsohn, Y. [et al.]. Sense of Coherence as a Stable Predictor for Methadone Maintenance Treatment (MMT) Outcome // Journal of Psychoactive Drugs. – 2009. – № 3(41). – P. 249–253.
3. Alterman, A. I. Prediction of 7 months methadone maintenance treatment response by four measures of antisociality / A. I. Alterman [et al.] // Drug and Alcohol Dependence. – 1998. – № 3 (49). – P. 217–223.
4. Amato, L. An overview of cochrane systematic reviews of pharmacological and psychosocial treatment of opioid dependence / L. Amato [et al.]. – Geneva, 2005.
5. Amsterdam, J. van [et al.]. European rating of drug harms // Journal of Psychopharmacology. – 2015. – № 6(26). – P. 1–6.
6. Astals, M. [et al.]. Impact of co-occurring psychiatric disorders on retention in a methadone maintenance program: An 18-month follow-up study // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2009. – № 11(6). – P. 2822–2832.
7. Avants, S. K., Margolin A., Mckee S. A path analysis of cognitive, affective, and behavioral predictors of treatment response in a methadone maintenance program // Journal of substance abuse. – 2000. – № 3(11). – P. 215–30.
8. Ball, J. C. [et al.]. Reducing the Risk of AIDS Through Methadone Maintenance Treatment // Journal of Health and Social Behavior. – 1988. – № 3 (29). – P. 214.
9. Ball, J. C., Ross A. The Effectiveness of Methadone Maintenance Treatment / J. C. Ball, A. Ross, New York. – NY: Springer New York, 1991.
10. Bao, Y.-P. [et al.]. A meta-analysis of retention in methadone maintenance by dose and dosing strategy // The American journal of drug and alcohol abuse. – 2009. – № 1(35). – P. 28–33.
11. Beardsley, K. [et al.]. Distance traveled to outpatient drug treatment and client retention // Journal of substance abuse treatment. – 2003. – № 4(25). – P. 279–85.
12. Coplehorn, J. R. [et al.]. Retention in methadone maintenance and heroin addicts' risk of death // Addiction (Abingdon, England). – 1994. – № 2(89). – P. 203–9.
13. Craig, R. J., Olson R. E. Predicting Methadone Maintenance Treatment Outcomes Using the Addiction Severity Index and the MMPPI-2 Content Scales (Negative Treatment Indicators and Cynism Scales) // The American Journal of Drug and Alcohol Abuse. – 2004. – № 4(30). – P. 823–839.
14. D'Ippoliti, D. [et al.]. Retention in treatment of heroin users in Italy: The role of treatment type and of methadone maintenance dosage // Drug and Alcohol Dependence. – 1998. – № 2(52). – P. 167–171.
15. Darke, S. [et al.]. Cognitive impairment among methadone maintenance patients // Addiction (Abingdon, England). – 2000. – № 5(95). – P. 687–95.
16. Deck, D., Carlson M. J. Retention in publicly funded methadone maintenance treatment in two western states // The Journal of Behavioral Health Services & Research. – 2005. – № 1(32). – P. 43–60.
17. DiClemente, C. C. [et al.]. Psychotherapy and motivational enhancement // Recent developments in alcoholism: an official publication of the American Medical Society on Alcoholism, the Research Society on Alcoholism, and the National Council on Alcoholism. – 2003. – № 16. – P. 115–32.
18. Du, C., Liu, Y. J., Xiong, X. Y., Cheng, Y. H., Lu, H. Y., Liu G. W. Qualitative study of associated factors for compliance to methadone maintenance treatment in Beijing // Chinese Journal of Drug Dependence. – 2009. – № 18. – P. 413–419.
19. Fan, C.-Y. [et al.]. Prevalence of psychiatric disorders among heroin users who received methadone maintenance therapy in Taiwan // The American Journal on Addictions. – 2014. – № 3(23). – P. 249–256.
20. Fernández, Miranda J. [et al.]. Influence of psychiatric disorders in the effectiveness of a long-term methadone maintenance treatment // Actas espanolas de psiquiatria. – № 4 (29). – P. 228–32.
21. Fletcher, B. W., Battjes R. J. Introduction to the special issue: treatment process in DATOS // Drug and alcohol dependence. – 1999. – № 2(57). – P. 81–7.
22. Fouladi, S. [et al.]. Evaluation of Emotional Self-Awareness and Impulse Control in Drug-Dependent Individuals With and Without Borderline Personality Characteristics Undergoing Methadone Maintenance Treatment (MMT) // International Journal of High Risk Behaviors and Addiction. – 2016. – № 1(6).
23. Gerra, G. [et al.]. Long-term methadone maintenance effectiveness: psychosocial and pharmacological variables // Journal of substance abuse treatment. – 2003. – № 1(25). – P. 1–8.
24. Gerra, G. [et al.]. Sexual Dysfunction in Men Receiving Methadone Maintenance Treatment: Clinical History and Psychological Correlates // European Addiction Research. – 2015. – № 3(22). – P. 163–175.
25. Gibson, A. [et al.]. Exposure to opioid maintenance treatment reduces long-term mortality // Addiction (Abingdon, England). – 2008. – № 3 (103). – P. 462–8.
26. Graziani, M., Nisticò R. Gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of methadone substitution therapy // Frontiers in pharmacology. – 2015. – № 6. – P. 122.
27. Greenfield, L. [et al.]. Patient retention in mobile and fixed-site methadone maintenance treatment // Drug and alcohol dependence. – 1996. – № 2 (42). – P. 125–31.
28. Hartel, D. M., Schoenbaum E. E. Methadone treatment protects against HIV infection: two decades of experience in the Bronx, New York City // Public health reports (Washington, D. C.: 1974). – 1998. – Suppl. 113. – P. 107–15.
29. Huang, A. Quality of life assessment of opioid substance abusers on methadone maintenance therapy (MMT) in University Malaya Medical Centre // ASEAN Journal. – 2009. – № 10. – P. 1–11.
30. Joe, G. W., Simpson D. D., Hubbard R. L. Treatment predictors of tenure in methadone maintenance // Journal of Substance Abuse. – 1991. – № 1(3). – C. 73–84.
31. Magura, S., Rosenblum A. Leaving methadone treatment: lessons learned, lessons forgotten, lessons ignored // The Mount Sinai journal of medicine, New York. – 2001. – № 1(68). – C. 62–74.
32. Mancino, M. [et al.]. Predictors of Attrition from a National Sample of Methadone Maintenance Patients // The American Journal of Drug and Alcohol Abuse. – 2010. – № 3 (36). – C. 155–160.
33. Marsch, L. A. The efficacy of methadone maintenance interventions in reducing illicit opiate use, HIV risk behavior and criminality: a meta-analysis // Addiction. – 1998. – № 93. – C. 515–532.
34. Meng, J., Burris S. The role of the Chinese police in methadone maintenance therapy: A literature review // International Journal of Drug Policy. – 2013. – № 6 (24). – C. e25–e34.
35. Naji, L. [et al.]. A Prospective Study to Investigate Predictors of Relapse among Patients with Opioid Use Disorder Treated with Methadone // Substance abuse: research and treatment. – 2016. – № 10. – C. 9–18.
36. Parrino, M. W. The Renaissance of Methadone Treatment in America // Journal of Maintenance in the Addictions. – 2002. – № 1–2(2). – C. 5–17.
37. Peles, E., Schreiber S., Adelson M. Variables associated with perceived sleep disorders in methadone maintenance treatment (MMT) patients // Drug and Alcohol Dependence. – 2006. – № 2 (82). – C. 103–110.
38. Peles, E., Schreiber S., Adelson M. Trends in substance abuse and infectious disease over 20 years in a large methadone maintenance treatment (MMT) clinic in Israel // Substance abuse: official publication of the Association for Medical Education and Research in Substance Abuse. – 2014. – № 4. – C. 37–41.
39. Prosser, J. [et al.]. Neuropsychological functioning in opiate-dependent subjects receiving and following methadone maintenance treatment // Drug and alcohol dependence. – 2006. – № 3 (84). – C. 240–7.
40. Rapeli, P. [et al.]. Cognitive functioning in opioid-dependent patients treated with buprenorphine, methadone, and other psychoactive medications: stability and correlates // BMC Clinical Pharmacology. – 2011. – № 1 (11). – C. 13.

41. *Rio M. Del, Mino A., Perneger T. V.* Predictors of patient retention in a newly established methadone maintenance treatment programme // *Addiction*. – 1997. – № 10 (92). – С. 1353–1360.

42. *Rotheram-Fuller, E.* [et al.]. Impaired performance in a test of decision-making by opiate-dependent tobacco smokers // *Drug and Alcohol Dependence*. – 2004. – № 1 (73). – С. 79–86.

43. *Sarasvita, R.* [et al.]. Predictive factors for treatment retention in methadone programs in Indonesia // *Journal of substance abuse treatment*. – 2012. – № 3 (42). – С. 239–46.

44. *Saxon, A. J.* [et al.]. Pre-treatment characteristics, program philosophy and level of ancillary services as predictors of methadone maintenance treatment outcome // *Addiction (Abingdon, England)*. – 1996. – № 8 (91). – С. 1197–209.

45. *Teplin, D.* [et al.]. A psychometric study of the prevalence of DSM-IV personality disorders among office-based methadone

maintenance patients // *The American journal of drug and alcohol abuse*. – 2004. – № 3 (30). – С. 515–524.

46. *Trajanovska, A. S.* [et al.]. Sexual dysfunction as a side effect of hyperprolactinemia in methadone maintenance therapy // *Medical archives (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina)*. – 2013. – № 1 (67). – С. 48–50.

47. *Ward, J.* [et al.]. The effectiveness and safety of methadone maintenance // *Addiction*. – 1996. – № 11 (91). – С. 1727–1729.

48. *Yee, A.* [et al.]. The Prevalence of Sexual Dysfunction among Male Patients on Methadone and Buprenorphine Treatments: A Meta-Analysis Study // *The Journal of Sexual Medicine*. – 2014. – № 1 (11). – С. 22–32.

49. *Zhou, K., Zhuang G.* Retention in methadone maintenance treatment in mainland China, 2004–2012: A literature review // *Addictive Behaviors*. – 2014. – № 1 (39). – С. 22–29.

*Поступила 08.09.2017 г.*