



Buprenorfin

rozbor kritických otázek





Buprenorfin

rozbor kritických otázek

Autoři/ Annette Verster, Ernst Bunning
Překlad/ David Fuchs s.r.o.
Editor českého vydání/ MUDr. Viktor Mravčík

© Quest for Duality BV, 2005

© Vydal/ Úřad vlády České republiky, 2007
1. vydání v jazyce českém

ISBN 978-80-87041-11-6

Buprenorfin – rozbor kritických otázek

Český překlad této publikace je vydáván se souhlasem vydavatele původního anglického vydání a plnou zodpovědnost za něj nese editor.

Publikace byla původně vydána pod titulem Buprenorphine – critical questions examined.

Kontakt na vydavatele anglického vydání:

Euro-Methwork
Quest for Quality BV
Vijzelstraat 77
1017 HG Amsterdam
Nizozemí

Tel.: +31 20 3303 449
E-mail: methwork@q4q.nl
Web: www.euromethwork.org

SHRnutí	8
Jak číst tuto brožuru	9
ÚVOD	14
Proč tato brožura o buprenorfinu?	15
Metodika	15
Úhel pohledu	16
Zkreslení?	16
Členění brožury	17
Poděkování	17
1 VŠEOBECNÝ PŘEHLED MEDICÍNSKÉ LÉČBY ZÁVISLOSTI NA OPIOIDECH	18
1/1 Závislost na opioidech	19
1/2 Co je to substituční léčba?	20
1/3 BUPRENORFIN	23
2 ZKOUMÁNÍ KRITICKÝCH OTÁZEK	26
2/1 Klinické otázky	27
2/2 Jiné než klinické otázky	32
2/3 Perspektivy uživatelů	37
ZÁVĚRY	40
POUŽITÁ LITERATURA	42
PŘÍLOHA 1: DOPORUČENÁ LITERATURA A INTERNETOVÉ STRÁNKY	46
Doporučená literatura	47
Užitečné internetové stránky	47
PŘÍLOHA 2: SEZNAM OSLOVENÝCH ODBORNÍKŮ	48

SHRNUTÍ

Během posledních třiceti let se metadon stal nejpoužívanějším lékem při léčbě závislosti na opioidech. Rozsáhlé vědecké důkazy svědčí o tom, že metadon, pokud je vhodně předepisován, významně pomáhá zlepšit zdraví a sociální situaci lidí se závislostí na opioidech. Buprenorfin byl zaveden před deseti lety a v léčbě závislosti na opioidech si rychle získal popularitu.

I když důkazy a klinické zkušenosti jsou v případě buprenorfinu mnohem menší než u metadonu, dosavadní výzkum směřuje k závěru, že buprenorfin je účinným lékem v léčbě závislosti na opioidech, třebaže není efektivnější než metadon v adekvátních dávkách.

Dosud přetrvává mnoho mýtů a pověr o různých lécích používaných při léčbě závislosti na opioidech. To platí také o buprenorfinu. Některé z těchto mýtů vycházejí z nedostatku dostupných důkazů, jiné pramení z nedostatečných informací nebo nevhodného použití léku pacientem anebo poskytovatelem léčby. Vedle mý-

tů a pověr ovšem existují také kritické otázky založené na faktech, kterými je třeba se zabývat.

Společnost Euro-Methwork je přesvědčena o důležitosti poskytování přesných informací na základě nejnovějších vědeckých důkazů a klinických zkušeností, a tím napomáhat informovanému rozhodování o tom, který lék pro kterého pacienta použít.

Cílem této zvláštní publikace je zabývat se kritickými připomínkami k buprenorfinu, jeho zavádění, účinnosti, bezpečnosti a zejména nákladům.

Tato brožura může být chápána jako kombinace krátkého přehledu vědeckých důkazů a zkušeností z klinické praxe o substituční léčbě buprenorfinem. Shromáždili jsme převládající názory a pohledy na buprenorfin neformální cestou prostřednictvím elektronické ankety, které se zúčastnila řada odborníků z této oblasti, a zabývali se jimi s ohledem na dostupné důkazy.

Jak číst tuto brožuru

Tato brožura může být chápána jako kombinace krátkého přehledu vědeckých důkazů a zkušeností z klinické praxe o substituční léčbě buprenorfinem. Je rozdělena do dvou hlavních částí. Po krátkém úvodu jsou v části 1 shrnuty nejnovější poznatky o buprenorfinu a substituční léčbě obecně. Část 2 se zabývá různými kritickými postřehy o buprenorfinu, které odborníci v oboru zmiňovali.

V úvodu je krátce vysvětleno poslání Euro-Methwork a jsou zde uvedeny důvody, proč bylo důležité napsat o buprenorfinu brožuru. Abychom podchytili všechny významné aspekty buprenorfinu, požádali jsme odborníky Euro-Methwork, aby vyjádřili své hlavní názory a náhledy na buprenorfin. Jejich poznámky vytvořily strukturu této brožury.

V části 1 se zabýváme závislostí na opioidech a řešíme otázky typu: Co je to závislost? Co je to substituční léčba? Kolik lidí celosvětově je závislých a jak jsou léčeni?

Buprenorfin je částečný agonista s vysokou afinitou k opioidním mí receptorům a antagonist kapp receptorů. Byl vyvinut v 70. letech 20. století a nejprve zaregistrován jako analgetikum Temgesic® (nizkodávkový lék). Sublingvální tableta Subutex® (dostupná také ve vyšší dávce) vznikla v 90. letech 20. století a poprvé byla zaregistrována pro léčbu závislosti na opioidech ve Francii v roce 1995. Nedávno byla uvedena na trh nejprve v USA a také v Austrálii v červnu 2005 tableta s názvem Suboxone®, kombinující buprenorfin a antagonistu naloxon¹.

1 V ČR se předpokládá uvedení Suboxonu® na trh v r. 2007 (pozn. editora českého vydání).

V dokumentu uvádíme shrnutí vědeckých důkazů: roste množství důkazů o účinnosti buprenorfinu jako užitečného léku při léčbě závislosti na opioidech, i když k zaplnění určitých mezer ve znalostech je třeba ještě dalšího výzkumu.

V části 2 jsou rozebírány kritické otázky, které zazněly při průzkumu mezi odborníky v této oblasti. Tato část je rozdělena do tří kapitol: kapitola 2.1 se zabývá klinickými otázkami, kapitola 2.2 jinými než klinickými otázkami a kapitola 2.3 některými perspektivami pacientů.

I když není naším záměrem podávat klinické pokyny, zabýváme se přesto otázkami souvisejícími se správnou klinickou praxí, a to v kapitole 2.1. Například se objevila otázka, zda zahájení léčby buprenorfinem je náročnější než nasazení metadonu. Tak tomu bude v situacích, kdy je nasazen buprenorfin a ošetřující personál má jen malé zkušenosti nebo nemá žádné. Skutečnost, že léčba je zahajována, jakmile se dostaví první abstinční příznaky (to může být 6 až 12 hodin po poslední dávce heroínu a 24 až 48 hodin po poslední dávce metadonu), může v léčebném procesu vyvolat určité napětí. Jestliže je buprenorfin podán příliš brzy, mohou nastat takzvané náhlé abstinční příznaky (precipitated withdrawal). Může být nezbytné zajistit pro poskytovatele léčby školení, aby fázi zahájení léčby zvládli efektivně. Pokud jsou lékaři i pacienti dobře informováni o tom, co mohou očekávat, lze problémy minimalizovat.

Buprenorfin je lék určený k sublingvální aplikaci. Jeho rozpuštění trvá určitou dobu, takže je třeba více času personálu, je-li nezbytné **podávání pod dohledem**. Důležitou vlastností buprenorfinu je to, že může být podáván obden nebo dokonce jen třikrát týdně. To je výhodné, protože pacienti mohou docházet méně často, a přesto i nadále berou lék pod dohledem.

V dokumentu se zabýváme otázkou, zda pacienti **převádět z metadonu na buprenorfin**. Jestliže je změna příliš náhlá, může způsobit problémy. Nejlepší je snížit dávky pacientům až na 40 mg metadonu za den a následně počkat 24

až 48 hodin, než začnou abstinční příznaky. Je však třeba jasně říci, že nejsou žádné klinické důvody pro změnu medikace z metadonu na buprenorfin u pacientů, kteří jsou stabilizováni a metadon dobře snášejí. Lze k ní přistoupit pouze na dobrovolné bázi a pacienti by měli mít možnost návratu k původnímu léku.

Když byl buprenorfin poprvé zaveden, mělo se za to, že se jedná o lék pro **detoxifikaci**. Údaje z výzkumu i klinické zkušenosti prokázaly, že buprenorfin skutečně lze použít v procesu detoxifikace, avšak že může velmi dobře hrát významnou roli také v udržovací léčbě. Někdy jsou důvodem k nasazení buprenorfinu jen na krátkodobou léčbu náklady na lék spíše než jeho farmakologické vlastnosti.

Protože má charakter částečného agonisty, buprenorfin zřejmě méně způsobuje respirační deprese než úplní agonisté jako heroin a metadon. Přestože tento **bezpečnostní profil** je velkou výhodou, platí to pouze tehdy, jestliže buprenorfin není užíván v kombinaci s alkoholem a/nebo benzodiazepiny, protože to by mohlo vést – stejně jako v případě kteréhokoli opioidního agonisty – k předávkování.

Závěrečné odstavce kapitoly věnované klinickým otázkám rozebírají možnosti **zneužívání buprenorfinu**. Existují důkazy, že buprenorfin, který je donesen domů nebo zakoupen na černém trhu, je někdy aplikován injekčně, což může vyvolat euforii. Může být nebezpečný, zvláště pokud je injekčně aplikován použitými jehlami a stříkačkami anebo kombinován s dalšími drogami, především alkoholem anebo benzodiazepiny. V Německu podle všeho někteří pacienti drcené tablety šňupají. Ke zjištění potenciálních negativních důsledků nesprávného užívání buprenorfinu je třeba dalšího výzkumu.

Kapitola 2.2 řeší jiné než klinické otázky. Zabývá se **optimálními podmínkami** pro léčbu závislosti na opioidech: pacienti by měli cítit, že jsou vítáni, že je bereme takové, jací jsou, měli by být informováni o výhodách a nevýhodách léčby a měli by se cítit zapojeni do léčby. Personál by

měl být profesionální, dobře vyškolený a měl by svou práci dělat s neodsuzujícím přístupem. To jsou obecné zásady jakékoli léčby, a proto se vztahují také na léčbu buprenorfinem. Jelikož buprenorfin je relativně nový lék, bude možná nezbytné další školení personálu.

Zvláštní odstavce je věnován otázce, zda buprenorfin může být použit v prostředích orientovaných na minimalizaci rizik. Ačkoli léčba buprenorfinem jako substitučním lékem pomáhá snižovat rizika spojená s užíváním drog, a je tedy významným nástrojem harm reduction, nemusí se jednat o typ léku vyhovující těm pacientům, kteří nejsou ochotni přestat s užíváním heroínu úplně. Takoví pacienti mohou žít lépe na metadonu.

Při léčbě osob se závislostí na opioidech je velice důležitá úloha **primární péče** a praktických lékařů. To, zda se do ní mohou zapojit, se v jednotlivých zemích liší a závisí to na uspořádání systému zdravotní péče. Je mnoho důvodů, proč by zapojení měli – od terapeutických (větší flexibilita, holistický přístup, sociální kontext, menší stigmatizace atd.) až po logistické (normalizace léčby drogové závislosti, lze léčit více lidí). Avšak pro úspěšné zapojení praktických lékařů do léčby pacientů se závislostí na opioidech buprenorfinem je důležité poskytnout praktickým lékařům dostatečnou podporu, abychom přešli potenciálním problémům (únik na černý trh, stres, nadměrná pracovní zátěž atd.).

Jak jsme uvedli výše, někdy je při rozhodování o tom, zda buprenorfin nasadit a na jak dlouho, zásadním faktorem **cena**. Studie nákladů a přínosů vesměs ukazují, že zajištění léčby heroínové závislosti je mnohem efektivnější než neposkytnutí léčby nebo než trestněprávní intervence. Buprenorfin se tedy vyplatí. Avšak ve většině zemí je metadon mnohem levnější než buprenorfin. V západních zemích tvoří největší část rozpočtu personální náklady, což znamená, že volba metadonu nebo buprenorfinu má jen minimální dopad na celkové náklady léčby. V tranzitních ekonomikách a rozvojových zemích, které disponují menšími zdroji, jsou náklady na personál re-

lativně nízké a náklady na léky tvoří relativně velkou část rozpočtu. V takových podmínkách se rozdíl v ceně metadonu a buprenorfinu stává velmi významným faktorem. Je důležité, aby poskytovatelé služeb a pacienti měli možnost svobodné volby, když se rozhodují, který lék bude nejlepší, a Euro-Methwork zastává názor, že cena buprenorfinu by v podmínkách s menšími zdroji měla být snížena.

Poslední odstavce druhé části jsou věnovány úloze **farmaceutického průmyslu**. V případě buprenorfinu jsou farmaceutické společnosti na tomto poli významným hráčem: financovaly výzkum, přispěly na náklady školení, sponzorovaly konference. Také tato brožura byla napsána za finanční podpory farmaceutického průmyslu, jmenovitě společnosti Schering-Plough International. Tvrdí se, že existuje určité riziko, že sponzoři budou ovlivňovat politiku organizací. Uvádíme příklad, kdy Spojené státy americké jako největší samostatný dárců v nedávné době vyvíjely tlak na UNODC, aby ze všech oficiálních dokumentů odstranil zmínky o harm reduction. Domníváme se, že je možné spolupracovat s farmaceutickým průmyslem, jestliže jsou dohodnuta jasná pravidla, která zabezpečí, že nedojde k žádnému ovlivňování obsahu kromě očekávaní dobré kvality finálního produktu.

Kapitola 2.3 zkoumá buprenorfin z **pohledu pacienta**. Je nesmírně důležité, aby do vývoje, zavádění a hodnocení drogových politik a postupů byli zapojeni uživatelé drog. Koneckonců, v sázce jsou právě jejich životy a uživatelé drog mají zkušenosti „zevnitř“, které mohou být odlišné od zkušeností poskytovatelů služeb a tvůrců politik.

Při zavádění nového léku jsou lidé se závislostí na opioidech **zvědaví** a zároveň **mají obavy**. Jsou zvědaví, protože to může být lék, který jim bude sloužit lépe než ten, který užívali dosud. Ale zároveň mají obavy, že budou nuceni vzdát se něčeho, co dobře znají a s čím se sžili (v tomto případě metadon), a vstoupit do neznáma. Pro pacienty je důležitým faktorem skutečnost, že mnoho lidí uvádí, že po buprenorfinu mají „čistou hlavu“. Někteří pacienti jsou tímto účinkem

příjemně překvapení, zatímco pro jiné je to velmi nežádoucí účinek, kdy staré konflikty a emoce najednou vystoupí mnohem více do popředí.

Pro pacienty, kteří jsou po nějakou dobu na substituční léčbě a kteří si dokázali uspořádat svůj život, by mohl být přínosem **pružnější systém aplikace léku**. Někdy (místní) předpisy neumožňují odnášení dávek domů. V takovém případě může to, že buprenorfin lze brát obden, zajistit pacientům větší pružnost.

V poslední kapitole formulujeme své **závěry**: buprenorfin je důležitým lékem v léčbě závislosti na opioidech. V posledním desetiletí byla provedena celá řada studií a celkový závěr je ten, že existují solidní vědecké důkazy a narůstající klinické zkušenosti svědčící o účinnosti buprenorfinu jako užitečného doplňkového léku při léčbě závislosti na opioidech. Buprenorfin se ukázal jako bezpečný lék, efektivní při udržování pacientů v léčbě a prevenci užívání nelegálních opiátů, i když ne efektivnější než metadon.

Třebaže toto tvrzení není podloženo objektivními důkazy, pacienti i lékaři uvádějí, že abstinční příznaky se mohou rychleji vyřešit u buprenorfinu než u metadonu. Jestliže by bylo možné snížit cenu buprenorfinu, zvláště v podmínkách s menšími zdroji, byl by to velký krok k vytvoření situace, kdy se pacienti a poskytovatelé léčby mohou mezi léky svobodně rozhodnout. To je základním předpokladem pro efektivní řešení škod způsobovaných drogami.

Doufáme, že tato brožura pomůže naší síti, která zahrnuje poskytovatele služeb, uživatele služeb a jejich rodiny a přátele, vědecké pracovníky a tvůrce politik, při informovaném rozhodování o tom, který lék pacientovi v konkrétním čase a situaci nejvíce prospěje.

ÚVOD

Proč tato brožura o buprenorfinu?

Euro-*Methwork* je fórum pro ty, kdo aktivně působí na poli léčby závislosti na opioidech v evropském regionu. Do této sítě jsou zapojeni praktičtí, vědecktí pracovníci, tvůrci politik, ale také uživatelé heroinu, jejich přátelé a rodiny. Během posledních přibližně deseti let Euro-*Methwork* zaměřil své úsilí na zlepšení dostupnosti a kvality substituční léčby závislosti na opioidech v Evropě. Od vzniku této sítě a souvisejících aktivit jsme se zaměřili hlavně na metadon jako substituční lék, především proto, že až do nedávné doby to byl jediný lék používaný pro tyto účely². V posledních letech jsou schvalovány pro léčbu závislosti na opioidech další léky, jako například buprenorfin, morfin sulfát a kodeinové přípravky, s více či méně kladnými výsledky. Přestože metadon je i nadále celosvětově nejpopulárnějším lékem nasazovaným při léčbě závislosti na opioidech, množí se zkušenosti a důkazy o úspěšném použití buprenorfinu.

Existuje několik důvodů, proč jsme se rozhodli tuto brožuru o buprenorfinu napsat. Za prvé jsme cítili, že vzhledem k rostoucí prevalenci substituční léčby buprenorfinem naše dřívější publikace možná postrádají konkrétní informace o této formě léčby. Za druhé jsme se rozhodli, že po množství práce věnované metadonu je třeba rozšířit naše vlastní znalosti této problematiky. V tomto ohledu lze proto brožuru považovat za dodatek k publikacím *European Methadone Guidelines* (Verster, 2000) a *Training Manual* (Verster, 2003). Třetím a nejzávažnějším důvodem pro tuto zvláštní publikaci je to, že jsme se do slechli a dočetli o kritických poznámkách ohledně buprenorfinu, jeho zavádění, účinnosti, bezpečnosti a zejména nákladech. Rozhodli jsme se, že se chceme zaměřit na tyto kritické otázky, abychom je prozkoumali a rozebrali.

Metodika

Postupovali jsme kombinací několika metod. Po shromáždění relevantní mezinárodní literatury jsme prostudovali vědecké důkazy a informace o klinické praxi. Zároveň jsme zorganizovali neoficiální elektronickou anketu s řadou odborníků z oblasti a požádali jsme je o názory a postřehy k buprenorfinu. Otázku jsme formulovali takto: „Jaké výhrady máte k buprenorfinu anebo o jakých výhradách jste slyšeli od kolegů, klientů a tvůrců politik?“

Anketa proběhla ve dvou etapách. V první jsme kontaktovali 33 osob s různým profesním zaměřením (odborníci z lékařské oblasti, vědci, tvůrci politik a uživatelé) a z různých zemí, včetně západní a východní Evropy, Austrálie a Spojených států amerických. Účastníci ankety byli vybíráni na základě dostupnosti jako odborníci ze sítě Euro-*Methwork*, kteří se podíleli na zpracování dřívějších publikací (Verster, 2000, 2003a, 2003b). Oslovení odborníci byli jak ze zemí, kde buprenorfin už byl zaregistrován a přijat, tak i ze zemí, kde není k dispozici. Důvodem pro tento

2 V devadesátých letech 20. století Euro-*Methwork* vytvořil síť osob a center zapojených do metadonové léčby opiátové závislosti a zřídil své internetové stránky s kontaktním místem pomoci při metadonové léčbě (Methadone Assistance Point (MAP)). MAP obsahuje adresy a údaje západoevropských odborníků a center předepisujících metadon pro léčbu opiátové závislosti. V roce 2000 byl MAP aktualizován a rozšířen o středoevropské a východoevropské země. Ve stejném roce vyšla publikace *European Methadone Guidelines*; nejprve v angličtině, francouzštině, němčině a španělštině. Dосud byla přeložena také do ruštiny, řečtiny, italštiny, slovinštiny a slovenštiny. V roce 2003 byly publikovány dva dokumenty s poněkud širším zaměřením na substituční léčbu obecně: školicí příručka *Key Aspects of Substitution Treatment for Opiate Dependence* a zvláštní publikace *Information for Policy Makers on the Effectiveness of Substitution Treatment* na stejné téma, určená pro tvůrce politik. Tyto dvě publikace vyšly také ve čtyřech oficiálních jazycích Evropské unie a následně byly přeloženy do polštiny, ruštiny a češtiny. Vedle těchto publikací byla vytvořena virtuální klinika a připojena k našim internetovým stránkám.

postup byla snaha získat spektrum připomínek, které se týkají klinické praxe i případného odporu vůči zavádění tohoto léku. V této první etapě anketu odpovědělo celkem 23 z 33 osob, buďto e-mailem nebo telefonicky. V tomto vzorku byli převážně zastoupeni respondenti, kteří měli s preskripcí buprenorfinu jen omezené zkušenosti nebo neměli žádné. Jejich připomínky a zpětnou vazbu jsme shromáždili, analyzovali a zařadili do několika tematických okruhů. Výsledky této první anketu byly prezentovány na mezinárodní konferenci a na základě zpětné vazby získané při této příležitosti bylo rozhodnuto zorganizovat druhou anketu. Oslovili jsme

malou skupinu praktiků s rozsáhlými zkušenostmi v preskripci buprenorfinu, aby se s námi podělili o kritické připomínky z klinické perspektivy. Tématy shromážděnými během obou anket jsme se pak zabývali odděleně a řešili jsme je z pohledu nejnovějších vědeckých důkazů. Vedle toho jsme se zúčastnili dvou školicích seminářů pro klinické pracovníky, kde široké spektrum mezinárodních odborníků prezentovalo nejnovější vědecké důkazy o buprenorfinu. Vypracovali jsme první koncept dokumentu a zoslovili ho několika odborníkům, jejichž připomínky byly zahrnuty do druhého konceptu.

Úhel pohledu

Činnost Euro-Methwork se řídí řadou principů. Z pohledu veřejného zdraví je substituční léčba považována za nezbytnou součást péče o uživatele drog. Uživatelům drog by měla být dostupná a přístupná kvalitní medicínská léčba, která by měla být poskytována na základě nejnovějších vědeckých důkazů. Substituční léčba by měla být snadno dostupná a personál by měl mít k uživatelům drog neodsuzující přístup. Ačkoli koneč-

ným cílem by mohlo být zastavit užívání drog úplně, léčba drogové závislosti by se měla nejprve zaměřit na zlepšení tělesného, duševního a sociálního zdraví uživatelů drog a jejich rodin.

Pro zajištění kvalitní léčby považujeme za důležité zahrnout do jednotlivých etap plánování a hodnocení léčby také pohled pacienta.

Zkreslení?

Obsahu této brožury mohl být ovlivněn dvěma způsoby. Za prvé, kritické otázky rozebírané v části 2 určili vybraní odborníci z naší sítě. Nelze vyloučit, že kdybychom bývali kontaktovali jiné osoby, byli bychom řešili jiné otázky. Jak je uvedeno výše, anketu jsme opakovali, protože se jevílo jako nezbytné získat širší odezvu od lidí, kteří mají s buprenorfinem větší zkušenosti.

Za druhé mohlo dojít ke zkreslení z toho důvodu, že tento projekt financoval Schering-Plough International, New Jersey, farmaceutická společnost, která dodává buprenorfin na trh v Evropě a Asii. Spolupráce s farmaceutickými společnostmi a přijímání finanční podpory od nich přináší zajímavé dilema. Na jedné straně můžeme argumentovat tím, že je nemožné zůstat objek-

tivní, jestliže autor přijme od farmaceutického průmyslu peníze, ve smyslu přísloví *cuius panem edo, illius carmina edo*, tedy „koho chleba jíš, toho piseň zpívej“. Na druhé straně můžeme říci, že – pokud jsou jasné a transparentní dohody – je možné zůstat objektivní. Ačkoli přijímáme to, že může existovat riziko nepříjemného ovlivňování farmaceutickým průmyslem, podporujeme myšlenku spolupráce s ním, ovšem za předpokladu, že existují jasná pravidla. Pokud by to bylo jen na vládách, univerzitách a nevládních neziskových organizacích, bylo by na výzkum kteréhokoli léku obecně, a zvláště buprenorfinu, jen velmi málo prostředků, protože cílová skupina, tj. uživatelé drog, nemá silnou lobby. S finanční podporou společností, jako je Schering-Plough, proběhla řada výzkumných projektů, které nám nyní

umožňují zkoumat, zda buprenorfin funguje, v jakých dávkách, u kterých pacientů, v jakých situacích atd. Máme za to, že pokud by takový výzkum nebyl prováděn nezávisle a neprobíhal podle pravidel vědecké práce, vědecká veřejnost by jeho výsledky nikdy nepřijala a peníze by přišly vniveč.

Naše předchozí publikace vznikly za finanční podpory Evropské komise, ale v určité míře také s finanční podporou menších národních farmaceutických společností. Vždy jsme dbali na to,

aby naše práce po obsahové stránce zůstala nezávislá a vycházela z dostupných vědeckých důkazů a klinické praxe. V případě současného projektu a přípravy této brožury můžeme konstatovat, že společnost Schering-Plough nám poskytla dostatečný prostor k vypracování brožury tak, jak jsme to sami považovali za nejlepší. Brožura byla společnosti prezentována až v závěrečné fázi a v žádné etapě její přípravy nedošlo ze strany společnosti k nějaké kontrole nebo ovlivňování.

Členění brožury

Tato brožura může být chápána jako kombinace krátkého přehledu vědeckých důkazů a zkušeností z klinické praxe o substituční léčbě buprenorfinem a zvažování různých pro a proti nebo zkoumání kritických otázek. Kniha je proto rozdělena do dvou částí:

- Část 1 obsahuje krátké shrnutí podávající zevrubný popis léčby buprenorfinem v rámci udržovací nebo detoxifikační terapie při léčbě opioíkové závislosti. Po úvodu o užívání opioidů a epidemiologii závislosti na opioidech je podán krátký popis substituční léčby obecně, přehled jejich záměrů a cílů a také důkazů o její účinnosti. Třetí odstavec se zabývá konkrétně buprenorfinem. Po celkovém popisu

následuje farmakologický profil, klinická praxe, důkazy a některá porovnání s metadonem.

- Část 2 se zabývá různými kritickými otázkami, které od odborníků na tuto oblast během ankety zazněly. Tato témata zahrnují nejružnější klinické záležitosti (nasazení léku, abstinence, dávkování, podávání, zneužívání apod.) i otázky jiné než klinické (náklady, politiky, úloha farmaceutického průmyslu a bezpečnost). Tuto část uzavírají některé subjektivní postřehy z pohledu uživatele.
- Přílohy obsahují informace o relevantní a doporučené literatuře, včetně pokynů pro klinickou praxi, dále odkazy na internetové stránky a také seznam oslovených odborníků.

Poděkování

Rádi bychom poděkovali všem, kdo pomohli při vzniku této brožury. Za prvé všem odborníkům uvedeným v příloze 2, kteří věnovali svůj čas tomu, aby s námi o věcech diskutovali. Především bychom chtěli poděkovat několika našim klíčovým informačním zdrojům, díky nimž jsme získali přednášky a dokumenty, které v té době ještě nebyly publikovány a které nám pomohly získat přehled vědeckých důkazů a klinické praxe v léčbě buprenorfinem. Zvláštní poděkování si zaslouží Bill Nelles z londýnské Alliance za to, že nás seznámil s konkrétními otázkami z pohledu

uživatele a Gabrielle Fischer, Chris Ford, Robert Haemmig, Nicholas Lintzeris, Hans Guenter Meyer-Thomson, Edo Polidori a Alex Wodak, kteří nám svými připomínkami a odezvou pomohli revidovat první koncept této brožury. Konečně bychom rádi vyjádřili svůj dík společnosti Schering-Plough International za poskytnutí finančních prostředků, které nám umožnily tuto brožuru napsat.



VŠEOBECNÝ PŘEHLED MEDICÍNSKÉ LÉČBY
ZÁVISLOSTI NA OPIOIDECH

Tato část podává celkový přehled substituční léčby závislosti na opioidech. První kapitola je úvodem k tématu užívání opioidů a epidemiologie závislosti na opioidech. Druhá kapitola popisuje medicínskou léčbu závislosti na opioidech

obecně, její záměry a cíle. Třetí kapitola se zaměřuje konkrétně na buprenorfin; po celkovém popisu následuje jeho farmakologický profil, klinická praxe a vědecké důkazy, se zvláštním zaměřením na srovnání s metadonem.

1/1

Závislost na opioidech

Závislost na opioidech je nemoc, která je obtížně zvládnutelná z důvodu nutkavého užívání drog a bažení po droze, což vede k vyhledávání drog a opakovanému užívání, a to i přes závažné negativní zdravotní a sociální důsledky. Závislost na opioidech (většinou heroinu) je komplikovaný stav, který má své metabolické i psychologické komponenty a – částečně z důvodu nelegálnosti drogy – je v současné době spojen s vysokou úmrtností a vysokým rizikem úmrtí.

Závislost na opioidech je problém, který dnes existuje ve většině zemí. Užívání heroinu se rozšířilo v Severní Americe v 60. letech 20. století a v Evropě od 70. let 20. století. V Evropě došlo k první epidemii v 60. letech na západě, poté následoval v 80. letech jih a dnes má rostoucí populace osob závislých na opiátech také většina zemí střední a východní Evropy, Společenství nezávislých států (SNS) a Ruska. Navíc se podle všeho užívání opiátů a opiátová závislost šíří v dalších regionech s tradičně nižší prevalencí, včetně (jihovýchodní) Asie, Číny, Jižní a Střední Ameriky, a dokonce i v Africe. Zprávy Úřadu pro drogy a kriminalitu Organizace spojených národů (United Nations Office on Drugs and Crime, UNODC) a Světové zdravotnické organizace (WHO) ukázaly, že dochází ke globálnímu nárůstu v produkci, transportu a spotřebě opioidů, převážně heroinu. Celosvětová produkce heroinu se od roku 1985 více než zdvojnásobila nebo dokonce ztrojnásobila. Důkazy z národních průzkumů a ostatních zdrojů dat naznačují, že prevalence užívání heroinu v obecné populaci je relativně nízká. Odhaduje se, že na celém světě užívá

opioidy asi 13,5 milionu lidí³, z toho 9,2 milionu heroin. V roce 2002 UNODC odhadoval celkem 185 milionů uživatelů nelegálních drog, 1,3 miliardy kuřáků a 2 miliardy uživatelů alkoholu (UNODC, 2003). Avšak v mnoha zemích (zejména evropských) je většina osob vyhledávajících léčbu primárně závislá na opiátech⁴.

Některé zdroje uvádějí, že závislost na opioidech je stav, v němž dochází ke změnám neurochemie a receptorových míst mozku, v důsledku čehož se potřeba drog stává stejně biologicky danou jako potřeba jíst nebo dýchat. I když se s tímto názorem neztotožňují všichni, obecně se uznává, že závislost na opiátech je chronická relapsující nemoc, která je obtížně zvládnutelná z důvodu nutkavého užívání drog a bažení po droze, což vede k vyhledávání drog a opakovanému užívání, a to i přes závažné negativní zdravotní a sociální důsledky. Je pravdou, že ne všechny případy závislosti jsou chronické a některé osoby, které splňují diagnostická kritéria látkové závislosti, se zcela uzdraví bez léčby. Avšak mnozí lidé, u nichž se rozvinou poruchy v důsledku závislosti, projdou po léčbě vícenásobnými relapsy a jsou považováni za osoby, u nichž přetrvává nebezpečí relapsu po řadu let a možná i po celý život (WHO, 2004; UNODC, 2003).

Zejména užívání heroinu způsobuje v mnoha zemích rozsáhlé zdravotní a sociální problémy. V Evropě hrozí injekčním uživatelům heroinu, kteří pravidelně užívají vysoké dávky různých drog, riziko úmrtí dvacetkrát až třicetkrát vyšší než neuživatelům drog ve stejné věkové skupi-

3 V ČR je odhadováno 10–11 tis. problémových uživatelů opioidů (pozn. editora českého vydání).

4 V ČR tvoří uživatelé opiátů přibližně 25 % všech žadatelů o léčbu v souvislosti s užíváním drog; většinu – cca 60 % – tvoří uživatelé pervitinu (pozn. editora českého vydání).

ně⁵. Jelikož heroin se často užívá injekčně, zdravotní rizika včetně možného přenosu HIV a hepatitidy jsou značná (WHO, 2002).

V současnosti je k dispozici řada různých možností léčby, od lůžkové bezdrogové až po ambulantní farmakologicky asistovanou léčbu, včetně udržovacích a detoxifikačních režimů. Vědecké

důkazy ukázaly, že závislost na opioidech lze nejlépe vyléčit kombinací pokračující ambulantní terapie, medikace a sledování, s cílem udržet pacienty v léčbě pro maximalizaci a uchování plných přínosů léčby (UNODC, 2003). Substituční léčba se ukázala jako neefektivnější forma léčby u největšího počtu lidí se závislostí na opioidech (WHO, 2004).

1/2

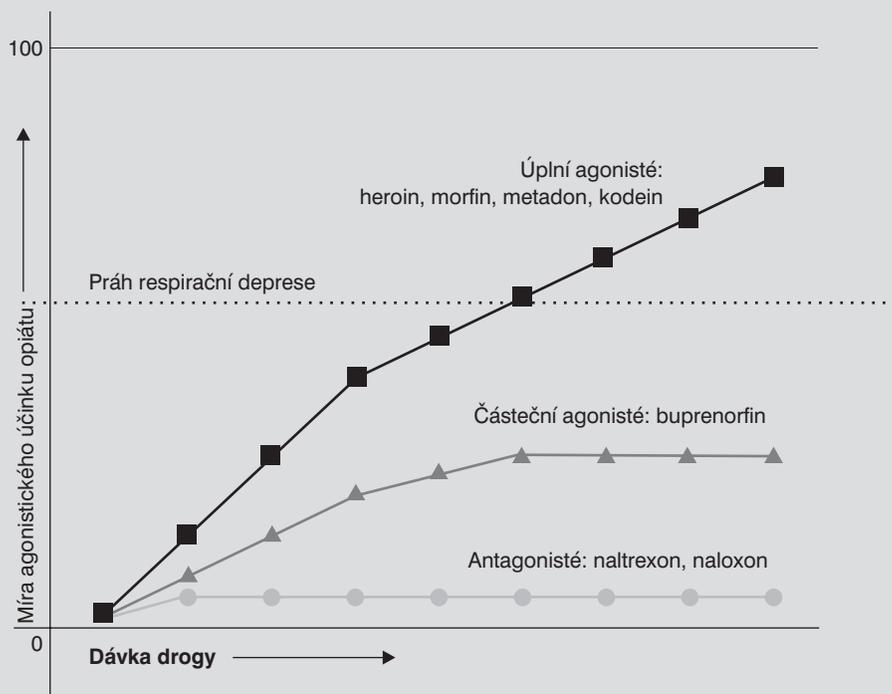
Co je to substituční léčba?

Substituční léčba je jednou z forem medicínské léčby závislosti na opioidech při použití předepsovaných opioidních agonistů, které mají obdobné nebo stejné vlastnosti působení na mozek jako heroin a morfin a které zmírňují abstinenci symptomy a snižují bažení po nelegálních opiá-

tech. Příklady opioidních agonistů jsou metadon, diamorfin (heroin) a morfin.

Na druhé straně se při léčbě opiátové závislosti používají také antagonisté. Tyto látky obsazují stejné receptory mozku jako opiáty, a tudíž blo-

Graf 1: Opiátové účinky úplných agonistů, částečných agonistů a antagonistů



Zdroj: Induction into buprenorphine treatment. Dr. Nicholas Lintzeris. Prezentace na konferenci Safer Options, Hamburk, 19. až 21. dubna 2005

5 V ČR bylo zjištěno 9–12krát vyšší riziko (pozn. editora českého vydání).

kují účinky ostatních opiátů. Antagonisté bažení snižují, ale neodstraňují. V důsledku toho, že antagonisté mají vyšší afinitu na receptory než agonisté, antagonisté vytlačují opiáty z vazebných míst. To má za následek okamžitý nástup symptomů opiátové abstinence. Jestliže někdo absolvoval detoxifikaci a zahájil léčbu opiátovým antagonistou, pak další příjem opiátů nemá žádný účinek, protože receptory už jsou obsazeny antagonistou. Nejběžněji používaným opioidním antagonistou je naltrexon. Buprenorfin je částečným agonistou, avšak má některé antagonistické vlastnosti. I když nejrozšířenější medicací při léčbě opiátové závislosti je agonista metadon, částečný agonista buprenorfin se pro tyto účely rovněž začíná používat v narůstající míře.

Substituční udržovací léčba je jedním z neefektivnějších typů farmakologické terapie závislosti na opioidech. Řada kontrolovaných klinických studií, longitudinálních studií a evaluací programů přináší konzistentní důkazy o tom, že substituční udržovací léčba závislosti na opioidech je obecně spojena s podstatným snížením užívání nelegálních opioidů, trestné činnosti, úmrtími z předávkování a chování s vysokým rizikem přenosu HIV (WHO, 2004).

Substituční léčba je obecně zvažována u osob, které nedokážou zastavit užívání drog a udržet abstinenci. Přínos substituční léčby spočívá v příležitosti, kterou poskytuje závislým uživatelům drog při omezování jejich rizikového chování a při zdravotní a sociální stabilizaci předtím, než se začne řešit samotný problém závislosti na opioidech. U substitučních léků je žádoucí, aby měly delší dobu působení neboli poločas vylučování než droga, kterou nahrazují, aby se oddálil nástup abstinence symptomů a snížila se četnost podávání. To umožňuje dané osobě soustředit se na normální životní aktivity, aniž má potřebu získávat a aplikovat si drogy. Vědecké důkazy ukazují, že substituční léčba může pomoci zlepšit tělesné, sociální a psychické zdraví pacientů a zároveň omezit výskyt infekčních chorob, drogových úmrtí a trestné činnosti (WHO, 2004; UNODC, 2003; Ward, 1999; Marsch, 1998).

Jaké jsou cíle substituční léčby?

Ačkoli dlouhodobým cílem léčby může být pomoci lidem přestat užívat drogy úplně, krátkodobé cíle substituční léčby vycházejí z koncepcí veřejného zdraví a harm reduction, aby zlepšily tělesné, duševní a sociální zdraví pacienta.

Cíle substituční léčby lze shrnout takto:

- pomoci pacientovi zůstat zdravým, dokud s vhodnou péčí a podporou nedokáže žít bez drog
- snížit užívání nelegálních drog nebo nepředepsaných léků pacientem
- řešit problémy související se zneužíváním drog
- snížit nebezpečí spojená se zneužíváním drog, zejména riziko HIV, hepatitidy B a C a dalších infekcí přenášených krevní cestou při injekční aplikaci a sdílení injekčního náčiní
- omezit trvání epizod zneužívání drog
- snížit pravděpodobnost budoucího relapsu ke zneužívání drog
- snížit potřebu trestné činnosti páchané za účelem získání prostředků ke zneužívání drog
- stabilizovat pacienta ve vhodných případech na substituční metadonové léčbě ke zmírnění abstinence symptomů
- zlepšit fyzické a mentální zdraví a celkové osobní, sociální a rodinné fungování.

Typy léčby

Vedle toho, že lze předepsat různé léky, existují také různé léčebné programy, které se liší svou délkou, dávkou a dávkovacím schématem. I když je řada důkazů, že substituční léčba, zvláště metadonová, je efektivnější, jestliže jsou dlouhodobě při udržovací terapii předepisovány vyšší dávky (WHO, 2004; Ward, 1999), mnoho programů se nadále zaměřuje na krátkodobou detoxifikaci s klesajícími dávkami.

Historicky byla metadonová udržovací terapie (methadone maintenance therapy, MMT) nejranější – a nadále zůstává nejrozšířenější – formou opiátové substituční léčby ve Spojených státech amerických, v Austrálii a Evropě. V různých zemích je nyní buprenorfin předepisován také

v rámci udržovací terapie. Jak metadon, tak buprenorfin se používají rovněž při detoxifikaci. Detoxifikační programy zajišťují pod dohledem abstinenci od opiátů a jejich nahrazení substitučním lékem (tj. metadonem nebo buprenorfinem, často během tohoto procesu v kombinaci s dalšími léky), aby byla minimalizována závažnost abstinenciálních symptomů. Po úplném převedení na substituční lék je dávka postupně snižována.

Po samotné detoxifikaci je relaps naprosto běžný, a proto detoxifikace sama o sobě jen zřídka tvoří adekvátní léčbu látkové závislosti. Prostá detoxifikace nebo zastavení užívání opioidů jsou často nedostatečné: je nezbytný terapeutický proces. Detoxifikace je však prvním krokem pro mnoho forem dlouhodobější léčby orientované na abstinenci (WHO, 2004).

Kvůli vysokému procentu relapsů při závislosti na opioidech je detoxifikace obecně vnímána jako jedna etapa procesu, nikoli jako samostatný léčebný postup. Nedávný výzkum prokázal vysokou úmrtnost u detoxifikovaných osob (Ford, 2005, Strang a kol., 2003). Většina pacientů má špatnou prognózu abstinence a nemělo by jim být doporučováno ani ukládáno s léčbou přestat. Proto pacienti, kteří nesplňují klíčová klinická kritéria pro detoxifikaci, budou pravděpodobně dosahovat špatných výsledků bez ohledu na to, jak intenzivně o abstinenci usilují (Lenne a kol., 2001, WHO, 2004). V některých zemích zajišťují substituční léčbu specializovaná centra pro drogové závislosti, v jiných všeobecný systém primární péče a praktičtí lékaři a v dalších kombinace obou. Farmakologická léčba by vždy měla být součástí širšího komplexního plánu léčby, který řeší jak somatické, tak psychosociální otázky.

Epidemiologie léčby

Je obtížné odhadovat počty lidí s opiátovou závislostí na celém světě a jak velké procento z nich se léčí. V některých zemích, zvláště v západní Evropě, ve Spojených státech amerických a v Austrálii, nám monitorovací systémy posky-

tují odhady a tato čísla nejsou vždy srovnatelná a je třeba je interpretovat obezřetně.

Celosvětově má substituční léčba dlouhou a v různých zemích a kontinentech odlišnou historii, kdy změny v názorech lékařů a legislativě vedly k vývoji a změnám v preskripční praxi. V roce 1999 se odhadovalo, že na celém světě je v udržovací léčbě, převážně metadonové, více než půl milionu lidí⁶ (přibližně 300.000 v Evropě, 200.000 ve Spojených státech amerických a 20.000 v Austrálii) (Farrell a kol., 1999, Parrino, 1999). Žádné přesné globální údaje o počtu osob léčených buprenorfinem nejsou k dispozici, avšak podle dostupných informací se odhaduje, že nejméně 20.000 lidí dostává buprenorfin pod obchodním názvem Subutex. Buprenorfin vyrábějí také další společnosti, např. Rusan v Indii, ale odhady užívání jejich výrobků v této indikaci nejsou dostupné. Na světě je mnoho zemí, kde jsou zajišťovány různé formy léčby drogové závislosti. I když převážná část substituční léčby dosud probíhá v Evropě, Severní Americe a v Austrálii, je rovněž patrný trend k poskytování substituční léčby ve střední a východní Evropě a jihovýchodní Asii i v dalších částech Asie.

Substituční léky

Při substituční léčbě závislosti na opioidech ve světě dosud převažuje forma perorálního podávání metadonu, avšak v různých zemích je v čím dál větší míře s úspěchem předepisován buprenorfin, který je druhou nejčastěji předepisovanou substituční látkou při udržovací léčbě závislosti na opioidech. Soubor důkazů týkajících se metadonu je stále ještě mnohem větší než v případě ostatních substitučních léků. Metadon se ukázal jako efektivní při udržovací léčbě, při udržování pacientů v léčbě, při prevenci užívání nelegálních opioidů, při prevenci šíření HIV/AIDS a dalších infekčních chorob, při zlepšování duševního, tělesného a sociálního zdraví pacienta a jeho rodiny. Detailní informace o metadonu jsou popsány v předchozích publikacích Euro-Methwork (European Methadone Guidelines, Training Manual Key Aspects of Substitution

6 V ČR se jedná odhadem 2–3 tis. osob (pozn. editora českého vydání).

Treatment for Opiate Dependence) a v dalších titulech doporučené literatury uvedené v příloze 1.

V posledních několika letech klinická praxe a výsledky výzkumu prokázaly, že buprenorfin je efektivním substitučním lékem v udržovací i detoxifikační léčbě opiátové závislosti.

Ze třiceti evropských zemí, kde je substituční léčba dostupná, všechny využívají metadon a sedmáct z nich zajišťuje také buprenorfin. Od své registrace ve Spojených státech amerických a v Austrálii si buprenorfin rychle získává oblibu. V několika zemích není buprenorfin vázán tak přísnými předpisy jako metadon. Důvody jsou částečně historické a jsou důsledkem všeobecné obavy z předepisování opiátů jako léků. Hlavním důvodem, proč byl buprenorfin zaveden bez těchto přísných předpisů, je to, že má příznivější bezpečnostní profil se sníženým rizikem předávkování. Ve Spojených státech amerických, stejně jako ve Francii, je metadonová udržovací terapie zajišťována ve specializovaných centrech⁷ a v důsled-

ku toho nemůže vyhovět obecné poptávce (v roce 2000 se odhadovalo, že ve Spojených státech amerických je 800.000 až 1.000.000 osob závislých na heroinu, ale léčilo se jen přibližně 200.000). Naproti tomu buprenorfin je možné předepisovat v běžných ordinacích nebo v zařízeních primární péče, čímž se v těchto zemích snižuje práh dostupnosti pro mnoho praktických lékařů a pacientů. V jihovýchodní Asii je substituční léčba mnohem méně dostupná. Čína má několik malých pilotních programů s oběma léky (a plánuje je rozšířit během několika následujících let ve velmi rozsáhlém měřítku), Thajsko poskytuje metadonovou udržovací léčbu a Hong Kong má oba léky. Indie má buprenorfin, stejně tak Malajsie, Indonésie a Singapur. Celosvětově se metadon používá v 89 zemích a v roce 2003 se ho spotřebovalo přibližně 18 tun (INCB, 2004). Buprenorfin byl pod obchodním názvem Subutex® zaregistrován a schválen jako lék pro léčbu závislosti na opioidech ve 38 zemích a skutečně zaveden ve 30 zemích (Chris Chapleo, osobní komunikace).

1/3

BUPRENORFIN

Úvod

Buprenorfin je částečný agonista (nízká intrinseická opioidní aktivita) s vysokou afinitou k opioidním mí receptorům a antagonist k kappa opioidních receptorů. Buprenorfin vytváří účinky podobné opiátům, brání abstinčním symptomům, snižuje bažení po droze a snižuje účinky jiných opiátů, aniž vytváří silnou euforii. Má dlouhou dobu působení a mírný profil abstinčních příznaků. Vedlejší účinky buprenorfinu jsou podobné jiným opioidům, avšak méně sedativní a s menší respirační depresí. Buprenorfin se dodává ve formě sublingválních tablet, které jsou rozpustné ve slinách a ve vodě, a tudíž je lze aplikovat také injekčně. Subutex® je registrovaný lék vyráběný společností Reckitt Benckiser Pharmaceuticals Inc., která udělila společnosti

Schering-Plough licenci pro marketing tohoto produktu v Evropě a v dalších regionech.

Historie

Buprenorfin byl vyvinut v 70. letech 20. století ve snaze najít „neaktivní“ analgetikum a poprvé zaregistrován a uveden na trh ve Spojeném království pod obchodním názvem Temgesic® v roce 1978. V 80. letech bylo poprvé hlášeno injekční užití buprenorfinu a jeho „zneužívání“ uživateli heroinu. V polovině 80. let 20. století proběhla klinická studie 2. fáze mezi uživateli heroinu a randomizovaná studie 3. fáze v 80. letech a na začátku 90. let 20. století. Sublingvální tableta Subutex® byla vyvinuta v polovině 90. let 20. století a poprvé zaregistrována pro léčbu opiátové závislosti ve Francii v roce 1995 a ná-

⁷ Také v ČR je metadon podáván pouze ve specializovaných centrech; k 1.11.2006 bylo takových metadonových center 13, z toho 2 centra ve věznicích (pozn. editora českého vydání).

sledně ve Spojeném království v roce 1999 a v Německu a Austrálii v roce 2000⁸.

Farmakologicky je buprenorfin částečný agonista, avšak s některými antagonistickými vlastnostmi. Jako částečný opiátový agonista blokuje abstinenci příznaky a bažení, aniž vytváří silnou euforii. Částeční agonisté mají strop účinku, což znamená, že zvýšení dávky se projeví pouze do určité míry. Chemický název buprenorfinu je 17-(cyklopropylmethyl)-alfa-(1,1-dimetyletyl)-4,5-epoxy-18,19-dihydro-3-hydroxy-6-metoxymetanol.

Subutex® (buprenorfin hydrochlorid) je sublingvální tableta a dodává se v silách 0,4 mg, 2 mg a 8 mg. Suboxone® (buprenorfin hydrochlorid a naloxon hydrochlorid) je rovněž sublingvální tableta a dodává se ve dvou formách dávkování: 2 mg buprenorfinu/0,5 mg naloxonu a 8 mg buprenorfinu/ 2 mg naloxonu. Naloxon je opiátový antagonist s krátkodobým účinkem obvykle podávaný intravenózně v případech předávkování opioidy. Pokud je naloxon podán sublingválně, má malý nebo žádný účinek. Přidáním naloxonu k buprenorfinu se očekává, že se podaří zamezit odklonu od léčby a zneužívání, protože naloxon vyvolává u uživatelů opiátů nepříjemné vedlejší účinky, jestliže je aplikován nitrožilně. Jak efektivní bude Suboxone® v praxi ukáže čas. Subutex® a Suboxone® léčí opiátovou závislost tím, že brání symptomům abstinence od heroinu a dalších opiátů. Suboxone® je v současnosti registrován ve Spojených státech amerických, v Evropě však zatím není k dispozici⁹.

Shrnující charakteristika buprenorfinu: částečný opiátový agonista s vysokou afinitou k opioidním receptorům

- účinky a vedlejší účinky podobné opiátům
- brání nástupu abstinenci symptomů
- snižuje bažení
- snižuje účinky jiných opiátů
- je bezpečnějším lékem (např. při předávkování) než úplní opiátový agonisté
- má delší dobu působení

- mírný profil abstinenci symptomů
- přípravek ve formě sublingválních tablet, protože perorálně není aktivní.

Vědecké důkazy

Celkový soubor vědeckých důkazů, které svědčí ve prospěch účinnosti substituční léčby závislosti na opioidech, vychází ze studií o metadonové terapii. Soubor důkazů týkajících se buprenorfinu je mnohem menší, v důsledku jeho mnohem kratší historie. Zatímco metadon se používá v medicínské léčbě závislosti na opioidech od 60. let 20. století, buprenorfin byl ke stejnému účelu zaregistrován a přijat teprve v roce 1995.

V posledních letech se však soubor důkazů o buprenorfinu jako o léku pro medicínskou léčbu závislosti na opioidech značně rozšířil. Byly provedeny jednak studie, včetně randomizovaných klinických studií, kontrolovaných klinických studií a otevřených nekontrolovaných studií, jednak přehledy a statistické metaanalýzy. Vedle toho byly publikovány v různých zemích pokyny nebo metodické dokumenty k buprenorfinu, včetně Spojených států amerických, Austrálie a Spojeného království.

Při studiu dostupných důkazů se obecně největší váha přikládá systematickým přehledům, jako například metaanalýzám Cochrane Collaboration. Cochrane Collaboration provedla pět systematických přehledů a metaanalýz substituční léčby, z nichž dvě se týkají konkrétně buprenorfinu: jedna udržovací léčby a druhá detoxifikace buprenorfinem, ve srovnání s dalšími léky. Většina studií a přehledů se zabývala udržením pacientů v léčbě a spotřebou heroinu jako výstupními indikátory. Některé studie provedly porovnání s metadonem anebo naltrexonem (Cochrane Library, Issue 1, 2005).

Mattick a kol. (2005) publikoval přehled relativní účinnosti buprenorfinové udržovací léčby ve srovnání s placebem nebo metadonovou udržovací léčbou závislosti na opioidech. Autoři do-

8 V ČR došlo k registraci Subutexu® také v r. 2000 (pozn. editora českého vydání).

9 V ČR by mělo dojít k jeho registraci v r. 2007 (pozn. editora českého vydání).

spěli k závěru, že (...) buprenorfin byl statisticky významně účinnější než placebo při udržení pacientů v léčbě při nízkých dávkách a velmi vysokých dávkách. Avšak pouze ve vysokých a velmi vysokých dávkách buprenorfin potlačoval užívání heroínu významně více než placebo. Ve srovnání s metadonem se buprenorfin podávaný ve flexibilních dávkách ukázal jako statisticky významně méně účinný při udržení pacientů v léčbě. Buprenorfin v nízkých dávkách není účinnější než metadon v nízkých dávkách. Buprenorfin ve vysokých dávkách nedosahuje vyšší retence pacientů v léčbě než metadon v nízkých dávkách, avšak může lépe potlačovat užívání heroínu. Buprenorfin ve vysokých dávkách nepředstavoval oproti metadonu ve vysokých dávkách žádnou výhodu v retenci pacientů a buprenorfin ve vysokých dávkách byl méně účinný při potlačování užívání heroínu. Autoři dospěli k závěru, že buprenorfin je účinnou intervencí při použití v udržovací léčbě heroínové závislosti, avšak není účinnější než metadon v adekvátních dávkách.

Tento přehled však vychází ze studií, které používaly pomalé a/nebo nízkodávkové protokoly nasazování léku pro metadonovou léčbu, a ty nemusely být nutně doporučovány pro buprenorfin, a tudíž mohly tyto výsledky ovlivnit (Mattick a kol., 2003; Gerra, 2004). Navíc účinnost metadonu ve vysokých dávkách (80–120 mg) ve srovnání s buprenorfinem ve vysokých dávkách (16–32 mg) nebyla zkoumána (RCGP, 2004). Různé studie docházejí k podobnému závěru a vyzývají k dalšímu výzkumu, aby se zjistilo, zda buprenorfin je účinnější než metadon v konkrétních situacích nebo u konkrétních podskupin pacientů (Barnett a kol., 2001; Giacomuzzi a kol., 2003). Gowing a kol. (2005) se zabýval buprenorfinem pro účely udržovací léčby závislosti na opioidech, nebo detoxifikaci a dospěl k závěru, že...

v případě skupin léčených buprenorfinem byla závažnost abstinenčních symptomů menší než u skupin léčených clonidinem; závažnost vrcholu příznaku byla obdobná jako při léčbě metadonem, avšak abstinenční symptomy možná ustupují rychleji u buprenorfinu. Autoři dospívají na

základě metaanalýzy k závěru, že buprenorfin je při zvládnání symptomů abstinence od opioidu účinnější než clonidin. Zdá se, že mezi buprenorfinem a metadonem není žádný významný rozdíl z hlediska dokončení léčby, avšak u buprenorfinu možná rychleji ustupují abstinenční symptomy.

Další přehledy Cochrane Collaboration se zaměřily na farmakologickou léčbu obecně a ve vztahu k psychosociální léčbě. Amato a kol. (2005) publikoval přehled psychosociální a farmakologické léčby ve srovnání s farmakologickou léčbou detoxifikace po opioidech. Jeho závěr je ten, že...

psychosociální léčba poskytovaná vedle farmakologické detoxifikační léčby je účinná z hlediska dokončení léčby, výsledků následné léčby a dodržování léčby. Ačkoli léčba, stejně jako detoxifikace, která výlučně zmírňuje závažnost symptomů abstinence od opiátu, může být nanejvýš částečně účinná u chronické relapsující nemoci, jakou je opiátová závislost, tento typ léčby je zásadním krokem před dlouhodobější abstinenční léčbou a je žádoucí rozvíjet doplňkové psychosociální přístupy, které mohou účinnost detoxifikace zvýšit. Omezení tohoto přehledu jsou dána heterogenitou posuzování výstupů. Z důvodu nedostatku podrobných informací nemohla být provedena žádná metaanalýza pro rozbor výsledků souvisejících s různými výstupy.

V posledním desetiletí byla provedena celá řada studií a celkový závěr je ten, že existují solidní vědecké důkazy v kombinaci s narůstajícími klinickými zkušenostmi, které svědčí o účinnosti buprenorfinu jako užitečného doplňkového léku při léčbě závislosti na opioidech. Buprenorfin se ukázal jako bezpečný lék, účinný při udržování pacientů v léčbě a prevenci užívání nelegálních opiátů, i když ne účinnější než metadon (Mattick a kol., 2004, Lintzeris & Ford, 2005, WHO, 2004, Barnett a kol., 2001, RCGP, 2004). Důkazy svědčící ve prospěch abstinenční léčby se ukazují jako silnější než v případě udržovací léčby, zejména u motivovaných pacientů, kteří chtějí přestat užívat opiáty (Gowing a kol., 2005; WHO, 2004, Lintzeris a kol., 2005, RCGP, 2004, Ford, 2005).



ZKOUMÁNÍ KRITICKÝCH OTÁZEK

V této části se budeme zabývat kritickými připomínkami, které byly shromážděny během ankety mezi odborníky v oblasti substituční léčby, a to ve třech kapitolách: všechny otázky a záležitosti

související s *klinickou praxí* v první kapitole, záležitosti *jiné než klinické povahy* v druhé kapitole. Poslední kapitola je věnována některým *perspektivám uživatele*.

2/1 Klinické otázky

Jak se rozhodnout, který lék použít?

Dnes jsou metadon i buprenorfin osvědčenými účinnými léky pro substituční udržovací léčbu závislosti na opioidech. Výzkum dosud není definitivní co do otázky, zda je u specifických populací účinnější nebo bezpečnější metadon nebo buprenorfin. Zpočátku se zdálo, že pacienti s určitou charakteristikou (např. mladší věk, průvodní bolesti, psychiatrická komorbidita) budou mít vyšší nebo menší pravděpodobnost přínosu z jednoho léku v porovnání s druhým, avšak nedávný výzkum a větší zkušenosti prokázaly, že tyto předpoklady jsou nepodložené. Dosavadní závěr je ten, že souhrn důkazů nepostačuje ke stanovení priorit v nasazení buďto metadonu nebo buprenorfinu podle charakteristiky pacienta a že je třeba další výzkum. Rozhodnutí o tom, který z léků nasadit, proto vychází z jiných faktorů, tj. preferencí klienta a poskytovatele služby, dřívějších pozitivních nebo negativních zkušeností, nákladů, rizika zneužívání, dostupnosti, farmakologického profilu atd.

Volba mezi metadonem a buprenorfinem závisí na těchto faktorech:

- Logistika
- Reakce na léčbu
- Individuální odlišnosti v absorpci, metabolismu, clearance léku
- Vedlejší účinky
- Souběžně podávané léky
- Snadnost vysazení léku
- Očekávání a preference klienta (a klinického pracovníka)
- Možnost přechodu z metadonu
- Hledisko větší stigmatizace v případě metadonu.

Některým pacientům se bude dobře dařit na metadonu, jiným na buprenorfinu. Nemá žádný důvod převádět na buprenorfin pacienta, kterému se dobře daří na metadonu, a naopak.

Je nasazení buprenorfinu náročnější?

Jednou z věcí, kterou zmiňovali různí odborníci, byla skutečnost, že nasazení buprenorfinu se jeví jako náročnější, a to jak pro pacienta, tak pro personál. Zdá se však, že tento předpoklad přichází především od lidí, kteří s předepisováním buprenorfinu mají omezené zkušenosti nebo nemají žádné. Když byla na tuto věc dotázána skupina odborníků, kteří mají zkušenosti s preskripcí buprenorfinu, prokázalo se, že tento předpoklad je nepodložený. Buprenorfin je samozřejmě novým lékem s odlišnou charakteristikou, což znamená, že praktici musejí absolvovat školení, než ho začnou předepisovat. Zda je toto školení běžně dostupné všem praktikům ukáže teprve čas a situace se bude mezi jednotlivými zeměmi lišit. Jelikož je zde malé, pokud vůbec nějaké, riziko respirační deprese, buprenorfin nevyžaduje titraci a pacientovi může být lék nasazen rychle, obvykle během několika málo dní. Pokyny pro klinickou praxi doporučují následující:

První zkušební dávka k vyloučení významných náhlých abstinčních příznaků (2–4 mg jestliže pacient není v abstinenci od opiátu, 8 mg jestliže má střední až závažné příznaky abstinence od opiátu), poté titrace až na nejméně 8 mg jako dávka prvního dne. Dávky lze zvyšovat až o 8 mg denně v následujících dnech až do dosažení stabilizace (Lintzeris, 2005). V některých centrech (zejména v Německu) se první den léčby podávají saturovační dávky až 24 mg (třikrát 8 mg) a jsou snižovány na 16 mg (dvakrát 8 mg) druhý den a 8 mg třetí den. V tomto okamžiku je odvozena správná dávka potřebná k prevenci abstinčních symptomů a je

vypočítána individuální dávka (v rozpětí 2 až 24 mg). (Haemmig, 2005; Pollak, 2005).

Jednou z hlavních věcí, která vyžaduje pozornost ve fázi nasazování léku, je riziko, že u pacienta může dojít k náhlým abstinčním příznakům. Podrobněji se touto otázkou zabýváme v dalším odstavci. Nasazení buprenorfinu se může jevit jako náročnější pro pacienta, protože od něho vyžaduje, aby před zahájením léčby prošel prvními abstinčními příznaky. Těto otázce je věnován podrobněji následující odstavec a kapitola 2.3 Perspektivy uživatelů.

Co „náhlé abstinční příznaky“?

Největší výzvou při nasazování buprenorfinu jsou takzvané náhlé abstinční příznaky, k nimž může dojít, pokud pacient v nedávné době užil heroin, metadon nebo nějaký jiný opioid. Jsou způsobeny vysokou afinitou buprenorfinu, který vytěšňuje ostatní opioidy (např. heroin, metadon) z opiatových receptorů, avšak vyznačuje se nižší opioidní aktivitou (částečný agonista). Tento rychlý pokles opiatových účinků může pacient prožívat jako náhlé abstinční příznaky, ke kterým typicky dochází během jedné až tří hodin po první dávce buprenorfinu a které dosahují maxima během prvních tří až šesti hodin a poté celkově odeznívají.

Pokud uplynula dostatečná doba mezi poslední dávkou opioidu a nasazením buprenorfinu, riziko náhlých abstinčních příznaků se minimalizuje. V literatuře jsou uváděny různé indikace, ale obecně to znamená, že pacient musí projít určitou abstinencí a čím déle vyčká, tím snazší je nasazení léku. Tato doba je nejméně 6 až 12 hodin po poslední dávce heroínu a 24 až 48 hodin po poslední dávce metadonu. K ostatním faktorům ovlivňujícím výskyt náhlých abstinčních symptomů patří množství úplných agonistů v systému, velikost první dávky buprenorfinu (vyšší dávky mají vyšší pravděpodobnost vytěsnění úplných agonistů), očekávání pacienta a souběžné užívání drog nebo choroby. Vedle toho bývá větší riziko náhlých abstinčních příznaků u pacientů převáděných z vysokých dávek metadonu (Lintzeris a kol., 2005).

Jestliže k nim dojde, je velmi důležité pacienta a poskytovatele péče uklidnit a vysvětlit, že jsou časově omezené. Lze také nabídnout symptomatickou léčbu, podle potřeby například lofexidinem, nebo clonidinem, jestliže jsou abstinční příznaky závažné. Nedoporučuje se předepisovat další buprenorfin, dokud symptomy opiatové abstinence neustoupí (viz: Ford and Lintzeris Guidance for the use of buprenorphine for the treatment of opioid dependence in primary care, appendix 1 (Ford a Lintzeris: Metodické pokyny pro používání buprenorfinu v léčbě závislosti na opioidech v primární péči, příloha 1).

Existuje „nejúčinnější dávka“?

Několik našich respondentů zmínilo skutečnost, že důkazy pro stanovení jasných režimů dávkování jsou omezené. Částečně z důvodu těchto omezených zkušeností pacientů i lékařů je nezbytný další výzkum, aby bylo možné navrhnout jasné schéma dávkování. Je zřejmé, že účinná dávka je definována individuálně, v závislosti na charakteristice pacienta a volbě léčby. Obecně se v literatuře uvádí, že ačkoli někteří lidé reagují dobře na nízké dávky jako např. 4 až 8 mg buprenorfinu, dávky v rozmezí 12 až 24 mg denně jsou spojeny s významně nižším užíváním heroínu, abstinčními příznaky, bažením a větším blokačním účinkem. Dávky vyšší než 32 mg se nejeví jako efektivní (Lintzeris, 2005).

Je dávkování komplikovanější?

Buprenorfin musí být aplikován sublingválně. Rozpuštění tablet trvá 3 až 8 minut, což znamená delší dobu podávání ve srovnání s jinými formami substitučních léků. V praxi může být pro zaneprázdněné lékárníky nebo klinické pracovníky obtížné dohlížet na pacienty, dokud se tablety úplně nerozpustí. Jestliže jsou tablety polknuty, ještě než se rozpustí, snižuje se účinek léku. V některých zemích (Spojené království, Francie, Austrálie) jsou tablety před podáním rozdrceny, aby se rozpouštění usnadnilo a urychlilo. Není jasné, jaký má tato praxe efekt. Důležité je, aby pacienti byli o této skutečnosti informováni a aby personál zajistil nad pacientem při příjmu léku dohled. Klinická praxe obecně zahrnuje podávání léku pod dohledem

při zahájení léčby. Pokud se jeví, že pacient požadavky podávání léku dodržuje a při zvolené medikaci se mu daří dobře, lze zvážit méně přísné podmínky podávání.

Jak je to s podáváním buprenorfinu méně často než denně?

Jednou z největších výhod buprenorfinu je to, že – z důvodu své silnější a déletrvající vazby na kappa receptory – má farmakologicky dlouhý poločas vylučování, a tudíž má větší potenciál pro méně časté podávání. Maximální doba působení buprenorfinu je méně než pět dnů, jestliže je podána dávka v množství pětinasobku denní udržovací dávky (Petry a kol., 2001). Obvyklejší je však střídání denní podávání s podáváním jednou za tři dny, což má výhody jak pro pacienta, tak pro poskytovatele léčby, například kvůli víkendů. Buprenorfin může snížit náklady na léčbu zkrácením doby potřebné k podání léku a snížením personálních nákladů a také zkrátit čas, který pacient ztratí dodržováním léčby. V otevřené studii, ve které pacienti a lékaři mohli zvolit různou četnost podávání, přibližně jedna třetina pacientů vyžadovala každodenní podávání buprenorfinu, jedna třetina zvolila podávání obden a jedna třetina zvolila režimy, v nichž každý týden byla podávána alespoň tří denní dávka (Lintzeris a kol., 2005). Pacientům, kteří raději docházejí denně, je třeba vyhovět.

Proč převádět pacienta z metadonu na buprenorfin?

Rozumí se samo sebou, že pacient na metadonu, který je stabilizován a spokojený, by měl na metadonu zůstat a neměli bychom ho převádět na jiný lék. Důvody ke změně medikace z metadonu na buprenorfin však mohou existovat, mezi nimi tyto:

- jestliže pacient má s metadonem potíže (např. vedlejší účinky, rychlá metabolizace, interakce s dalšími drogami);
- v případě, že předpisy neumožňují, aby si pacient odnášel dávku domů;
- urychlení detoxifikace, protože se prokázalo, že abstinence od buprenorfinu je méně závažná než od čistých agonistů jako metadon a heroin;

- sociokulturní motivace v zemích, kde meta-
- don je spojen se značnou stigmatizací;
- jestliže si to pacient vyžádá.

Pokud jsou důvody k převedení pacienta z metadonu na buprenorfin, lze to provést bez velkých problémů nebo vedlejších účinků pro pacienta. Před nasazením buprenorfinu se doporučuje snížit pacientovi dávky metadonu až na dávku asi 40 mg metadonu, aby se minimalizovalo riziko závažných náhlých abstinčních příznaků (Breen a kol., 2003; Lintzeris, 2005). V průběhu tohoto procesu se mohou vyskytnout určité problémy. Za prvé, protože je třeba dávku metadonu snížit na přibližně 40 mg, znamená to, že u pacienta stabilizovaného na metadonu může dojít k destabilizaci. Proto může být za těchto okolností vhodné provést změnu při vyšší dávce (např. 40 až 80 mg). To znamená zastavit podávání metadonu a odsunout nasazení buprenorfinu, dokud se u pacienta neobjeví středně závažné příznaky abstinence od metadonu – obvykle 24 až 72 hodin (často 36 až 48 hodin).

Klinické zkušenosti naznačují, že mnohdy trvá několik dnů (až 2 týdny), než se pacient začne cítit na buprenorfinu dobře. Pokud má pacient nižší motivaci, může dojít k relapsu na heroinu anebo nedokončení léčby. Může nastat i další problém, protože pacienti na buprenorfinu uvádějí, že znovu mají „čistou hlavu“. Někteří klienti účinky buprenorfinu – nebo ještě konkrétněji spíše nedostatek účinků metadonu – nemají rádi. Emoce, které mohly být blokovány agonisty jako heroin nebo metadon, se mohou vrátit. Zatímco pro mnoho pacientů to může být vítanou zkušeností, pro jiné to může být něčím, na co nejsou připraveni a potlačování emocí mohlo dokonce být jedním z důvodů pokračujícího užívání opioidů. Je důležité, aby se poskytovatelé léčby touto otázkou zabývali.

Klienti, kteří se snaží přejít na jiný lék, by měli mít možnost vrátit se zpět ke své původní medikaci, jestliže by se v novém režimu léčby vyskytly obtíže. Toto ujištění může být důležité při minimalizaci počtu případů nedokončení léčby.

Pacienti, kteří užívají jiné látky s metadonem a přejdou na buprenorfin, mohou být ohroženi předávkováním. Přestože buprenorfin sám o sobě je spojen s menším rizikem předávkování ve srovnání s metadonem z důvodu omezené respirační deprese a osoby bez látkové závislosti ho lépe snášejí, pacientům užívajícím benzodiazepiny anebo jiné drogy s tlumivým účinkem (ať už na předpis nebo z černého trhu) hrozí předávkování.

Je pravda, že buprenorfin je účinnější při detoxifikaci než při udržovací léčbě?

Buprenorfin lze použít jak k detoxifikaci pacientů, tak k udržovací léčbě. Při procesu detoxifikace vhodné snížení dávky pomůže pacientovi minimalizovat abstinenci příznaky. Pro svou silnou a dlouhotrvající vazbu na opiátové receptory může být v zásadě dávka snížena dokonce velmi rychle. Několik studií ukázalo, že abstinence od buprenorfinu je účinná a přestože existuje jen málo objektivních důkazů, zdá se, že pacienti mají méně závažné abstinenci příznaky než u metadonu (Gowing a kol., 2005; Lintzeris, 2005; Ford, 2005). Je však třeba dále prozkoumat ještě mnoho aspektů protokolu léčby a relativní účinnost, aby bylo možné stanovit nejučinnější způsob nasazení buprenorfinu při zvládnání symptomů abstinence od opioidů (Gowing a kol., 2005). Je však třeba obecně vzít v úvahu, že relaps po detoxifikaci je mimořádně častý, a proto detoxifikace sama o sobě jen zřídka představuje adekvátní léčbu látkové závislosti.

Detoxifikace je obecně vnímána jako jedna z etap celého procesu, a ne jako samostatný léčebný postup a v každém případě by měla být podporována psychosociálními intervencemi. Dále nedávné výzkumy ukázaly vysokou úmrtnost mezi detoxifikovanými osobami (Ford, 2005; Strang a kol., 2003). Většina pacientů má špatnou prognózu abstinence a nemělo by jim být doporučováno ani ukládáno s léčbou přestat. Proto pacienti, kteří nesplňují klíčová klinická kritéria pro detoxifikaci, budou pravděpodobně dosahovat špatných výsledků bez ohledu na to, jak intenzivně o abstinenci usilují (Lenne a kol., 2001, WHO, 2004).

V praxi někteří kliničtí pracovníci používají buprenorfin raději pro detoxifikaci, protože pro udržovací léčbu se jim zdá drahý. Otázkou nákladů se podrobněji zabýváme v kapitole 2.2. I když důkazy o použití buprenorfinu při detoxifikaci v porovnání s dlouhodobějšími léčebnými postupy, jako je udržovací léčba, nejsou povzbuzivé, jedná se přesto o populární léčebný postup pro mnoho lidí, kteří z nějakého důvodu nechtějí zahájit dlouhodobější programy. Oblíbenost buprenorfinu pro detoxifikaci jako takovou není překvapující. Jednou z výhod buprenorfinu jako detoxifikační látky je to, že detoxifikační programy lze snáze převádět do dlouhodobé udržovací léčby, než je to možné u jiných detoxifikačních postupů využívajících symptomatické léky, metadon nebo jiné opioidy (např. kodein, dihydrokodein) (Lintzeris a kol. 2002). Zde bychom měli poznamenat, že pokud je pacient nucen ke krátké detoxifikaci, naděje na úspěch jsou malé (viz Část 1, „Typy léčby“).

Indikace a kontraindikace?

Třebaže v tomto kontextu nelze podávat klinické pokyny, budeme se přesto zabývat některými otázkami ohledně indikací a kontraindikací, které uvádí literatura a odborníci.

Když byl buprenorfin poprvé zaveden, panovalo přesvědčení, že je zvláště vhodný pro mladé osoby a pro detoxifikaci. Dnes už to vzhledem k delším klinickým zkušenostem neplatí. Při náležitém dávkování může být buprenorfin velmi užitečný v udržovací léčbě a přínosný také pro osoby dlouhodobě užívající heroin. Ovšem, jak jsme uvedli výše, ke stanovení relativní účinnosti buprenorfinu ve srovnání s ostatními léky pro konkrétní podmínky a subpopulace jsou potřebné další důkazy.

Jednou z hlavních výhod substituční udržovací léčby obecně je prevence virových infekcí přenášených krevní cestou, především HIV, a také to, že pacientům se závislostí na opioidech umožní zahájit a udržovat léčbu antiretrovirotiky (anti-retroviral treatment, ART) a léčbu antiretrovirotiky s vysokou účinností (highly effective anti-retroviral treatment, HAART). Pokud je z li-

teratury známo, mezi buprenorfinem a léky na HIV nebo VHC nedochází k žádným interakcím, zatímco existují určité důkazy, že metadon může způsobit toxicitu zidovudinu nebo může potlačovat činnost T-buněk (CD4), které jsou nezbytné pro boj s infekcí HIV (Forum for Collaborative HIV Research, 2005).

Jsou určité důkazy, že buprenorfin má potenciální přínos při zvládnání deprese a bolesti (Gerra, 2004; Ling 2005), je však nutný další výzkum. Obecně je kombinace opiátů s benzodiazepiny, alkoholem anebo antidepresivy riskantní a může vést k předávkování. Ve Francii je 80 % úmrtí souvisejících s buprenorfinem spojeno s benzodiazepiny (Kintz a kol., 2002). Vhodné dávkování buprenorfinu však může toto riziko snížit, jak bylo prokázáno právě ve Francii, kde adekvátní dávkování vedlo k poklesu užívání benzodiazepinu o 10 až 60 % (De Ducla a kol., 2000).

Pacienti, kteří jsou motivováni k tomu, aby přestali užívat nelegální látky, mohou mít z buprenorfinu větší přínos, protože blokuje „průběžný“ účinek heroínu a má nízké riziko předávkování (viz část 1 a 2.1).

Těhotenství a buprenorfin?

Závislost na heroínu může vést k tomu, že těhotně ženy zanedbávají své zdraví, výživu a sociální pohodu. To může mít částečně za následek předčasný porod a nízkou porodní hmotnost novorozence. Substituční udržovací terapie během těhotenství jsou dobře zavedené a zajišťují celkové zlepšení tělesného a psychosociálního zdraví matky a lepší prognózu pro dítě. Jak metadon, tak buprenorfin jsou pro lidský plod bezpečné, i když se jeví, že buprenorfin je v porovnání s metadonem spojován s obdobnou nebo nižší incidencí abstinčního syndromu novorozence (Fischer a kol., 2000; Johnson a kol., 2003; WHO, 2004). Pro zjištění dlouhodobějších účinků na dítě, jehož matka užívala během těhotenství buprenorfin, je nutný další výzkum.

Celkově jsou těhotenství matek závislých na opioidech spojována s vysokým rizikem, a to jak pro matku, tak pro dítě. Doporučuje se substi-

tuční udržovací léčba. Jestliže je žena už léčena metadonem, doporučuje se u tohoto léku zůstat; pokud užívá pouliční heroín, měl by jí být nasazen buprenorfin nebo metadon, na základě preferencí pacientky a klinického pracovníka a předchozích zkušeností s těmito léky (Fischer a kol., 2000).

Je skutečností, že vysoké procento těhotenství žen závislých na opioidech není plánovaných, a proto se doporučuje, aby poskytování lékařské péče ženám závislým na opioidech vždy zahrnovalo i posouzení a zajištění dalších psychosociálních a lékařských intervencí, včetně možnosti předepsat antikoncepci.

K dalším častým bodům problematiky těhotných žen závislých na opioidech, které je třeba řešit, patří:

- bydlení, finanční problémy;
- závislost na nikotinu (pravděpodobně hlavní faktor nízké porodní hmotnosti);
- úzkostná porucha (provázená zneužíváním benzodiazepinů);
- závislost partnera.

Je bezpečnější při předávkování?

Částeční agonisté, jakým je buprenorfin, obvykle mívají lepší bezpečnostní profil než úplní agonisté (jako heroín nebo morfin). Protože mají strop účinku, je v porovnání s úplnými agonisty méně pravděpodobné, že vyvolají respirační deprese, která je hlavním toxickým účinkem opiátových drog. To se projeví snížením možnosti náhodného nebo záměrného předávkování (NIDA, www.nida.nih.gov/Bupupdate.html).

Tento zlepšený bezpečnostní profil byl v zemích jako Francie a Spojené státy americké hlavním důvodem pro registraci buprenorfinu jako léku, který není vázán přísně omezenou preskripcí, jaká platí v případech ostatních opioidů včetně metadonu. Dokonce i v případech zneužití buprenorfinu je riziko pro neznalé osoby a pro neléčené uživatele opioidů mnohem nižší; této otázce se věnujeme v následujícím odstavci. Avšak před-

pokládáný bezpečnostní profil buprenorfinu platí pouze tehdy, jestliže buprenorfin není užíván s dalšími drogami. V případě užití buprenorfinu v kombinaci s alkoholem anebo benzodiazepiny existuje značné riziko předávkování.

Je pravda, že je velká prevalence zneužívání buprenorfinu?

Pro jeho vlastnosti opioidního agonisty se uvádí, že injekční aplikace buprenorfinu vyvolává euforii, tj. typický účinek podobný opioidům. Existují důkazy, že někteří pacienti, kteří dostávají dávky s sebou domů, si aplikují lék nitrožilně¹⁰. Několik studií z Francie, kde má léčba buprenorfinem nejdelší historii a je nejdostupnější, zmiňuje praxi injekční aplikace buprenorfinu, a to jak u léčených, tak neléčených osob (Auriacombe, 2004). Někteří pacienti v Německu uvádějí dosažení maximálního efektu šňupáním rozdrčených tablet (osobní komunikace HG Meyer-Thompson, 2005).

S injekční aplikací buprenorfinu je spojeno několik rizik:

- injekční aplikace použitými jehlami a stříkačkami je spojena s infekčními chorobami, zejména HIV a hepatitidou, a systémovými bakteriálními a mykotickými infekcemi;
- buprenorfin se vyrábí v lékové formě sublingválních tablet. Vedle obecného rizika při injekční aplikaci rozdrčených tablet s nerozpuštěnými složkami není jasné, jaké má tato praxe farmakodynamické účinky, vedle souvisejících euforických účinků opiátů (rush effects);

- pokud je buprenorfin zneužíván v kombinaci s dalšími psychotropními látkami, zejména alkoholem a benzodiazepiny, zvyšuje se riziko předávkování.

Mezi prostředky jak zabránit odklonu od léčebného použití nebo injekční aplikaci vlastní dávky buprenorfinu patří:

- podávání léku pod dohledem;
- Suboxone®.

A co Suboxone?

Suboxone® je kombinace naloxonu a buprenorfinu; vznikl ve snaze zabránit pacientům v nitrožilní aplikaci léku. Zatím je Suboxone® dostupný pouze v Austrálii a ve Spojených státech amerických¹¹. Ve USA ho schválila FDA jako omamnou látku kategorie III (Schedule III narcotic) pro léčbu závislosti na opioidech (jako Subutex®). Metadon je drogou kategorie II (Schedule II drug). To umožňuje, aby Suboxone® byl podáván v zařízeních primární péče při maximálním počtu 30 pacientů na jednoho předepisujícího lékaře. Předpokládá se, že přidání naloxonu by mělo omezit zneužívání léku Suboxone® injekční aplikací. Z důvodu krátké historie není dosud dostatek klinických zkušeností pro jednoznačný závěr o účinnosti tohoto léku, kromě toho, že kombinovaná tableta zřejmě potenciál zneužití snižuje, avšak úplně ho neeliminuje.

Jaké jsou optimální podmínky léčby?

Vyhledání léčby je pro většinu pacientů závislých na drogách velkým krokem. Je důležité, aby první kontakt s pacientem vyhledávajícím pomoc byl povzbuzující, motivující a stimulační. Přístup léčebného personálu a celková atmosfé-

ra hrají v tomto ohledu zásadní roli; pacient by měl cítit, že je akceptován a vítán. Nesmírně důležité je, aby byl personál dobře vyškolený a profesionální. Je nezbytné zajistit správné zahájení léčby podle nejnovějších standardů (4 mg jako první dávka, poté následuje dávka 4 mg ve stejný

¹⁰ Také v ČR jsou k dispozici informace o časté injekční aplikaci Subutexu® pocházejícího jak od lékařů, tak z černého trhu (pozn. editora českého vydání).

¹¹ V ČR se chystá jeho distribuce od r. 2007 (pozn. editora českého vydání).

den a do tří dnů další denní dávka. Nejobvyklejší rozpětí dávek je 12 až 24 mg denně. Viz: Guidelines RCGP, 2004).

Při příjmu je třeba pacienty informovat o náhlých abstinčních příznacích a přijmout opatření k jejich odstranění a omezení jejich efektu (viz kapitola 2.1). Z hlediska klasického podmiňování mohou náhlé abstinční příznaky vyvolat pravý opak toho, čeho chceme při prvním kontaktu s pacientem závislým na drogách dosáhnout: nervózní, úzkostný pacient se dozví, že má čekat, než se objeví abstinční příznaky. To nejspíše není ideální způsob zahájení léčby, protože některým pacientům se vybaví represivní opatření z minulosti nebo ozvuky moralistických kázání typu „za tohle si musíš něco vytrpět!!!“ V praxi však lze u naprosté většiny pacientů náhlým abstinčním příznakům předjet a lze je zvládnout. Důležité je podat pacientovi informace o tom, co má očekávat, a zapojit pacienta do procesu zahájení léčby, tj. vysvětlit, že případné náhlé abstinční příznaky jsou pouze dočasné a že lék bude pro pacienta přínosný z dlouhodobějšího hlediska. Další informace pro pacienta mohou být následující:

- Je třeba, abyste si svou první dávku buprenorfinu vzal/a přibližně 6 až 12 hodin po poslední dávce heroínu a 24 až 48 hodin po poslední dávce metadonu.
- Tabletu buprenorfinu nechte rozpustit pod jazykem. Pokud je polknete, nebude tak dobře účinkovat.
- Pokud chcete pokračovat v užívání heroínu, pak buprenorfin není lék pro vás.

Může buprenorfin hrát úlohu při minimalizaci škod?

Podíváme-li se na koncepci minimalizace škod (harm reduction), je třeba jasně říci, že substituční léčba obecně pomáhá pacientům závislým na opioidech minimalizovat škody, které působí sami sobě a ostatním. To platí také o léčbě buprenorfinem. Výzkum jasně ukazuje, že pacienti na buprenorfinu už dále nepotřebují užívat nelegální látky, a tak se mohou vyhnout injekční ap-

likaci kontaminovanými jehlami; už nemusejí užívat kontaminované pouliční drogy; nemusejí už být zapojeni do trestné činnosti k získání prostředků na financování drogové závislosti atd. Takže stojí-li otázka „Minimalizuje buprenorfin škody způsobované drogami?“, odpověď zní kladně.

Jakmile však tato otázka směřuje více k užití buprenorfinu v podmínkách orientovaných na minimalizaci škod (harm reduction), odpověď je složitější. Mnoho drogově závislých si vytvořilo systém „samozvládnání“ své závislosti. To znamená, že mají řadu možností a způsobů jak získat drogy a předjet abstinčními příznaky. Získání lékařského předpisu je jedním z nich. Takoví pacienti nebudou dodržovat léčbu a budou střídat užívání předepsané farmaceutické drogy s užíváním nelegálních drog. Tito pacienti budou docházet do uživatelsky přívětivých léčebných programů, uživatelských místností a programů výměny jehel. I když pracovníci těchto zařízení by si možná přáli vidět své pacienty/klienty abstinovat od nelegálních drog, přijímají skutečnost, že závislost na opioidech může být chronickou relapsující nemocí a že pacienti/klienti nadále užívají nelegální látky. Vyřazení z programu může mít negativní důsledky, včetně škodlivého jednání, infekce/přenosu HIV sdílením jehel, trestnou činnost, předávkování atd. Protože pacienti v těchto konkrétních programech minimalizace škod nadále pokračují v užívání nelegálních látek, personál a pacient by pravděpodobně zvolili agonistu, jakým je metadon, spíše než látku s účinky částečného agonisty. Pro tuto skupinu pacientů může být účinek „čisté hlavy“ na buprenorfinu dalším důvodem proč tento lék nezvolit.

Důležitou složkou paradigmatu minimalizace škod je respekt k individuální volbě. To také znamená, že pacienti by měli mít možnost volby optimálního léčebného postupu, o kterém se domnívají, že pro ně bude nejlepší. Rozumí se samosebou, že osoba závislá na heroínu by rovněž měla mít možnost volby mezi metadonem a buprenorfinem. To znamená, že by měly být dostupné obě látky a k dispozici by měla být vhodná léčebná zařízení pro zajištění této léčby na profesionální úrovni.

Je zaškolení dostatečné?

Mnoho mýtů o buprenorfinu (a také o metadonu) pramení z nevhodného užití léku. Často je lék užíván nevhodně, protože personál je nedostatečně zaškolen. Například jestliže není správně provedeno zahájení léčby, pacient léčbu nedokončí a dojde k závěru „buprenorfin mi nijak nepomáhá“. Jestliže náhlé abstinenční příznaky nejsou dobře zvládnuty, pacient si řekne „po buprenorfinu je mi špatně“. Pokud jsou podány nevhodné dávky, pacient prohlásí „i s buprenorfinem mám pořád abstinenční příznaky“. Jsou-li předepsány vysoké dávky buprenorfinu a pacientovi je dovoleno přijímat lék bez jakéhokoli dozoru, je možné, že buprenorfin bude aplikován injekčně anebo skončí na černém trhu, což povede k mýtu, že „buprenorfin se vždycky dává injekčně, je to jen další droga...“.

Aby bylo možné zaručit optimální kvalitu léčby a předejít vzniku dalších mýtů, je velice důležité zajistit nezávislé školení pro všechny, kdo v oblasti léčby drogové závislosti pracují. Týká se to jak praktiků, kteří teprve začínají, tak těch, kdo už mají větší zkušenosti. V případě těch, kdo právě začínají předepisovat buprenorfin, je třeba se zabývat těmito tématy:

- zahájení léčby;
- náhlé abstinenční příznaky;
- indikace a kontraindikace;
- dávkování;
- únik na černý trh;
- informace pro pacienta.

Těm, kdo už mají s předepisováním buprenorfinu zkušenosti, by měla být k dispozici pravidelná supervize nebo kolegia pro výměnu zkušeností a diskusi o konkrétních klinických otázkách, jako je například nasazení buprenorfinu u zvláštních skupin pacientů a pružnost dávkovacího režimu.

Stejně jako v kterékoli jiné oblasti medicíny je důležité, aby školení, které by mohl financovat farmaceutický průmysl, prováděli odborníci z oboru a nezávislé organizace.

Jaká může být úloha primární péče a praktických lékařů?

Řada zemí má zkušenosti s tím, že léčbu drogové závislosti, a především předepisování metadonu anebo buprenorfinu pro léčbu závislosti na opioidech zajišťují praktičtí lékaři. I když mnozí namítají, že zařízení primární péče nejsou nejlepšími prostředím pro tento konkrétní typ léčby, zapojení praktických lékařů do léčby drogové závislosti má několik výhod:

- Praktičtí lékaři mají zásadní význam při léčbě chronických onemocnění, jako je například hypertenze a diabetes. Důležitou úlohu mohou hrát také při zvládání jiných chronických nemocí, jakou je závislost na opioidech.
- Dostávat buprenorfin od praktického lékaře je méně stigmatizující než muset docházet na specializovanou kliniku. Pacient je léčen jako ostatní pacienti svým obvodním lékařem. Často je to velmi dobrý začátek jak se vzdálit drogové scéně.
- Znamená vyřešení logistických problémů, protože specializovaná centra pro léčbu drogových závislostí mají omezenou kapacitu, a proto fungují na základě pořadníku. Zatímco je pacient zařazen do pořadníku, může (a) nadále pokračovat ve škodlivých praktikách (včetně rizika infekce/přenosu HIV a předávkování) a (b) ztratit motivaci. Z pohledu veřejného zdraví je důležité zajistit, aby co nejvíce drogově závislých dostávalo lékařskou péči.
- Dostat předpis od praktického lékaře a vyhlednout si buprenorfin v místní lékárně může být pro pacienta pružnějším řešením, než když dochází na specializovanou kliniku. Zvláště pro pacienty, kteří mají (nepravidelnou) práci, to bude velkou výhodou.
- Zapojení praktických lékařů v celkovém systému do léčby drogově závislých pacientů je nákladově efektivní. Obecně je léčba drogově závislého pacienta v zařízení primární péče levnější než léčba ve specializovaném centru.
- Praktický lékař vidí pacienta v jeho vlastním sociálním kontextu a může řešit další psychosociální a lékařské otázky, jako například předepsat antikoncepci.

Existují také možné nevýhody, jako například:

- Praktický lékař možná nebude tak dobře vybaven, aby zvládl komplikované situace, jako například současné užívání několika drog, psychiatrická komorbidita, manipulativní chování, jež se někdy u drogově závislých osob projevují.
- V situacích podávání léku bez dozoru mohou někteří pacienti užít dávku v domácích podmínkách nesprávným způsobem (buďto ji příliš brzy polknou, aplikují injekčně nebo prodají); ve specializovaných službách s podáváním léku pod dohledem bude toto riziko menší.
- Praktičtí lékaři mívají velký počet pacientů a při omezeném zaškolení se obávají představy, že by se zapojili do této oblasti práce.
- Někteří drogově závislí pacienti možná raději nebudou chtít docházet ke svému praktickému lékaři kvůli mýtu, že praktický lékař tuto informaci sdělí jejich rodině.

Obecně jsme přesvědčeni, že praktičtí lékaři/centra primární péče hrají v léčbě drogově závislosti významnou úlohu. Spolupráce mezi specializovanými centry a praktickými lékaři/centry primární péče je důležitá, protože klinická zařízení pro léčbu drogových závislostí se soustředí na komplikovanější a „těžší“ pacienty a praktičtí lékaři pečují o pacienty stabilnější.

Proč metadon podléhá přísnější regulaci než buprenorfin?

V mnoha zemích je předepisování metadonu obklopeno složitými administrativními procedurami, což znamená, že metadon mohou předepisovat pouze specializovaná centra nebo lékaři specialisté. Buprenorfin je dostupnější zvláště ve Francii a v USA, protože ho mohou předepisovat lékaři primární péče¹².

Různé přísné předpisy jsou především důsledkem bezpečnostního profilu buprenorfinu. Samotný buprenorfin vyvolává respirační depresi méně než metadon, a proto je riziko předávkování nižší. Pouze v případě užití buprenorfinu v kombi-

naci s alkoholem nebo benzodiazepiny může dojít k předávkování. Ve Spojených státech amerických byl buprenorfin zařazen mezi léky kategorie III (Schedule III), zatímco metadon je lékem kategorie II (Schedule II).

Lékaři by se měli rozhodovat podle toho, který lék je pro kterého pacienta nejlepší. V případě závislosti tomu tak vždy není. Rozhodnutí o medikaci, režimu léčby, a dokonce i dávkování jsou mnohdy ovlivněna zásahy manažerů, tvůrců politik a politiků (Dutch Medical Inspection, 2005). V mnoha zemích získal metadon pověst „dalšího opiátu“, kdy předepisující lékař je téměř vnímán jako „drogový dealer v bílém plášti“. Přijmout udržovací léčbu také znamená uznat, že drogová závislost je chronická nemoc. Mnohým politikům a tvůrcům politik se tato myšlenka nelíbí, zvláště kvůli finančním důsledkům. To jsou některé z důvodů, proč má buprenorfin mezi politiky a tvůrci politik mnohem pozitivnější image. Buprenorfin lze použít v procesu detoxifikace, pacienti mají jasnou mysl a pokud dojde ke zneužívání, je méně nebezpečné než zneužívání metadonu. Obecně lze konstatovat, že je dobře, že je nyní k dispozici méně stigmatizující lék pro léčbu závislosti na opioidech. To by však nemělo být hlavním důvodem pro jeho předepisování. Zůstává nadále na lékaři a jeho pacientovi, aby zjistili, který lék vyhovuje konkrétnímu pacientovi nejlépe, nezávisle na politických důvodech.

Nevhodné předepisování – hlášené například v České republice (Jiří Richter, osobní komunikace), kde někteří praktičtí lékaři údajně vydávají předpisy na buprenorfin na dobu až dvou měsíců – může vést k tomu, že velká množství buprenorfinu se dostanou na černý trh. To by pro tvůrce politik mohlo být důvodem k zavedení přísnější regulované preskripce. Farmaceutický průmysl tento vývoj předjímal, když vyvinul Suboxone®, který funguje jako buprenorfin při sublingvální aplikaci, avšak vyvolává akutní abstinenční příznaky, jestliže ho osoby závislé na opioidech aplikují injekčně (to způsobuje přidáný naloxon, viz 2.1).

12 Také v ČR může buprenorfin předepsat jakýkoliv lékař bez ohledu na specializaci (pozn. editora českého vydání).

Předpisy ohledně řízení motorového vozidla se mezi jednotlivými zeměmi liší. Výzkum naznačuje, že pacienti, kteří berou stabilní dávku buprenorfinu (nebo metadonu) a dodržují léčbu, jsou schopni řídit automobil. Pokud jsou v zemi přísné zákony zakazující řízení motorového vozidla při užívání metadonu (jako je tomu například v Itálii), pacienti mohou upřednostňovat buprenorfin, aby mohli dále řídit.

Je buprenorfin příliš drahý?

Pravděpodobně nejčastěji uváděnou připomínkou našich respondentů je skutečnost, že buprenorfin je příliš drahý. Než tuto otázku zvážíme, je třeba připomenout, že léčení je vždy nákladově efektivnější než neléčení nebo než trestněprávní intervence. Údaje ze Spojeného království ukazují, že s každou librou vloženou do léčby se ušetří tři libry na nákladech trestněprávního systému (Gossop a kol., 1998).

Dále je třeba, aby na začátku předepisování buprenorfinu personál věnoval v porovnání s metadonem pacientům více pozornosti. V průběhu léčby vyžaduje dohled nad podáváním buprenorfinu (z důvodu pomalejšího procesu rozpouštění sublingválních tablet) více času personálu než dohled při podávání metadonu.

Buprenorfin však lze brát dvakrát nebo třikrát týdně, zatímco metadon je nutné brát jednou denně. Takže z dlouhodobého hlediska mohou pacienti, kteří dostávají buprenorfin, vyžadovat méně času, co se týká aplikace léku pod dohledem.

Je několik způsobů, i když v praxi obtížně proveditelných, jak vypočítat náklady na léčbu a v posledních několika letech se těmito aspekty zabývalo několik studií. Lintzeris a Ford (2005) je ve svém přehledu shrnují takto: Ve Spojeném království byly náklady na buprenorfin a jeho podávání vyčísleny jako 1,5 až 3,4krát vyšší než u metadonu, podle použitých dávek a způsobu podávání. Jak už jsme uvedli výše, buprenorfin může být podáván méně často než denně, což má velký dopad na náklady léčby. Dalším způsobem jak vypočítat náklady na léčbu je vzít v úva-

hu skutečnost, že lék je pouze jednou ze složek celkových nákladů udržovací léčby. Sečteme-li celkové náklady komplexní léčby, včetně nákladů personálních a režijních a včetně dalších služeb, celkový rozdíl v nákladech mezi léčbou buprenorfinem a metadonem je méně výrazný (Lintzeris, 2005).

Tvrdíme, že tento způsob kalkulace nákladů může být vhodný v zemích, jako je Austrálie, Spojené státy americké a většina západní Evropy. Z hlediska veřejného zdraví, zejména v podmínkách s menšími zdroji, kde náklady na léčbu budou jiné povahy, je však důležité zajistit léčbu co největšímu počtu lidí v rámci daného rozpočtu. Abychom dospěli do situace, kdy lékaři a pacienti mohou sami náležitě rozhodnout o tom, zda použít metadon nebo buprenorfin, neměla by cena této látky být překážkou. Dosud není jasné, co se stane, až buprenorfin bude k dispozici jako generický lék. Dojde tím ke snížení ceny, jak jsme toho byli svědky u antiretrovirotik pro léčbu HIV?

Je možné spolupracovat s farmaceutickým průmyslem, a přitom zůstat nezávislým?

Jednou z připomínek, kterou jsme dostali během ankety, byla otázka, zda bychom měli spolupracovat s farmaceutickým průmyslem a zda dokážeme zachovat nestrannost. V úvodu jsme se touto otázkou už krátce zabývali. V následujícím odstavci ji dále rozvádíme.

Nejprve bychom rádi uvedli příklad toho, jak mezinárodní organizace, v tomto případě Úřad pro drogy a kriminalitu Organizace spojených národů (United Nations Office on Drugs and Crime, UNODC) byla vystavena tlaku ze strany největšího ze svých jednotlivých přispěvatelů, a to Spojených států amerických. V letech 2003 a 2004 Antonio Maria Costa, ředitel UNODC, vyjádřil podporu pozitivním změnám v ruském trestním zákoníku, rozšíření programů výměny jehel v zemích potýkajících se s epidemiemi HIV v důsledku injekčního užívání drog, i dalším opatřením k minimalizaci škod souvisejících s drogami. V březnu 2004 Organizace spojených národů (včetně UNODC) zveřejnila několik koncepčních

dokumentů. Jeden z nich se týkal poskytování sterilního injekčního náčiní a jednoznačně doporučoval implementaci programů výměny jehel a stříkaček, aby se zastavilo šíření HIV mezi injekčními uživateli drog. Dne 10. listopadu 2004 se ředitel UNODC Antonio Maria Costa setkal s Robertem Charlesem, náměstkem ministra Spojených států amerických pro záležitosti mezinárodního boje s narkotiky a vymáhání práva (Assistant Secretary for International Narcotics and Law Enforcement Affairs U.S.). Po této schůzce pan Costa napsal panu Charlesovi dopis, ve kterém se zavázal revidovat všechny elektronické a tištěné dokumenty UNODC z hlediska zmínek o „harm reduction“, tyto odkazy z textů odstranit a být „v budoucnosti ještě ostražitější“. Změna postoje pana Costy dobře ilustruje, jak dárce vyvíjí tlak (velkou mezinárodní organizací) a jak se mu daří měnit její politiku.

K našim prohlášením v úvodu ohledně úlohy farmaceutických firem můžeme dále uvést toto: je samozřejmé, že jejich prací je prodávat léky a vytvářet zisk. Zároveň je však v jejich zájmu, aby lék měl dobrou „image“ a aby byl předepisován správně. Výzkum a školení jsou proto důležitými nástroji. Dnes má mnoho zemí pro farmaceutické firmy regulační rámec a etický kodex. Taková

opatření omezují dary a další odměny, které farmaceutičtí výrobci mohou věnovat lékařům a zdravotním pojišťovnám, aby podpořily předepisování určitých léků. V našem případě můžeme konstatovat, že nebyl zaznamenán žádný konkrétní tlak na obsah této brožury kromě jasné dohody, že odevzdáme kvalitní práci.

Proč tak agresivní kampaň?

Někteří odborníci se vyjádřili, že farmaceutický průmysl vede příliš agresivní kampaň za zavedení buprenorfinu, zatímco v případě metadonu k tomu nikdy nedošlo. To lze vysvětlit skutečností, že metadon není značka, ale generický produkt, a proto byl vždy vyráběn menšími společnostmi nebo farmaceuty v lékařských zařízeních, kteří z tohoto léku měli jen malé finanční výnosy.

Když byl ve Francii uveden na trh Subutex®, mnoho odborníků v drogové oblasti bylo překvapeno kroky farmaceutických společností, jako například sponzorováním konferencí a hrazením výzkumných projektů, protože pro většinu lidí v oboru adiktologie to byla novinka, i když je to zcela běžné v jiných oblastech medicíny. Dá se tím vlastně vysvětlit, proč se zpočátku mnoho odborníků stavělo k buprenorfinu skepticky.

2/3

Perspektivy uživatelů

Tato část se zabývá buprenorfinem z pohledu pacienta. Uživatelé z britské Alliance2 se s námi podělili o některé své postřehy, obavy a zkušenosti. I když buprenorfin je stále ještě relativně neznámý v některých částech Evropské unie, tam, kde byl zaveden, určitě mezi pacienty vzbudil zájem. Potenciální pacienti, kteří se chtějí léčit ze závislosti na opioidech, povaha buprenorfinu (skutečnost, že je to částečný agonista) nadchla a zároveň vylekala. Pro ty z nich, kterým metadon nepomáhá, buprenorfin představuje naději. Ale těm, kterým vyhovuje metadon nebo kteří se k metadonu chtějí vrátit, buprenorfin může připadat jako potenciální hrozba. Takové negativní pocity jsou minimalizovány v podmín-

kách léčby, kde jsou informace snadno dostupné a rozhodnutí o léčbě jsou přijímána s aktivním souhlasem pacienta. Mohou být situace, kdy je přijato klinické rozhodnutí nasadit buprenorfin, avšak pacientovi to nevyhovuje. Velmi pomáhá ujištění, že se pacient k alternativě úplných agonistů může vrátit, pokud mu buprenorfin nepomůže.

Lidem pohybujícím se mimo oblast léčby může připadat, že mezi oběma léky je jen malý rozdíl, jelikož jsou oba registrovány pro léčbu závislosti na opioidech. I když mezi metadonem a buprenorfinem určitě jsou podobnosti, jsou mezi nimi také některé rozdíly. Proto je důležité podat pa-

cientům přesné informace o všech různých léčebných postupech, aby se mohli aktivně podílet na stanovení takové léčby, která pro ně bude nejlepší.

Subjektivní účinky

Rozdíly mezi oběma léky, které podle všeho pacienti vnímají, souvisejí se subjektivními účinky těchto léků a způsobem, jakým jsou užívány. Tyto subjektivní rozdíly jsou shrnuty níže:

Zdá se, že buprenorfin:

- v menší míře vytváří pocit, že pacient si vzal lék stimulující opiatové receptory v porovnání s metadonem (jasná mysl);
- je méně nepříjemný při abstinenci než jiné opiáty;
- blokuje užívání heroínu mnohem účinněji než metadon, což mohou ocenit někteří pacienti usilující o abstinenci;
- je ve srovnání s metadonem spojován s menší stigmatizací.

Tyto rozdíly se projevují ve třech konkrétních otázkách o buprenorfinu, které obvykle pacienty zvláště zajímají:

- jeho pověst rychlejšího a méně nepohodlného způsobu dosažení abstinence od heroínu;
- jeho schopnost zkrátit akutní abstinenci syndrom u lidí fyzicky závislých na opiátech;
- skutečnost, že blokuje účinek heroínu úspěšněji než metadon.

Alternativa metadonu?

Pro některé pacienty je důležitým faktorem skutečnost, že buprenorfin není metadon, ale něco jiného. Někteří pacienti na metadonu, kteří dodržují léčbu, se necítí „uspokojeni“ metadonem. To může být dobrá indikace pro zvážení toho, zda by buprenorfin mohl být uspokojivějším lékem. Je však důležité mít na paměti, že někdy jsou pacienti nespokojeni z důvodu nevhodně stanovené dávky metadonu, a také kvůli mnohdy každodennímu sledování, které je v některých metadonových programech stále ještě povinné.

V situacích, kdy nespokojenost s metadonem souvisí s přílišným utlumením, může pomoci buprenorfin, u něhož je počet hlášených případů takových vedlejších účinků mnohem menší. Naopak jiní pacienti oceňují právě tento pocit a pro ty může být vhodnější metadon.

Náročnější zahájení léčby?

Buprenorfin vyžaduje od pacienta o něco náročnější fázi zahájení léčby, a to kvůli nutnosti abstinentovat v době podání první dávky. Může také nastat krátké období diskomfortu, jak si tělo na lék zvyká.

„Čistší hlava“?

Někteří pacienti na buprenorfinu uvádějí, že když berou buprenorfin, mají ve srovnání s metadonem „čistší hlavu“, i když pro to nejsou žádné objektivní důkazy. Emoce a nepříjemné pocity, které úplní agonisté jako heroín nebo metadon mohly blokovat, mohou u pacienta vystoupit do popředí. Někteří pacienti to mohou uvítat. Pro jiné to však může být něčím, na co nejsou připraveni. Otupování bolestivých emocí mohlo být jedním z důvodů pokračujícího užívání opioidů. Pokud na tuto možnost pacienti nejsou připraveni, mohou být zklamáni. To nakonec může vést k odmítnutí léčby s potenciálně škodlivými důsledky.

Dávkování nižší než jedenkrát denně

Jedním z cílů léčby je zajistit větší nezávislost pacienta, a to nejen na nelegálních látkách, jako je heroín, ale také na pomáhajících institucích. Je to pomalý proces, který vyžaduje péči. Pokud je pacient ponechán „sám sobě“ příliš brzy, může dojít k relapsu. Je-li však pacient léčen a musí dodržovat příliš mnoho pravidel, je riziko, že začne být nepřátelský. Když je za pacienta vše rozhodnuto, ztrácí schopnost přijmout iniciativu sám za sebe a může u něho dojít k částečné institutionalizaci. Pro pacienta nastupujícího léčbu může být důležité, aby si každý den během zahájení léčby přišel vyzvednout svůj lék, ale je to po určité době také zátěž, která brání pacientům zařadit se do „normální“ společnosti. V metadonových programech musí být lék užíván každých 24 hodin, takže jsou dvě alternati-

vy: pacient musí docházet denně na podání léku pod dohledem nebo dostane dávku s sebou domů. V případě buprenorfinu je možností více: pacient může přijít třikrát týdně a dostat pod dohledem dvoudenní nebo i tří denní dávku. To má výhody pro pacienta i pro léčebný personál: je zde mnohem menší riziko úniku buprenorfinu na černý trh a pacient má větší volnost dělat věci, které jsou důležité pro jeho uzdravení.

Každý pacient je jedinečný

Každý pacient je jedinečný ve své reakci na různé léky. Proto je obtížné zobecňovat. Podstatnému počtu lidí závislých na opiátech také nějakou dobu trvalo, než podstoupili léčbu buprenorfinem, takže si mohou začít vyměňovat zkušenosti a oddělit přehánění od faktů. Avšak teprve nyní, kdy se buprenorfin používá v Evropě jen několik málo let, získáváme lepší představu o některých důvodech, proč určití pacienti dávají přednost buprenorfinu před metadonem.

Proces rozhodování

Jakmile je rozhodnuto, že pro pacienta je vhodná farmakoterapie, umožňují mu některé léčebné služby, aby sám učinil konečné rozhodnutí o volbě léku, který bude užívat, přičemž nejprve pacientovi poskytnou informace o obou lécích. Jiné služby, zvláště v případě uživatelů s menším stupněm závislosti, žádají pacienta, aby začal s buprenorfinem. V ideálním případě by pacient a léčebný tým měl rozhodnutí přijmout společně, při vzájemné součinnosti, a měl by dohodnout plán postupu pro případ, že by pacient měl problémy zvyknout si na lék. Nejeфекtivnější léčebné programy jsou ty, které zajišťují podávání optimálních dávek léku (obvykle 60 až 120 mg metadonu nebo 12 až 24 mg buprenorfinu denně) v rámci komplexního programu léčby. Ten by měl podle potřeby zahrnovat pravidelné kontroly, všeobecnou lékařskou péči a psychologickou podporu. Tyto programy také berou udržovací léčbu za stejně platný cíl léčby jako abstinenci a dbají na to, aby jejich pacienti cítili, že mají smysluplnou úlohu při rozhodování o optimální dávce. Vzhledem k vysoké nemocnosti a úmrtnosti pacientů závislých na opioidech je úkolem veřejného zdravotnictví zajistit bezpečnou

a účinnou medicínskou léčbu co největšímu počtu pacientů, pro něž může mít přínos, a zároveň minimalizovat riziko zneužití předepisovaných léků.

ZÁVĚRY

V posledním desetiletí byla provedena celá řada studií a celkový závěr je ten, že narůstá množství důkazů a zároveň klinických zkušeností svědčících o účinnosti buprenorfinu jako užitečného doplňkového léku při léčbě závislosti na opioidech. Buprenorfin se ukázal jako bezpečný lék, účinný při udržování pacientů v léčbě a prevenci užívání nelegálních opiátů, i když ne účinnější než metadon. Zdá se, že více důkazů svědčí ve prospěch abstinenci léčby než léčby udržovací, zvláště u motivovaných pacientů, kteří chtějí s užíváním opiátů přestat (Gowing a kol., 2005; WHO, 2004, Lintzeris a kol., 2005, RCGP, 2004, Ford, 2005).

Protože buprenorfin je částečný agonista, jeho bezpečnostní profil je lepší než v případě úplných agonistů, jako je metadon a heroin. Buprenorfin méně způsobuje respirační deprese než metadon, a riziko předávkování je tedy nižší. Jestliže je však buprenorfin užíván v kombinaci s alkoholem nebo benzodiazepiny, je třeba vědět, že může nastat předávkování, stejně jako v případě všech opioidů.

Mezi oběma léky jsou rozdíly objektivní i subjektivní povahy. Volba jednoho nebo druhého je rozhodnutím, které zahrnuje řadu faktorů a které by mělo ideálně proběhnout až po důkladném zvážení všech pro a proti lékařem a pacientem. Rozhodnutí ovlivňují i další, jiné než klinické faktory, jako je například dostupnost a náklady na jednotlivé léky.

Buprenorfin je možné zneužívat. Údaje potvrzují, že buprenorfin je někdy aplikován injekčně, když pacient dostane dávku s sebou domů nebo si ji opatří na černém trhu. Injekční aplikace buprenorfinu vyvolává mírný euforický efekt a je riskantní, pokud je aplikována použitými jehlami/stříkačkami anebo pokud je aplikována v kombinaci s užitím alkoholu anebo benzodiazepinů.

Dosud o buprenorfinu přetrvává mnoho mýtů, které mnohdy pramení z nedostatku důkazů, nedostatečných informací, nesprávné klinické praxe anebo zneužívání léku pacienty. Je velmi dů-

ležitě se jimi důkladně zabývat. Přestože v posledním desetiletí proběhl rozsáhlý výzkum, důkazy v některých oblastech nadále chybí nebo jsou nedostatečné, například co se týká adekvátního režimu dávkování pro určité skupiny pacientů. Tam, kde důkazy existují, se klinická praxe zlepšila poskytováním informací a školení, prevencí nevhodného užívání léku a postupem podle klinických pokynů. Mnoho zemí má takové metodiky a mechanismy, které zabezpečí, že tyto pokyny budou dodrženy. I když se nejedná o klinické pokyny, přesto tato brožura uvádí některé příklady správné klinické praxe, jako například potřebu řádného informování pacienta, vhodného zahájení léčby, náležitého dávkování a poskytnutí doplňkové psychologické a sociální péče.

Důležitou otázkou je cena léků: buprenorfin je významně dražší než metadon. I když je třeba mít na paměti, že léčení pacienta závislého na heroinu je vždy nákladově efektivnější než neléčení nebo trestněprávní intervence, otázka nákladů na léky je v podmínkách s menšími zdroji velmi závažná. Proto Euro-Methwork zastává názor, že cena buprenorfinu by v rozvojových zemích a tranzitních ekonomikách měla být snížena. To by výrazně přispělo k dosažení situace, kdy se pacienti a poskytovatelé léčby mohou svobodně rozhodnout, který lék bude pro konkrétního pacienta nejlepší.

Upřímně doufáme, že tato brožura bude užitečná pro poskytovatele léčby, uživatele služeb a jejich přátele a rodiny, vědecké pracovníky a tvůrce politik, kteří se chtějí dozvědět více o buprenorfinu. Věříme, že přispěje k vyvrácení některých mýtů o buprenorfinu a k dalšímu zvyšování kvality léčby závislosti na heroinu.

POUŽITÁ LITERATURA

- Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S, Ferri M, Mayet S. Psychosocial and pharmacological treatments versus pharmacological treatments for opioid detoxification. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 1. Art. No.: CD005031. DOI: 10.1002/14651858.CD005031.
- Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S, Ferri M, Mayet S. Psychosocial combined with agonist maintenance treatments versus agonist maintenance treatments alone for treatment of opioid dependence. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 1. Art. No.: CD004147.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD004147.pub2.
- Auriacombe M, Fatseas M, Dubernet J, Dalouede JP, Tignol J. French field experience with buprenorphine. *Am J Addict.* 2004;13 suppl 1:17–28.
- Ball JC, Ross A. The effectiveness of methadone maintenance treatment: patients, programmes, services, and outcomes. New York: Springer-Verlag, 1991.
- Barnett PG et al. A meta-analysis comparing buprenorphine to methadone for treatment of opiate dependence. *Addiction* 2001; 96:683–90.
- Breen CL, Harris SJ, Lintzeris N, Mattick RP, Hawken L, Bell J, Ritter AJ, Lenne M, Mendoza E. Cessation of Methadone maintenance treatment using buprenorphine: transfer from methadone to buprenorphine and subsequent buprenorphine reductions. *Drug Alcohol Depend.* 2003; 71:49–55.
- De Ducla M, Gagnon C, Mucchielli A, Robinet S, Vellay A. Comparison of high dose buprenorphine treatments of opiate dependent outpatients in four healthcare networks. *Ann Med Interne (Paris)* 2000;151 (suppl B):B9–15.
- Dole VP, Nyswander M. A medical treatment for diacetylmorphine (heroin) addiction: a clinical trial with methadone hydrochloride. *JAMA* 1965; 193: 80–84.
- Dutch Medical Inspection. *Behandeling met methadon: het kan en moet beter.* Den Haag, 2005.
- Farrell M, Ward J, Mattick R, Hall W, Stimson G, des Jarlais D, Gossop M, Strang J. Methadone Maintenance Treatment in Opiate Dependence: a Review. *BMJ* 1994; 309: 997–1001.
- Farrell M, Howes S, Verster AD, Davoli M. Reviewing Current Practice in Drug Substitution Treatment in Europe. EMCDD project 1999, no. CT.98 DR.10.
- Fischer G, Hohnson RE, Eder H, Jasch R, Peternell A, Weninger M, Langer M, Aschauer HN. Treatment of opioid-dependent pregnant women with buprenorphine. *Addiction* 2000; 95:239–44.
- Ford C. (2005). Guidance for the use of methadone for the treatment of opioid dependence in primary care. Royal College of General Practitioners. Forthcoming.
- Forum for Collaborative HIV Research (2005). Buprenorphine and Primary HIV Care. Report of a Forum for Collaborative HIV Research Workshop, June 3–4, 2004; Washington, DC. Warden et al.
- Gerra G, Borella F et al. Buprenorphine versus methadone maintenance for opioid dependence: relationship with patient-treatment variables. *Drug Alcohol Depend* 2004;15;75:37–45
- Giacomuzzi SM et al. Buprenorphine versus methadone maintenance treatment in an ambulant setting: a health-related quality of life assessment. *Addiction* 2003;98:693–702
- Gossop M, Marsden J, Stewart D NTORS – At One Year. The National Treatment Outcome Research Study. Changes in Substance Use, Health and Criminal Behaviour One Year after Intake, 1998. (<http://www.doh.gov.uk/ntors.htm>).
- Gowing L, Ali R, White J. Buprenorphine for the management of opioid withdrawal. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 1. Art. No.: CD002025.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD002025.pub2.
- Gowing L, Farrell M, Bornemann R & Ali R. Substitution treatment of injecting opioid users for prevention of HIV infection. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 1. Art. No.: CD004145.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD004145.pub2.
- Haemmig R. Substitutionsbehandlung. *Nepublikovaná přednáška* (2005).
- INCB Report of the International Narcotics Control Board for 2004. Part Four. Statistical Information on Narcotic Drugs. United Nations Publication. Sales E.05.Xi.3 ISBN 92-1-148198-8 ISSN 0257-3717.
- Johnson RE, Jones HE, Fischer G Use of buprenorphine in pregnancy: patient management and effects on the neonate. *Drug Alcohol Depend* 2003; 21,70 (2 suppl):S87–S101.
- Lintzeris N, Clark N, Muhleisen P, Ritter A. National Clinical Guidelines and Procedures for the use of Buprenorphine in the Treatment of Heroin Dependence. Australia, 2001
- Lintzeris N & Ford C. NTA: Buprenorphine Evidence to Practice Briefing (připravuje se k vydání) Forthcoming. (2005)
- Marsch LA. The efficacy of methadone maintenance interventions in reducing illicit opiate use, HIV risk behaviour and criminality: a meta-analysis. *Addiction* 1998; 93: 515–532.

- Mattick RP, Kimber J, Breen C, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 1. Art. No.: CD002207.pub2. DOI:10.1002/14651858.CD002207.pub2.
- Mattick RP, Ali R, White JM, O'Brien S, Wolk S, Danz C. Buprenorphine versus methadone maintenance therapy: A Randomised double-blind trial with 405 opioid-dependent patients. *Addiction* 2003;98: 441–52.
- Petry NM, Bickel WK, Badger GJ. Examining the limits of buprenorphine interdosing interval: daily, every-third-day and every-fifth-day dosing regimens. *Addiction* 2001, 96(6):823–34.
- RCGP, Royal College of General Practitioners. Guidance for the use of buprenorphine for the treatment of opioid dependence in primary care. Royal College of General Practitioners, 2004, revised 2nd Edition.
- Strang J, McCambridge J, Best D, Beswick T, Bearn J, Rees S, Gossop M. Loss of tolerance and overdose mortality after inpatient opiate detoxification: follow up study. *BMJ* 2003; 326: 959–60.
- UNODC World Drug Report, 2002.
<http://www.unodc.org/unodc/index.html>
- UNODC Investing in drug abuse treatment, 2003. A discussion paper for policy makers.
- UNODC World Drug Report, 2004.
<http://www.unodc.org/unodc/index.html>
- Verster A, Buning E. *European Methadone Guidelines. Euro-Methwork*, Amsterdam, 2000
- Verster A, Buning E. Training Manual 'Key Aspects of Substitution Treatment for Opiate Dependence'. *Euro-Methwork*, Amsterdam, 2003.
- Verster A, Buning E. Information for Policy makers on the Effectiveness of Substitution Treatment. *Euro-Methwork*, Amsterdam, 2003.
- Ward J, Hall W, Mattick R. Role of maintenance treatment in opioid dependence. *Lancet* 1999; 353: 221–226.
- Ward J, Mattick R, Hall W. *Methadone Maintenance Treatment and other Opioid Replacement Therapies*. Harwood Academic Publishers, Amsterdam, the Netherlands, 1998.
- WHO Joint Position Paper Substitution maintenance therapy in the management of opioid dependence and HIV/AIDS prevention. position paper / World Health Organization, United Nations Office on Drugs and Crime, 2004 UNAIDS. ISBN 92 4 159115 3 (NLM classification: WM 284).

PŘÍLOHA 1:
DOPORUČENÁ LITERATURA
A INTERNETOVÉ STRÁNKY

Doporučená literatura

Ford C, Lintzeris N. Guidance for the use of buprenorphine for the treatment of opioid dependence in primary care RCGP Drug Et Alcohol Misuse Training Programme RCGP Sex, Drugs and HIV Task Group SMMGP, Revised 2nd Edition 2004

Lintzeris N, Clark N, Muhleisen P, Ritter A. National Clinical Guidelines and Procedures for the use of Buprenorphine in the Treatment of Heroin Dependence. Australia, 2001. http://www.nationaldrug-strategy.gov.au/pdf/buprenorphine_guide.pdf

Užitečné internetové stránky

http://www.jointogether.org/sa/issues/hot_issues/bupe/
<http://opioids.com/buprenorphine>
<http://www.update-software.com/Abstracts/AB002025.htm>
<http://www.cochrane.org/cochrane/revabstr/AB002207.htm>
<http://www.patient.co.uk/showdoc/27000288/>
<http://buprenorphine.samhsa.gov/about.html>
<http://www.dhhs.tas.gov.au/services/view.php?id=354>
http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/subutex_suboxone/default.htm
http://www.mja.com.au/public/issues/176_04_180202/cla10539.html
<http://www.health.vic.gov.au/drugs/index.htm>
http://www.nationaldrugstrategy.gov.au/pdf/buprenorphine_guide.htm
<http://www.nationaldrugstrategy.gov.au/publications/illicit.htm>
<http://www.euromethwork.org>
<http://www.ihra.net>

PŘÍLOHA 2:
SEZNAM OSLOVENÝCH ODBORNÍKŮ

Své připomínky a zpětnou vazbu poskytli tito odborníci:

Andrew Bennett, Spojené království
Wim van den Brink, Nizozemí
Barbara Broers, Švýcarsko
Andrew Byrne, Austrálie
Holly Catania, Spojené státy americké
Anindya Chatterjee, UNAIDS
Maurizio Coletti, Itálie
Marina Davoli, Itálie
Michael Farrell, Spojené království
Gabriella Fischer, Rakousko *
Chris Ford, Spojené království *
Robert Haemmig, Švýcarsko *
Sue Henry-Edwards, Austrálie
Andrej Kastelic, Slovinsko
Hans-Guenter Meyer-Thompson, Německo *
Bill Nelles, Kanada *
Nicolas Lintzeris, Spojené království *
Bob Newman, Spojené státy americké
Eduardo Polidori, Itálie *
Vladimir Poznyak, Světová zdravotnická organizace
Gerrit van Santen, Nizozemí
Emilis Subata, Litva
Marta Torrens, Španělsko
Adam Winstock, Austrálie
Alex Wodak, Austrálie *

** odborníci, kteří revidovali pracovní verzi této brožury*

Buprenorfin

Rozbor kritických otázek

© Vydal/ Úřad vlády České republiky, 2007

1. vydání v jazyce českém

Redakčně uzavřeno 30. 11. 2006

Design Missing-Element

Sazba Vladimír Vašek

ISBN 978-80-87041-11-6

BUPRENORFIN ROZBOR KRITICKÝCH OTÁZEK

■ Během posledních třiceti let se stal nejpoužívanějším lékem při léčbě závislosti na opioidech metadon. Rozsáhlé vědecké důkazy svědčí o tom, že metadon, pokud je vhodně předepisován, významně pomáhá zlepšit zdraví a sociální situaci lidí se závislostí na opioidech.

■ Buprenorfin byl zaveden před deseti lety a v léčbě závislosti na opioidech si rychle získal popularitu. Cílem předkládané publikace je zabývat se kritickými připomínkami k buprenorfinu, jeho zavádění, účinnosti, bezpečnosti a zejména nákladům. Brožura může být chápána jako kombinace krátkého přehledu vědeckých důkazů a zkušeností z klinické praxe o substituční léčbě buprenorfinem. Byly shromážděny převládající názory a pohledy na buprenorfin prostřednictvím průzkumu, kterého se zúčastnila řada odborníků z této oblasti.

■ Překlad publikace čtenářům předkládá Národní monitorovací středisko pro drogy a drogové závislosti, které je pracovištěm Úřadu vlády České republiky. Plné znění této publikace, dříve vydané publikace a informace o připravovaných publikacích najdete na webové stránce www.drogy-info.cz v sekci Publikace. Distribuci zajišťuje vydavatel.

ISBN 978-80-87041-11-6



neprodejné